Питання клінічної офтальмології

УДК 617.7-007.681:575.174.015.3

Зв'язок первинної відкритокутової глаукоми з поліморфізмом rs2070744 (T-786C) гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3) в українській популяції

О. А. Ісаєв, аспірант, лікар-офтальмолог; **В. М. Сердюк,** д-р мед.наук, професор

Дніпровський державний медичний університет

Комунальне підприємство «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня»

Дніпро (Україна)

Актуальність. *Ендотеліальна дисфункція та поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3) відіграють важливу роль у патогенезі глаукомної оптичної нейропатії (ГОН) при первинній відкритокутовій глаукомі (ПВКГ). Перспективним поліморфізмом, який пов'язаний з ПВКГ, є rs2070744 (T-786C) гена NOS3, який розташований у промоторі гена.*

Мета: *визначити зв'язок первинної відкритокутової глаукоми у пацієнтів української популяції з поліморфізмом rs2070744 (T-786C) гена NOS3.*

Матеріал і методи. *Обстежено 153 пацієнти (153 ока) з ПОУГ та 47 пацієнтів контрольної групи (47 очей). Вік пацієнтів основної групи – 65,0±13,1 років, тривалість захворювання – 4,9±5,3 років. Молекулярно-генетичні дослідження проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням тестової системи Taq Man Mutation Detection Assays Life-Technology (США).*

Результати. *Алельний поліморфізм rs2070744 гена NOS3 був асоційований з ПВКГ – мінорний алель Т знижував її ризик у 1,7 раза (ВШ=0,589; 95% ВІ 0,370-0,938; р=0,025). Пацієнти – носії генотипу СС rs2070744 порівняно з носіями інших генотипів (СТ та ТТ) були молодшими (на 13,2 і 13,9 років, відповідно; р<0,001); також носії алелю С були молодшими за носіїв предкового алелю Т (61,9±14,4 років проти 69,3±9,6 років; р<0,001). Пацієнти – носії генотипу ТТ з ПВКГ мали кращу периметрію (MD і PSD) і більшу товщину шару нервових волокон сітківки (RNFL) і комплексу макулярних гангліозних клітин (GCC).*

Висновки. *Таким чином, алельний поліморфізм rs2070744 гену NOS3 мав протективний ефект у відношенні розвитку ПВКГ у українських пацієнтів, сприяв меншим проявам ГОН та її прогресії.*

Ключові слова:

первинна відкритокутова глаукома, rs2070744 (T-786C) NOS3

Актуальність. Станом на 2010 рік понад 60,5 млн. людей у всьому світі страждали на глаукому [1]. За підрахунками ВООЗ у 2019 році 11,9 млн. людей мали помірне або тяжке порушення зору або сліпоту через глаукому, діабетичну ретинопатію або трахому, що не піддаються лікуванню і ведуть до незворотної прогресуючої втрати зору [2]. Згідно до глобального епідеміологічного дослідження, спостерігається зростання захворюваності на глаукому на 122% з 1990 по 2015 р.р. незалежно від статі, з піком до 60 років [3, 4]. В 2013 році кількість людей з виявленою глаукомою у віці від 40 до 80 років становила 64,3 млн., прогнозована кількість таких пацієнтів в 2020 році досягне 76,0 млн., а до 2040 року – 111,8 млн. [5].

Найбільш поширеною формою глаукоми, за даними Американської оптометричної асоціації, є первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ), яка розвивається повільно і зазвичай без будь-яких симптомів [6]. В світі, серед населення віком від 40 до 80 років розповсюдженість ПВКГ становить 3,54% (95% ВІ 2,09-5,82) [7]. Щодо етнічної приналежності, то найвища поширеність ПВКГ зареєстрована в популяції чорношкірих: 5,2% у віці 60 років та 12,2% у віці 80 років; у латиноамериканців поширеність ПВКГ складає 2,3%, а у білошкірих людей – 1,99% (95% ВІ 1,86-2,12) [8].

Ще в 1994 році Йозеф Фламеро описав первинну дизрегуляцію судин як стан, що тимчасово порушує адаптацію кровообігу до потреб тканин [9]. В патогенезі розвитку специфічного пошкодження гангліонарних нейронів та їх відростків при ПВКГ – глаукомої оптичної нейропатії (ГОН), особлива роль належить розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) [10]. Через здатність провокувати вазоконстрикцію та ішемію зорового нерва таки ендотеліальні вазоактивні фактори, як оксиду азоту, ендотелін, простациклін та інші мають суттєве значення у розвитку ГОН [10, 11].

Ендотелій – це моноцитарний клітинний шар, який вистилає зсередини судини та регулює їх тонус, проникність, реологічні властивості крові та гемостаз, проліферацію перицитів і клітин судин, активність фібринолізу та запалення [12, 13]. Фізіологічна функція ендотеліальної клітини полягає в синтезі NO з L-аргініну за рахунок ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS; NOS3) [14]. Утворюючись в пікомолярних концентраціях, молекула NO, яка має ліпофільні властивості, легко дифундує через клітинні мембрани у міоцити, де активує гуанілатциклазу з утворенням циклічного гуанозінмонофосфату (цГМФ) [15]. Останній виступає в ролі месенджера у процесах дилатації судин, через взаємодію із специфічною протеїнкіназою, що знижує рівень вільного $Ca2+$ у міоцитах [16].

Чітко встановленим можна вважати факт, що значна частка випадків ПВКГ є генетично обумовленою та має чітку спадкову схильність, яку визначають від 20% до 60% [17, 18]. Серед інших, перспективним поліморфізмом для вивчення впливу на розвиток ПВКГ є rs2070744 (Т-786С) гена NOS3 з генною локалізацією 7q36.1 (7:150992991; GRCh38), який локалізується у промоторі гену [19]. W. A. Emam та співав. (2014) показали, що генотип СС Т-786С NOS3 (rs2070744) пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ПВКГ у жінок-єгиптянок [20]. Значення судинної патології у виникненні ПВКГ підтверджено і у дослідженнях J. H. Kang та співав. (2011), які показали, що зв'язок між артеріальною гіпертензією та ПВКГ залежав від варіантів поліморфізму T-786CNOS3 (rs2070744) [21].

Мета – визначити зв'язок первинної відкритокутової глаукоми у пацієнтів української популяції з поліморфізмом rs2070744 (Т-786С) гена NOS3.

Матеріал та методи

Обстежено 153 пацієнта (153 ока) із встановленим діагнозом ПВКГ (основна група) та 47 пацієнтів (47 очей) без такого діагнозу (контрольна група), всього 200 випадків. У основній групі чоловіків було 57 (37,25%), жінок – 96 (62,75%), у контрольній групі чоловіків було 22 (46,81%), жінок – 25 (53,19%). Різниця розподілу пацієнтів за статтю була статистично не значущою (p=0,241). Вік пацієнтів у основній групі складав 65,0±13,1 років, тривалість захворювання – 4,9±5,3 років.

Всіх пацієнтів обстежували згідно загальноприйнятого протоколу [3], виконували візометрію, периметрію Hamphrey, рефрактометрію, пневмотонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію (ОКТ). В опитній групі для аналізу відбирали показники гіршого ока, визначали максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗК), внутрішньоочний тиск (ВОТ; мм рт. ст.), показники периметрії – середнє відхилення (MD, дБ) та стандартне відхилення патерну (PSD, дБ), а також показники ОКТ: товщину шарів нервових волокон сітківки (RNFL, мкм) та комплексу гангліозних клітин макули (GCC, мкм), а також відношення площі екскавації к площі диску зорового нерва (Cup/DiskAreaRatio).

Молекулярно-генетичне дослідження проведено у зразках цільної венозної крові, що була отримана у пацієнтів у кількості 3 мл, згідно з їх дозволом. Матеріали, що викладені у статті, відповідають принципам біоетики, викладеним у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленій Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», Наказі МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009. (висновок комітету з біоетики Дніпровського державного медичного університету № 6 від 04.10.2019). Визначення генотипів поліморфізму rs2070744 (Т-786С) гена NOS3 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі в автоматичному ампліфікаторі GeneAmp® PCR System 7500 ("Applied Biosystems", США). На першому етапі дослідження з цільної венозної крові виділяли геномну ДНК за допомогою реактивів PureLink® Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA ("INVITROGEN"; США). Генетичний аналіз здійснено з використанням уніфікованої тест-системи Taq Man Mutation Detection Assays Life-Technology (США).

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Розраховували середні (M) та їх стандартне відхилення (SD). Порівняння вибірок проводили із застосуванням точного методу Фішера (Fet) та непараметричного критерію χ^2 Пірсона. Статистичну вірогідність відмінностей розподілу частот генотипів і алелей «випадок-контроль» оцінювали у таблицях спряженості (3×2 і 2×2, відповідно) за критерієм $\chi2$. Ступінь асоціації генотипів і алелей з ПВКГ визначали за розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95% вірогідного інтервалу (95% ВІ). У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p<0,05$ вважали вірогідними.

Результати

На першому етапі дослідження отримані дані по розподілу генотипів та алелей у контрольній групі було порівняно з відкритими даними Програми 1000 Genomes Project Phase 3 (http://www.internationa lgenome.org/) для європейської популяції. В цілому, мала місце відповідність результатів: предковий генотип CCrs2070744 у європейській популяції мав частоту 0,183, у наших дослідженнях – 0,191. Частота гетерозиготи CTrs2070744 співпала, склав 0,511 і за даними Програми, і за нашими результатами. Частота гомозиготи TTrs2070744 склала 0,306, за даними Програми, у наших дослідженнях – 0,298. Предковий алель C у європейської популяції був визначений з частотою 0,438, у наших дослідженнях – 0,447; алель T – 0,562, у наших дослідженнях – 0,553. Всі порівняння були статистично не значущі (p>0,05).

У пацієнтів з ПВКГ мало місце збільшення частоти предкового гомозиготного генотипу CCrs2070744 (pFet=0,139) та зменшення частоти мінорного генотипу TT (pFet=0,049) у порівнянні з контрольною групою (табл. 1). За розподілом алелейу пацієнтів з ПВКГ у порівнянні з контролем мало місце збільшення частоти предкового алеля C та зменшення частоти алеля T, що було статистично значущим (pFet=0,033).Таким чином, при ПВКГ було виявлено достеменне зменшення частоти мінорного генотипу TTrs2070744 та алелю T (pFet<0,05).

Тест Харді-Вайнберга показав випадковий характер успадкування у пацієнтів з ПВКГ і у контрольній групі (χ^2=1,119; p=0,571 і χ2=0,051; p=0,975, відповідно).

При цьому встановлено (табл. 1), що розподіл генотипів rs2070744 не мав статистично значущого зв'язку з захворюванням (p=0,059), тоді як розподіл алелей мав таку асоціацію: предковий алель C збільшував ризик ПВКГ у 1,7 рази (ВШ=1,699; 95% ВІ 1,066-2,706; p=0,025). Отже, алель Crs2070744 може визначати генетичну схильність до розвитку ПВКГ в українській етнічній популяції.

Мінорний алель Trs2070744 зменшував ризик ПВКГ у 1,7 рази (ВШ=0,589; 95% ВІ 0,370-0,938; p=0,025). Такий результат вказував на протективну роль поліморфізму rs2070744 гену NOS3 у відношенні ПВКГ.

Виходячи з таких результатів, був проаналізований вплив поліморфізму rs2070744 на фенотип пацієнтів з ПВКГ (табл. 2). Було з'ясовано, що пацієнти – носії генотипів CT та TTrs2070744 у порівнянні з носіями генотипу CC були старшого віку (відповідно, на 13,9 та 13,2 років; p<0,001), а стаж захворювання у них був достеменно більший (відповідно, на 7,8 та 4,2 років; p<0,001). Можна заключити, що у носіїв предкового генотипу ризику CCrs2070744 ПВКГ розвивалася у більш молодшому віці, а її перебіг був більш стрімким. Отже, поліморфізм rs2070744 уповільнював розвиток захворювання.

При аналізі розподілу віку пацієнтів по алелям також було встановлено, що носії мінорного алелю T були на 7,4 років старшими (p<0,001) за носіїв предкового алелю C (69,3±9,6 років проти 61,9±14,4 років). Також і тривалість захворювання у носіїв алелю T була на 3,7 років більшою (p<0,001), ніж у носіїв алелю C (7,0±6,6 років проти 3,3±3,3 років; p<0,001).

За статтю пацієнти з ПВКГ та контрольної групи по розподілу генотипів rs2070744 статистично значуще не відрізнялися (p=0,103). Також стратифікація за статтю не показала асоціації поліморфізму rs2070744 з ПВКГ (у чоловіків для генотипів p=0,413, для алелей p=0,159; у жінок для генотипів p=0,122, для алелей p=0,080).

Порівняння показників офтальмологічного обстеження у пацієнтів-носіїв різних генотипів також виявило певні розбіжності (табл. 3). В цілому, носії генотипу TT rs2070744 мали менш тяжкий перебіг захворювання, ніж носії інших генотипів.Так, носії генотипу TT rs2070744 у порівнянні з носіями інших генотипів мали кращі показники периметричного обстеження

Таблиця 1. Частота генотипів і алелей поліморфізму rs2070744 гена *NOS3* та асоціація з первинною відкритокутовою глаукомою

Генотипи \ Алелі	ПВКГ, n (f)	Контроль, n (f)	χ^2	p	ВШ	95% ВІ
CC	48 (0,314)	9 (0,191)	5,672	0,059	1,930	0,865 - 4,308
CT	81 (0,529)	24 (0,511)			1,078	0,561 - 2,074
TT	24 (0,157)	14 (0,298)			0,439	0,205 - 0,940
C	177 (0,578)	42 (0,447)	5,016	0,025	1,699	1,066 - 2,706
T	129 (0,422)	52 (0,553)			0,589	0,370 - 0,938

Примітки: f – частота; χ^2 – критерій Пірсона; p – вірогідність різниць з нульовою гіпотезою; ВШ – відношення шансів; 95% ВІ – 95% вірогідний інтервал для ВШ; n – кількість хворих.

Таблиця 2. Загальноклінічні показники у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою за генотипами rs2070744 гена *NOS3*

Показник		Генотип rs2070744			Критерій	p
		CC (n=48)	TC (n=81)	TT (n=24)		
Вік, роки		55,6±14,3	69,5±10,4	68,8±8,2	F=23,7	<0,001
Тривалість захворювання, роки		1,4±0,7	5,6±3,7	9,2±9,3	F=25,50	<0,001
Стать	Чол.	21 (43,7%)	24 (29,6%)	12 (50,0%)	χ^2=4,5	0,103
	Жін.	27 (56,3%)	57 (70,4%)	12 (50,0%)		

Примітки: F – критерій Фішера; χ^2 – критерій Пірсона, n – кількість хворих, p – рівень значущості різниці показників.

Таблиця 3. Результати офтальмологічного дослідження за генотипами rs2070744 (результати гіршого ока)

Показник	Генотип rs2070744			F	p
	CC (n=48)	TC (n=81)	TT (n=24)		
МГЗК, ум.од.	0,53±14,33	0,45±0,36	0,61±0,41	F=1,94	0,147
ВОТ, мм рт. ст.	19,19±10,07	16,70±7,90	19,12±8,49	F=1,52	0,222
MD, дБ	- (23,85±7,81)	- (20,57±10,06)	- (12,08±10,55)	F=11,30	<0,001
PSD, дБ	7,54±3,85	6,84±3,85	4,57±2,83	F=4,72	0,010
RNFL, мкм	69,52±16,56	67,18±14,40	88,39±17,67	F=13,63	<0,001
GCC, мкм	75,39±14,94	72,63±12,66	89,80±8,12	F=14,50	<0,001
Cup / Disk Area Ratio	0,71±0,15	0,74±0,19	0,66±0,18	F=1,52	0,222

Примітка. МГЗК – максимальна гострота зору з корекцією; ВОТ – внутрішньоочний тиск; MD – Mean Deviation; PSD – Pattrn Standart Deviation; RNFL – товщина шару нервових волокон сітківки; GCC – товщина комплексу гангліозних клітин сітківки; F – критерій Фішера, n – кількість хворих, p – рівень значущості різниці показників.

(MD – на -11,77 – -8,49 дБ; p<0,001; PSD – на 2,27-2,97 дБ; p=0,010), більшу товщину шарів нервових волокон сітківки (RNFL – на 18,87-21,21 мкм; p<0,001) та комплексу гангліозних клітин макули (GCC – на 14,41-17,17 мкм; p<0,001).

Гетерозиготи по офтальмологічним показникам займали проміжне положення між гомозиготами, що, на наш погляд, вказувало на патогенетичне значення саме алелі С rs2070744. Це було підтверджено при аналізі моделей успадкування, який показав статистичну значущість рецесивної (CC+CT vs TT; p=0,032), але не домінантної моделі (CC vs CT+TT; p=0,105). Також у рецисивній моделі було показано (табл. 4), що носії предкової алелі С (генотипи CC+CT) мали вищий ризик розвитку ПВКГ у порівнянні з гомозиготами ТТ (p=0,032), тоді як носії мінорної гомозиготи ТТ мали у 2,3 рази менший ризик у порівнянні з носіями генотипів ТС і СС (p=0,032).

Таким чином, встановлена генетична схильність до розвитку ПВКГ у носіїв предкового алелю С rs2070744, у яких ризик ПВКГ було збільшено у 1,7 рази (ВШ=1,699; 95% ВІ 1,066-2,706; p=0,025). При цьому, захворювання розвивалося у молодшому віці та супроводжувалося швидким розвитком, гіршими показниками периметрії та більш вираженою дистрофією шарів сітківки, що свідчило про активніший розвиток ГОН у порівнянні з носіями інших генотипів. Також можна було встановити, що алельний поліморфізм rs2070744 гену NOS3 мав протективний ефект у відношенні розвитку ПВКГ.

Обговорення

Щодо обговорення отриманих результатів, то необхідно зазначити, що асоціація поліморфізму rs2070744 гену NOS3 була показана і для інших популяцій. Так, у єгипетських пацієнтів (76 чоловіків та 84 жінки; віковий діапазон 41-75 років) з ПВКГ були суттєво пов’язані генотип CCT-786C (ВШ=2,54; 95% ВІ 1,26-5,13; p=0,007) та алель С (ВШ=1,86; 95% ВІ 1,29-2,69; p<0,001) [20]. У популяції бразильських хворих поліморфізм T-786CNOS3 мав асоціацію з ПВКГ, що більшою мірою проявлялося у жінок [22]. Дослідження зв'язку генних поліморфізмів гена NOS3 у пацієнтів із ПВКГ саудівського походження (94 чоловіки та 79 жінок) показало, що поліморфізм rs2070744 у чоловіків мав тенденцію (p=0,054) до підвищення ризику захворювання [23].

За даними мета-аналізу 2016 року [24], серед поліморфізмів гена NOS3 з ПВКГ мали зв'язок rs2070744 та rs1799983. Стратифікований аналіз на основі етнічної приналежності показав, що асоціація rs2070744 з ПВКГ залишалася лише у європейців. Останнє могло пояснювати зазначений результат відсутності асоціації у азіатів [23] та, з іншого боку, узгоджувалося з нашими результатами.

Щодо статевих відмінностей, то дані літератури різняться. Більшість повідомлень, у тому числі мета-аналізи останніх років, свідчать, що зв'язок поліморфізмів гена NOS3 з ПВКГ підтверджений в жіночій групі, але не в чоловічій [20, 22, 24]. Показано, що після страти-

Таблиця 4. Аналіз рецесивної моделі успадкування поліморфізму rs2070744 гена *NOS3*

Генотипи	ПВКГ, n (f)	Контроль, n (f)	χ^2	p	ВШ	95% ВІ
TT	24 (0,157)	14 (0,298)	4,622	0,032	0,439	0,205 - 1,019
TC+CC	129 (0,843)	33 (0,702)			2,280	1,064 - 4,886

Примітки: f – частота; χ^2 – критерій Пірсона; p – вірогідність різниць з нульовою гіпотезою; ВШ – відношення шансів; 95% ВІ – 95% вірогідний інтервал для ВШ, n – кількість хворих, p – рівень значущості різниці показників фікації за статтю генотип СС і алель С rs2070744 були достовірно пов'язані з ПВКГ тільки у жінок (ВШ=3,06; 95% ВІ 1,07-8,74; p=0,03 для генотипу СС і ВШ=2,09; 95% ВІ 1,24-3,53; p=0,005 для алелі С) [20].

У роботах J. H. Kang та співав. (2010; 2011) показано, що вплив поліморфізмів гена NOS3 на виникнення ПВКГ залежав від репродуктивного стану жінки [25]. Серед менопаузних жінок – носіїв генотипу ТТ Т-786С (rs2070744), використання гормонів було обернено асоційовано з ризиком ПВКГ (ВШ=0,41; 95% ВІ 0,22-0,76) [26]. Крім того, встановлений зв’язок між артеріальною гіпертонією та ПВКГ, що залежало від поліморфізму Т-786С порівняно з гомозиготами ТТ без гіпертонії, гомозиготи ТТ з гіпертонією мали значно вищий ризик ПВКГ (ВШ=1,45; 95% ВІ 1,01-2,08), а серед носіїв алелі С гіпертонія не асоціювалася з ПВКГ (p=0,007) [21]. Це вказувало на ймовірний зв’язок поліморфізму rs2070744 гену NOS3 з такою патологією судин, як артеріальна гіпертензія, та могло обумовлювати відомий зв’язок останньої з ПВКГ [27].

У наших дослідженнях не було встановлено достеменного зв’язку поліморфізму rs2070744 з ПВКГ при розподілі за статтю, але у жінок мала місце тенденція до асоціації з захворюванням при p=0,080, що диктувало необхідність продовження досліджень та стратифікації пацієнтів за репродуктивним статусом та наявністю артеріальної гіпертензії.

У останньому мета-аналізі, який охоплював 9 досліджень поліморфізму rs2070744 з обсягом вибірки 1631 хворий та 2405 контролів, був підтверджений його вплив на розвиток ПВКГ, однак, автори зазначають, що це питання потребує подальшого уточнення у різних популяціях [19].

Таким чином, у даній роботі показаний протективний ефект поліморфізму rs2070744 гена NOS3 для виникнення ПВКГ. При чому, можна вважати, що такий ефект більшою мірою реалізується у жінок, що залежить від репродуктивного статусу та наявності судинної патології.

Вище зазначене дає можливість припустити, що поліморфізм rs2070744, через вплив на розвиток ЕДФ, оказує вплив й на виникнення ПВКГ. При цьому збільшення ризику мають жінки – носії предкової алелі С (більшою мірою носійки гомозиготи СС), особливо у період менопаузи. Роль поліморфізму rs2070744 гена NOS3 у даному дослідженні підтверджена кращими показниками периметричного обстеження та менш вираженою дегенерацією шарів сітківки у пацієнтів – носіїв мінорного генотипу ТТ.

Висновки

1. Алельний поліморфізм rs2070744 гена NOS3 мав зв’язок з ПВКГ у пацієнтів з української популяції: мінорний алель Т знижував ризик ПВКГ у 1,7 рази (ВШ=0,589; 95% ВІ 0,370-0,938), а отже, може вважатися протективним. Предковий алель Crs2070744 визначав генетичну схильність до розвитку ПВКГ.

2. За наявністю мінорного алелю Trs2070744 ПВКГ розвивалася у більш похилому віці у порівнянні з носіями алелю С (p<0,001).

3. Пацієнти з ПВКГ – носії мінорного генотипу TTrs2070744 мали кращі показники периметрії (MD та PSD) та більшу товщину шарів нервових волокон сітківки (RNFL) і комплексу гангліозних клітин макули (GCC).

Література

1. **Ling J.D., Bell N.P.** Role of cataract surgery in the management of glaucoma //IntOphthalmolClin. – 2018. – Vol. 58(3).– P.87-100.
2. **Cieza A., Keel S., Kocur I., Mccoy M., Mariotti S.P.** World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/blindness-and-vision-loss#tab=tab_1.
3. **Wang W., He M., Li Z., Huang W.** Epidemiological variations and trends in health burden of glaucoma worldwide // ActaOphthalmol. –2019. – Vol.97(3). –e349-e355.
4. **Flaxman S.R., Bourne R.R., Resnikoff S., Ackland P. et al.** Vision loss expert group of the global burden of disease study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis // Lancet Glob Health. –2017. – Vol.5(12). –e1221-e34.
5. **Tham Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y.** Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis // Ophthalmology. –2014. – Vol.121(11). – P.2081-90.
6. Glaucoma. American Optometric Association [Internet]. Available from: https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-vision-conditions/glaucoma?sso=y.
7. **Agrawal P., Bradshaw S.E.** Systematic literature review of clinical and economic outcomes of micro-invasive glaucoma surgery (MIGS) in primary open-angle glaucoma //OphthalmolTher. –2018. – Vol.7(1). – P.49-73.
8. **Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J., Cook D.G. et al.** Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis // Br J Ophthalmol. –2016. – Vol.100(1). – P.86-93.
9. **Flammer J.** The vascular concept of glaucoma //SurvOphthalmol. – 1994. – Vol.38 Suppl:S3-6.
10. **Mudassar I.B., Yew K.K., Thambiraja R., Sulong S. et al.** Microvascular endothelial function and primary open angle glaucoma //TherAdvOphthalmol. –2019. – Vol.11. –2515841419868100.
11. **Hoguet A., Chen P.P., Junk A.K., Mruthyunjaya P. et al.** The Effect of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents on Intraocular Pressure and Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology // Ophthalmology. – 2019. –Vol. 126(4). – P.611-622.
12. **Vargas-Valderrama A., Messina A., Mitjavila-Garcia M.T., Guenou H.** The endothelium, a key actor in organ development and hPSC-derived organoid vascularization // J Biomed Sci. – 2020. – Vol.27(1). – P.67.
13. **Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., Jung F.** Vascular endothelial cell biology: an update //Int J Mol Sci. – 2019. – Vol.20(18): 4411.
14. **Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun BS.** Nitric oxide and endothelial dysfunction //Crit Care Clin. – 2020. – Vol.36(2). – P.307-321.

15. **Godo S, Shimokawa H.** Endothelial functions //ArteriosclerThrombVasc Biol. –2017. – Vol.37(9):e108-e14.
16. **Wettschureck N., Strilic B., Offermanns S.** Passing the vascular barrier: endothelial signaling processes controlling extravasation //Physiol Rev. – 2019. – Vol.99(3). – P.1467-1525.
17. **Efendieva M.H., Budzinskaya M.V., Kadyshev V.V., Zinchenko R.A.et al.** Molekuliarno-geneticheskieaspekty vozrastnoĭmakuliarnoĭdegeneratsii i glaukomy [Molecular and genetic aspects of age-related macular degeneration and glaucoma] //VestnOftalmol. – 2019. – Vol.135(3). – P.121-7. Russian.
18. **Liu Y., Allingham R.R.** Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma //Exp Eye Res. – 2017. – Vol.160. – P.62-84.
19. **Salari N., Bokaee S., Farshchian N., Mohammadi M., Kazeminia M.** Theroleofpolymorphisms rs2070744 and rs1799983 eNOSgeneinpatientswith POAG: a systematicreviewand meta-analysis //IntOphthalmol. – 2021. –Vol. 3 –P.1-17.
20. **Emam W.A., Zidan H.E., Abdulhalim B.E., Dabour S.A. et al.** Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to high-tension primary open-angle glaucoma in an Egyptian cohort //Mol Vis. – 2014. – Vol.20. – P.804-11.
21. **Kang J.H., Wiggs J.L., Rosner B.A., Haines J. et al.** Endothelial nitric oxide synthase gene variants and primary open-angle glaucoma: interactions with hypertension, alcohol intake, and cigarette smoking // Arch Ophthalmol. – 2011. –Vol.129(6). – P.773-80.
22. **Magalhães da Silva T., Rocha A.V., Lacchini R., Marques C.R. et al.** Association of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene with the risk of primary open angle glaucoma in a Brazilian population // Gene. – 2012. –Vol.10;502(2). – P.142-6.
23. **Kondkar A.A., Azad T.A., Sultan T., Osman E.A. et al.** Association of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort //PLoS ONE. – 2020. – Vol.15(1). – e0227417.
24. **Xiang Y., Dong Y., Li X., Tang X.** Association of Common Variants in eNOS Gene with Primary Open Angle Glaucoma: A Meta-Analysis // J Ophthalmol. –2016. – 2016:1348347.
25. **Kang J.H., Wiggs J.L., Haines J., Abdrabou W., Pasquale L.R.** Reproductive factors and NOS3 variant interactions in primary open-angle glaucoma //Mol Vis. –2011. – Vol.17. – P.2544-51.
26. **Kang J.H., Wiggs J.L., Rosner B.A., Hankinson S.E. et al.** Endothelial nitric oxide synthase gene variants and primary open-angle glaucoma: interactions with sex and postmenopausal hormone use // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2010. –Vol. 51(2). – P.971-9.
27. **McMonnies C.W.** Glaucoma history and risk factors // J Optom. – 2017. – Vol.10(2). – P.71-8.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор-кореспондент. *Ісаєв Олексій Андрійович, email: oleksiiisaev@gmail.com*

Джерела підтримки. *Зовнішні джерела фінансування відсутні.*

Декларація про конфлікт інтересів. *Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.*

Абревіатури. *eNOS, NOS3 – ендотеліальна NO-синтаза; ГОН – глаукомна оптична нейропатія; ПВКГ – первинна відкритокутова глаукома; ЕДФ – ендотеліальна дисфункція; цГМФ – циклічний гуанозінмонофосфат; ОКТ – оптична когерентна томографія; МГЗК – максимальна гострота зору з корекцією; ВОТ – внутрішньоочній тиск; RNFL – товщина шару нервових волокон сітківки; GCC – комплекс гангліозних клітин макули; Cup/DiskAreaRatio – відношення площі екскавації к площі диску зорового нерва; M – середнє; SD – стандартне відхилення; Fet – точний метод Фішера; ВШ – відношення шансів; 95% ВІ – 95% вірогідного інтервалу; MD – Mean Deviation; PSD – Pattern Standard Deviation.*

Надійшла 17.01.2022

Связь первичной открытоугольной глаукомы с полиморфизмом RS2070744 (T-786C) гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) в украинской популяции

Исаев А. А., Сердюк В. Н.

Днепровский государственный медицинский университет;

Коммунальное предприятие «Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница»; Днепр (Украина)

Актуальность. *Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) играют важную роль в патогенезе глаукомной оптической нейропатии (ГОН) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). Перспективным полиморфизмом, связанным с ПОУГ, является rs2070744 (T-786C) гена NOS3, расположенного в интроне гена.*

Цель*: определить связь первичной открытоугольной глаукомы у пациентов украинской популяции с полиморфизмом RS2070744 (T-786C) гена NOS3.*

Материал и методы. *Обследованы 153 пациента (153 глаза) с ПОУГ и 47 пациентов контрольной группы (47 глаз). Возраст пациентов основной группы – 65,0±13,1 года, продолжительность заболевания – 4,9±5,3 года. Молекулярно-генетические исследования проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием тестовой системы Taq Man Mutation Detection Assays Life-Technology (США).*

Результаты. *Показано, что аллельный полиморфизм rs2070744 гена NOS3 был ассоциирован с ПОУГ – минорным алелем T, что снижало его риск в 1,7 раза (ВШ=0,589; 95% 0,370-0,938; p=0,025).Предковый аллель Crs2070744 определил генетическую предрасположенность к развитию ПОУГ. Пациенты – носители генотипа TT rs2070744 по сравнению с носителями других генотипов (CC и CT) были старше (на 13,2-13,9 лет; p<0,001); также носители аллелей T были старше носителей предкового аллеля C (69,3±9,6 лет против 61,9±14,4 лет; p<0,001). Пациенты-носители генотипа TT из ПОУГ имели лучшую периметрию (MD и PSD) и большую толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), и комплекс макулярных ганглиозных клеток (GCC). Выводы. Таким образом, аллельный полиморфизм гена NOS3 rs2070744 имел протективный эффект в отношении развития ПОУГ у украинских пациентов, способствовал меньшим проявлениям ГОН и ее прогрессии.*

Ключевые слова: *первичная открытоугольная глаукома, RS2070744 (T-786C) NOS3*