

# Український журнал «Офтальмологія» № 3 (14) 2021

## Генетичні предиктори судинної регуляції прогресування глаукомної оптичної нейропатії у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою

Сердюк В. М., Ісаєв О. А., Устименко С. Б., Сердюк А. В.

**Ukrainian journal Ophthalmology. 2021 | Issue 3(14): 43-50, published September 2021, <https://doi.org/10.30702/Ophthalmology27082021-14.3.43-50/3-06-07>**

Деталі

<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology27082021-14.3.43-50/3-06-07>  
УДК 617.7-007.681-021.3-06-07-084

**Сердюк В. М.**<sup>1,2</sup>, д-р мед. наук, професор, <https://orcid.org/0000-0001-9495-2472>

**Ісаєв О. А.**<sup>1,2</sup>, аспірант кафедри офтальмології, лікар-офтальмолог, <https://orcid.org/0000-0002-6737-677X>

**Устименко С. Б.**<sup>1,2</sup>, директор, <https://orcid.org/0000-0002-8877-5438>

**Сердюк А. В.**<sup>3</sup>, лікар-офтальмолог, <https://orcid.org/0000-0001-9495-2472>

<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», м. Дніпро, Україна

<sup>3</sup>Криворізька філія КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», м. Кривий Ріг, Україна

E-mail: [oleksiiisaev@gmail.com](mailto:oleksiiisaev@gmail.com)

**Резюме.** Глаукома розглядається як гетерогенна група захворювань зі специфічною зміною біомеханіки передньої та задньої камер ока, результатом чого є збільшення продукції та зменшення відтоку водянистої вологи. Прогресуюча дегенерація гангліозних клітин сітківки, мікроглії, астроцитів, клітин Мюллера призводять до хронічного ушкодження, стоншення нейроретинального шару та звуження поля зору. Предметом цього дослідження стала первинна за походженням глаукома з відкритим кутом. Саме первинна відкритокутова глаукома, за даними багатьох досліджень Американської оптометричної асоціації, є найпоширенішим видом глаукоми (до 72–96 %), особливістю якої є безсимптомність розвитку з поступовим зниженням периферичного зору. Причиною такого патологічного стану є пошкодження зорового нерва, неефективність дренажної системи ока з накопиченням рідини та підвищенням внутрішньоочного тиску. Проблема вивчення розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми з року в рік стає все більш актуальною. При аналізі епідеміологічних досліджень за останні півстоліття захворюваність на глаукому демонструє стрімке зростання. Пошук літератури здійснювали за такими базами наукової літератури: Web of Science, Google Scholar, PubMed, Scopus та ін.

**Ключові слова:** поширеність глаукоми, епідеміологія глаукоми, поліморфізм генів, ген NOS3, ендотеліальна дисфункція.

### Актуальність

У світі налічується близько 60,5 млн хворих на глаукому, 20 % з яких мають невиліковну стадію, а часткова втрата працездатності через глаукому за останні 25 років збільшилася на 122 % з піком до 60 років. Поширеність глаукоми в Україні сягає 612,7 на 100 тис. населення і виходить на перше місце серед інвалідизуючих захворювань щодо зору. Перше місце за

показником необоротної втрати зору, що є причиною інвалідності, займає первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ), частка якої серед усіх патологій органа зору становить понад 5 %. Генетична детермінованість виникнення та прогресування ПВКГ дає змогу виділити низку генів-кандидатів. Значний науковий інтерес має поліморфізм гена NOS3 через його вплив на формування ендотеліальної дисфункції, визначення зв'язку поліморфізмів rs1799983 і rs2070744 з розвитком та прогресуванням ПВКГ.

**Мета** – огляд літератури з точки зору виділення низки генів-кандидатів. Значний науковий інтерес має поліморфізм гена NOS3 через його вплив на формування ендотеліальної дисфункції, визначення зв'язку поліморфізмів rs1799983 і rs2070744 з розвитком та прогресуванням ПВКГ.

### **Матеріали та методи**

Глаукома розглядається як гетерогенна група захворювань зі специфічною зміною біомеханіки передньої та задньої камер ока, результатом чого є збільшення продукції та зменшення відтоку водянистої вологи. Прогресуюча дегенерація гангліозних клітин сітківки, мікроглії, астроцитів, клітин Мюллера призводять до хронічного ушкодження, стоншення нейроретинального шару та звуження поля зору [19].

Предметом цього дослідження стала первинна за походженням глаукома з відкритим кутом [3]. Саме ПВКГ, за даними багатьох досліджень Американської оптометричної асоціації, є найпоширенішим видом глаукоми (до 72–96 %), особливістю якої є безсимптомність розвитку з поступовим зниженням периферичного зору [10]. Причиною такого патологічного стану є пошкодження зорового нерва, неефективність дренажної системи ока з накопиченням рідини та підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ) [23].

Проблема вивчення ПВКГ з року в рік стає все більш актуальною. При аналізі епідеміологічних досліджень за останні півстоліття зростання захворюваності на глаукому демонструє швидкий прогресуючий ріст. У 1973 році вважалось, що загальна кількість хворих на глаукому досягла 20 млн осіб, а за прогнозами до 2010 року хворих на глаукому буде більш ніж 66 млн, а до 2020 – 79,6 млн осіб [18].

Ці прогнози майже повністю справдилися, адже згідно з [14], станом на 2018 рік понад 60,5 млн осіб у всьому світі страждають на глаукому. За підрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2019 році 11,9 млн осіб мали тяжку стадію глаукоми, яка не піддається лікуванню і веде до необоротної прогресуючої втрати зору. У 2013 році кількість людей з виявленою глаукомою у віці від 40 до 80 років становила 64,3 млн, прогнозована кількість таких пацієнтів у 2020 році досягне 76,0 млн, а до 2040 року – 111,8 млн [24].

У світі серед населення віком від 40 до 80 років поширеність ПВКГ становить 3,54 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,09–5,82) [4].

Поширеність глаукоми в Україні в 2016 році становила 609,4 на 100 тис. населення, у 2017 році цей показник досягав 612,7 на 100 тис. серед дорослого населення у віці від 18 років [2]. З 2015 року глаукома вийшла на перше місце серед захворювань, що призводять до інвалідності по зору в Україні. За даними МОЗ України, до 2020 року захворюваність на глаукому досягне 200 тис. хворих, з приростом понад 20 тис. випадків за рік [1].

Отже, аналіз літератури показав, що у світі 60,5 млн осіб страждають на глаукому, 20 % з яких мають невиліковну стадію, а часткова втрата працездатності через глаукому за останні 25 років збільшилася на 122 % з піком до 60 років. В Україні глаукома посідає перше місце серед інвалідизуючих захворювань щодо зору з показником поширеності у 612,7 на 100 тис. населення віком від 18 років. Найбільш швидко прогресуючим видом глаукоми, що призводить до необоротної втрати зору та інвалідизації, є ПВКГ, частка якої становить 72–96 %.

### **Фактори розвитку та патогенез первинної відкритокутової глаукоми**

Аналіз літератури дав змогу виділити три основні групи факторів, які впливають на виникнення та подальший розвиток ПВКГ [25]. Перша група представлена предиктивними факторами, які підвищують ризик її розвитку. Сюди можна віднести параметри диска зорового нерва та показники полів зору.

Друга група включає прогностичні фактори, що впливають на прогресування встановленої ПБКГ. Це вік, рівень ВОР, відношення діаметра екскавації до діаметра диска зорового нерва у вертикальному та горизонтальному меридіанах, ступінь відхилення центральних полів зору та центральна товщина рогівки. Особливістю цих факторів є відсутність причинно-наслідкових зв'язків [13].

Чинники, що безпосередньо пов'язані з розвитком ПБКГ шляхом еволюції вже наявної відкритокутової глаукоми на тлі постійно підвищеного ВОР формують третю групу – безпосередньо факторів ризику. До них варто віднести: очний перфузійний тиск, стан мікроциркуляторного русла, короткозорість, центральну товщину рогівки та крововиливи в ділянку диска зорового нерва [8].

Загальним складником, який справляє суттєвий вплив у всіх групах, є вік. Віковими змінами ока є: зменшення площі просвіту трабекулярного простору і зменшення водного відтоку через більшу жорсткість перипапільної склери і сполучної тканини lamina cribrosa. Ці процеси призводять до пошкодження аксонів головки зорового нерва. Паралельним патологічним процесом є зменшення енергопостачання зорового нерва через вікову дисфункцію мітохондрій [22].

Зміни біомеханіки ока, судинна дизрегуляція, переважно з вазоспазмом, вікові зміни ендотелію та енергетичний дисбаланс призводять до локальних гемодинамічних змін [20, 27].

Другорядними факторами ризику виступають: сімейний анамнез, етнічна належність, стани, які сприяють постійно підвищеному рівню ВОР, міопія, величина центральної товщини рогівки, псевдоексфоляції та зменшення очного перфузійного тиску [28].

Також помічено вплив на розвиток ПБКГ ендотеліальних вазоактивних факторів: оксиду азоту, ендотеліну-1, простагліну, фактору некрозу пухлин (TNF $\alpha$ ), нейропептиду Y, циклооксигенази-2 та металопротеїнази-9 (MMP-9) через здатність провокувати вазоконстрикцію та ішемію зорового нерва, ендотеліального фактору росту [9].

Ще в 1994 році Йозеф Фламер описав первинну дизрегуляцію судин як стан, що тимчасово порушує адаптацію кровообігу до потреб тканин. У цьому плані в патогенезі розвитку специфічного пошкодження гангліонарних нейронів та їх відростків при ПБКГ – глаукомі оптичної нейропатії – особлива роль належить розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) [17].

Ендотелій – біологічно активний моноцитарний шар на межі крові і судинної стінки, який виконує безліч функцій, включаючи регуляцію тону судинної стінки, їх проникності, реологічних властивостей крові і гемостазу, клітинної адгезії, проліферації клітин судин, активації тромбоцитів, фібринолізу і запальних реакцій [26].

Фізіологічна функція ендотеліальної клітини полягає в синтезі NO з L-аргініном за рахунок ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS; NOS3), яка локалізована на клітинній мембрані і залежить від кальцію і кальмодуліну [5]. Утворюючись у пікомолярних концентраціях, молекула NO, яка має ліпофільні властивості, легко дифундує через клітинні мембрани у міоцити, де активує гуанілатциклазу з утворенням циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) [12].

Підтримання мікроциркуляції на достатньому рівні забезпечується завдяки інгібуванню адгезії та агрегації тромбоцитів, обмеженню активації коагуляційних механізмів у каскадах взаємодій тромбомодулін/протеїн С, гепарин/антитромбін і плазміноген/плазмін та регуляції фібринолізу за рахунок синтезу t-PA і PAI-1 [21].

Моніторинг глаукоми, такий як HUG-5 (Health Utility for Glaucoma-5 sizes), на різних її стадіях серед чоловіків і жінок віком від 40 до 69 років показав, що виявлення генетичної схильності до цього захворювання дає нові можливості для діагностики, ранньої профілактики та лікування. Найбільш вагомим фактором розвитку ПБКГ є пошкодження ендотелію з вивільненням ендотеліальних вазоактивних поліпептидів і зниженням активності ендотеліальної NO-синтази. Сумація негативної дії цих процесів з підвищеним рівнем ВОР обумовлює порушення дифузії, кризу мікроциркуляції, апоптоз гангліозних клітин із формуванням глаукомної оптичної нейропатії.

**Вплив поліморфних варіантів генів-кандидатів на розвиток первинної відкритокутової глаукоми**

У 5 % випадків глаукома є моногенним захворюванням і успадковується за Менделівськими законами [7]. Чітко встановленим можна вважати факт, що значна частка випадків ПВКГ є генетично обумовленою та має чітку спадкову схильність, яку за різними оцінками визначають від 20 до 60 % [15].

У дослідженнях генетичних поліморфізмів увагу привертає поліморфізм s1799983 (G894T, Glu298Asp) гена NOS3. Його мінорна алель Т асоційована зі зниженням активності eNOS. Цей поліморфізм гена NOS3 локалізований на 7-й хромосомі (chr7:150999023; GRCh38.p12). Поліморфізм NOS3rs1799983 являє собою місенс-мутацію, при якій предковий триплет GAT (кодує аспарат) змінюється на GAG/GAA (кодують глютамін) – 89T>A, G [16].

Іншим перспективним поліморфізмом гена NOS3 для вивчення впливу на розвиток ПВКГ є rs2070744 (T-786C NOS3) з генною локалізацією 7q36.1 (7:150992991; GRCh38). Поліморфізм локалізується в інtronі гена та є фактором ризику для розвитку коронарного спазму і протективним для метаболічного синдрому.

За даними когортного дослідження випадок–контроль Kondkar A. A. та співавт. (2020), мінорна алель Т rs1799983 була значуще зв'язана з ПВКГ у саудівських чоловіків [11]. Ризик суттєво збільшувався в разі його поєднання з алеллю С rs2070744. Етам W. A. та співавт. (2014) показали, що генотип CC T-786C NOS3 (rs2070744) пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ПВКГ у жінокєгиптянок, а знижений рівень NO (за вмістом нітратів/нітритів у крові) може відіграти роль у розвитку ПВКГ [6].

Таким чином, аналіз літератури показав перспективність дослідження ролі ЕДФ та поліморфізму гена NOS3 для розвитку ПВКГ. Визначено зв'язок поліморфних варіантів rs1799983 і rs2070744 з розвитком та прогресуванням ПВКГ, клінічними проявами захворювання.

## Висновки

У світі налічується близько 60,5 млн хворих на глаукому, 20 % з яких мають невиліковну стадію, а часткова втрата працездатності через глаукому за останні 25 років збільшилася на 122 % з піком до 60 років. Поширеність глаукоми в Україні сягає 612,7 на 100 тис. населення і виходить на перше місце серед інвалідизуючих захворювань щодо зору. Перше місце за показником необоротної втрати зору, що є причиною інвалідності, займає ПВКГ, частка якої серед усіх патологій органа зору становить понад 5 %. Найбільш вагомим фактором розвитку ПВКГ є пошкодження ендотелію з вивільненням ендотеліальних вазоактивних поліпептидів і зниженням продукції ендотеліальної NO-синтази. Сумація негативної дії цих процесів з підвищеним рівнем ВOT обумовлює порушення дифузії, кризу мікроциркуляції, апоптоз гангліозних клітин з формуванням глаукомної оптичної нейропатії. Генетична детермінованість виникнення та прогресування ПВКГ дає змогу виділити низку генів-кандидатів. Значний науковий інтерес має поліморфізм гена NOS3 через його вплив на формування ЕДФ. Визначення зв'язку поліморфізмів rs1799983 і rs2070744 з розвитком та прогресуванням ПВКГ, клінічними проявами захворювання дозволить удосконалити її ранню діагностику та профілактику ускладнень.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hlaukoma ta khvoroba sukhooho oka: suchasni mozhlyvosti topichnoho likuvannia [Glaucoma and dry eye disease: modern possibilities of topical treatment]. *Zdorovia Ukrainy*. 2019;8(453):32-35. Ukrainian.
2. Moiseienko RO, Holubchikov MV, Mykhalchuk VM, Rykov SO. Oftalmolohichna dopomoha v Ukraini za 2014-2017 roku [Ophthalmological care in Ukraine for 2014-2017]. Kyiv;2018. p. 225-235. Ukrainian.
3. Primary open-angle glaucoma : Unified clinical protocol of medical care of 2011, Order No. 816 Ukr (Now 23, 2011). Ukrainian. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/816dod2\\_1.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/816dod2_1.pdf)
4. Bertaud S, Aragno V, Baudouin C, Labbé A. Le glaucome primitif à angle ouvert [Primary open-angle glaucoma]. *Rev Med Interne*. 2019;40(7):445-452. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.001>

5. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
6. Emam WA, Zidan HE, Abdulhalim BE, Dabour SA, Ghali MA, Kamal AT. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to high-tension primary open-angle glaucoma in an Egyptian cohort. *Mol Vis.* 2014;20:804-811. PubMed PMID: 24940036; PubMed Central PMCID: PMC4057245.
7. Efendieva MH, Budzinskaya MV, Kadyshhev VV, Zinchenko RA, Savochkina OA, Pupyshveva AD. Molekuliarno-geneticheskie aspekty vozrastnoy makuliarnoy degeneratsii i glaukomy [Molecular and genetic aspects of age-related macular degeneration and glaucoma]. *Vestn Oftalmol.* 2019;135(3):121-127. Russian. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135031121>
8. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J Clin Med.* 2020;9(3):761. <https://doi.org/10.3390/jcm9030761>
9. Hogue A, Chen PP, Junk AK, Mruthyunjaya P, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, 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;126(4):611-622. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.11.019>
10. American Optometric Association [Internet]. Glaucoma; [about 1 screen]. AOA; c2020 [cited 2021 Jan 03]. Available from: <https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-vision-conditions/glaucoma?sso=y>
11. Kondkar AA, Azad TA, Sultan T, Osman EA, Almobarak FA, Al-Obeidan SA. Association of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort. *PLoS ONE.* 2020;15(1):e0227417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227417>
12. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4411. <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
13. Lee JY, Akiyama G, Saraswathy S, Xie X, Pan X, Hong YK, et al. Aqueous humour outflow imaging: seeing is believing. *Eye (Lond).* 2021;35(1):202-215. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01215-0>
14. Ling JD, Bell NP. Role of cataract surgery in the management of glaucoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2018;58(3):87-100. <https://doi.org/10.1097/IIO.0000000000000234>
15. Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 2017;160:62-84. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.05.002>
16. Luo Z, Jia A, Lu Z, Muhammad I, Adenrele A, Song Y. Associations of the NOS3 rs1799983 polymorphism with circulating nitric oxide and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2019;95(1125):361-371. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136396>
17. Mudassar Imran Bukhari S, Yew KK, Thambiraja R, Sulong S, Ghulam Rasool AH, Ahmad Tajudin LS. Microvascular endothelial function and primary open-angle glaucoma. *Ther Adv Ophthalmol.* 2019;11:2515841419868100. <https://doi.org/10.1177/2515841419868100>
18. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224> PubMed PMID: 16488940; PubMed Central PMCID: PMC1856963.
19. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(13):225-234. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0225>
20. Saginbaev UR, Rukavishnikova SA, Potemkin VV, Pushkin AS, Akhmedov TA. [Laboratory predictors of glaucoma in patients with middle and old age - a tool to improve the quality of life (literature review)]. *Adv Gerontol.* 2020;33(2):339-345. Russian. PubMed PMID: 32593250.
21. Shimokawa H, Godo S. Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;127(2):92-101. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13377>
22. Stahon KE, Bastian C, Griffith S, Kidd GJ, Brunet S, Baltan S. Age-related changes in axonal and mitochondrial ultrastructure and function in white matter. *J Neurosci.* 2016;36(39):9990-10001. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1316-16.2016>
23. Torres LA, Hatanaka M. Correlating structural and functional damage in glaucoma. *J Glaucoma.* 2019;28(12):1079-1085. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001346>

24. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
25. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 4th Ed. Savona: PubliComm, 2014. 196 p.
26. Vargas-Valderrama A, Messina A, Mitjavila-Garcia MT, Guenou H. The endothelium, a key actor in organ development and hPSC-derived organoid vascularization. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):67. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00661-y>
27. Wiącek MP, Modrzejewska M, Zaborski D. Age-related changes in retrobulbar circulation: a literature review. *Int Ophthalmol*. 2020;40(2):493-501. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01176-8>
28. Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2019;188:107795. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107795>

Стаття надійшла в редакцію 29.03.2021 р. Рецензія на статтю надійшла в редакцію 22.04.2021 р.