

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.033>  
УДК 617.7-007.681-021.3-06-07-084

Исаев А.А.<sup>1,2</sup>, Сердюк В.Н.<sup>1,2</sup>, Устименко С.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

<sup>2</sup> Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница, Днепр, Украина

Isaiev O.<sup>1,2</sup>, Serdiuk V.<sup>1,2</sup>, Ustymenko S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Dnepropetrovsk Regional Ophthalmological Hospital, Dnipro, Ukraine

## Распространенность и эпидемиология первичной открытоугольной глаукомы

### Prevalence and Epidemiology of Primary Open-Angle Glaucoma

#### Резюме

Глаукома рассматривается как гетерогенная группа заболеваний со специфическим изменением биомеханики передней и задней камер глаза, результатом чего является увеличение продукции и уменьшение оттока водянистой влаги. Прогрессирующая дегенерация ганглиозных клеток сетчатки, микроглии, астроцитов, клеток Мюллера приводит к хроническому повреждению, истончению нейроретинального слоя и сужению поля зрения. Предметом данного исследования стала первичная по происхождению глаукома с открытым углом (ПОУГ). Именно ПОУГ, по данным многих исследований Американской оптометрической ассоциации, является наиболее распространенным видом глаукомы (72–96%), особенностью которой выступает бессимптомность развития с постепенным снижением периферического зрения. Причиной такого патологического состояния являются повреждение зрительного нерва, неэффективность дренажной системы глаза с накоплением жидкости и повышением ВГД. Проблема изучения развития и прогрессирования ПОУГ из года в год становится все более актуальной. Анализ эпидемиологических исследований за последние полвека показал, что заболеваемость глаукомой демонстрирует стремительный рост.

Данная статья представляет собой обзор литературы с точки зрения выделения ряда генов-кандидатов. Значительный научный интерес представляет полиморфизм гена NOS3 через его влияние на формирование эндотелиальной дисфункции. Определение связи полиморфизмов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ.

Поиск литературы выполнялся по таким базам научной литературы, как Web of Science, Google Scholar, PubMed, Scopus и другие.

Генетическая детерминированность возникновения и прогрессирования ПОУГ позволяет выделить ряд генов-кандидатов. Значительный научный интерес представляет полиморфизм гена NOS3 из-за его влияния на формирование эндотелиальной дисфункции. Определение связи полиморфизмов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ, клиническими проявлениями заболевания позволит усовершенствовать ее раннюю диагностику и профилактику осложнений.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, распространение глаукомы, эпидемиология глаукомы.

---

**Abstract**

---

Glaucoma is considered as a heterogeneous group of diseases with a specific change in biomechanics of the anterior and posterior chambers of the eye, resulting in a production increase and a decrease in aqueous humor outflow. Progressive degeneration of retinal ganglion cells, microglia, astrocytes, Mueller cells, leads to chronic damage, thinning of the neuroretinal layer and narrowing of visual field. The subject of this study is a primary in origin open-angle glaucoma (POAG). According to many studies by the American Optometric Association, POAG is the most common type of glaucoma (72–96%), characterized by asymptomatic development with a gradual decrease in peripheral vision. The reason for this pathological condition is damage of optic nerve, inefficiency of eye drainage system with fluid accumulation and increased intraocular pressure. The problem of POAG development and progression study becomes more and more relevant each year. In terms of epidemiological studies for the past 50 years, the incidence of glaucoma morbidity shows a rapid progressive increase.

Review of the literature in terms of identifying a number of candidate genes. The polymorphism of the NOS3 gene through its influence on the formation of endothelial dysfunction is of considerable scientific interest. Determination of the relationship of the rs1799983 and rs2070744 polymorphisms with the development and progression of POAG.

This article is a literature review was performed in following database of scientific literature: Web of Science, Google Scholar, PubMed, Scopus and others.

The genetic determinism of the occurrence and progression of POAG makes it possible to identify a number of candidate genes. The polymorphism of the NOS3 gene is of considerable scientific interest due to its influence on the formation of endothelial dysfunction. Determination of the relationship between the rs1799983 and rs2070744 polymorphisms with the development and progression of POAG, clinical manifestations of the disease will improve its early diagnosis and prevention of complications.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma, spread of glaucoma, epidemiology of glaucoma.

---

В мире насчитывается около 60,5 млн пациентов с глаукомой, 20% из которых имеют неизлечимую стадию, а частичная утрата трудоспособности из-за глаукомы за последние 25 лет увеличилась на 122% с пиком в 60 лет. Распространенность глаукомы в Украине достигает 612,7 на 100 тыс. населения и выходит на первое место среди инвалидизирующих заболеваний по зрению. Первое место по показателю необратимой потери зрения, что является причиной инвалидности, занимает ПОУГ, доля которой среди всей патологии органа зрения составляет более 5%. Генетическая детерминированность возникновения и прогрессирования ПОУГ позволяет выделить ряд генов-кандидатов. Значительный научный интерес представляет полиморфизм гена NOS3 через его влияние на формирование эндотелиальной дисфункции.

Был проведен обзор литературы с точки зрения выделения ряда генов-кандидатов. Определение связи полиморфизмов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ.

Глаукома рассматривается как гетерогенная группа заболеваний со специфическим изменением биомеханики передней и задней камер глаза, результатом чего является увеличение продукции и уменьшение оттока водянистой влаги. Прогрессирующая дегенерация ганглиозных

клеток сетчатки, микроглии, астроцитов, клеток Мюллера приводит к хроническому повреждению, истончению нейроретинального слоя и сужению поля зрения [32]. Встречаются данные о признании глаукомы системным заболеванием на основе изменений морфо-функциональных свойств эритроцитов.

Предметом данного исследования стала первичная по происхождению глаукома с открытым углом (ПОУГ). Именно ПОУГ, по данным многих исследований Американской оптометрической ассоциации, – наиболее распространенный вид глаукомы (72–96%), особенностью которой является бессимптомность развития с постепенным снижением периферического зрения [19]. Причиной такого патологического состояния являются повреждение зрительного нерва, неэффективность дренажной системы глаза с накоплением жидкости и повышением внутриглазного давления (ВГД). Проблема изучения ПОУГ из года в год становится все более актуальной. Согласно анализу эпидемиологических исследований, за последние полвека заболеваемость глаукомой демонстрирует быстрый, прогрессирующий рост. В 1973 г. считалось, что общее количество больных глаукомой достигло 20 млн человек, а, по прогнозам, к 2010 г. их будет более 66 млн, к 2020 – 79,6 млн человек [37]. Эти предположения почти полностью оправдались. Согласно Ling JD, по состоянию на 2018 г. более 60,5 млн человек во всем мире страдают глаукомой. По подсчетам ВОЗ, в 2019 г. 11,9 млн человек имели тяжелую стадию глаукомы, которая не поддается лечению и ведет к необратимой прогрессирующей потере зрения [10]. В 2013 г. количество людей с выявленной глаукомой в возрасте от 40 до 80 лет составляло 64,3 млн. Прогнозируемое количество таких пациентов в 2020 г. достигло 76,0 млн, а к 2040 г. – 111,8 млн [42].

В мире среди населения в возрасте от 40 до 80 лет распространенность ПОУГ составляет 3,54% (95% ДИ 2,09–5,82) [6].

Распространенность глаукомы в Украине в 2016 г. была 609,4 на 100 000 населения, в 2017 г. этот показатель достигал 612,7 на 100 000 взрослого населения в возрасте от 18 лет. С 2015 г. глаукома вышла на первое место среди заболеваний, приводящих к инвалидности по зрению в Украине. По данным Минздрава Украины, к 2020 г. заболеваемость глаукомой достигла 200 тыс. человек с приростом более 20 тыс. случаев в год [1]. При этом люди трудоспособного возраста составляют более половины случаев инвалидности, а удельный вес диагностики глаукомы в развитой и терминальной стадиях равен 70%. Глаукома занимает лидирующие позиции среди основных причин первичной инвалидности по зрению среди всего населения страны с показателем 17,4–19,2% среди трудоспособного населения.

По исследованиям различных авторов, в странах ЕС распространенность глаукомы нормального давления составляет от 11 до 30% от всех случаев глаукомы, а в Украине – 16% от всех случаев ПОУГ.

Заболевание глаукомой отражается и на социально-экономической сфере. Глобальные ежегодные расходы на ее профилактику и лечение достигают 5,8 млрд долларов США. Социальная значимость объясняется в первую очередь необратимой потерей зрения и, как следствие, снижением или потерей трудоспособности, резким ухудшением качества жизни пациентов [10].

Таким образом, анализ литературы показал, что в мире 60,5 млн человек страдают глаукомой, 20% из которых имеют неизлечимую стадию, а частичная утрата трудоспособности из-за глаукомы за последние 25 лет увеличилась на 122% с пиком в 60 лет. В Украине глаукома занимает первое место среди инвалидизирующих заболеваний по зрению с показателем распространенности в 612,7 на 100 000 населения в возрасте от 18 лет. Наиболее быстро прогрессирующим видом глаукомы, который приводит к необратимой потере зрения и инвалидизации, является ПОУГ, доля которой составляет 72–96%.

### **Факторы развития и патогенез первичной открытоугольной глаукомы**

Анализ литературы позволил выделить три основные группы факторов, влияющих на возникновение и дальнейшее развитие ПОУГ [43]. Первая группа представлена предиктивными факторами, которые повышают риск ее развития. Сюда можно отнести параметры диска зрительного нерва и показатели полей зрения.

Вторая группа включает прогностические факторы, влияющие на прогрессирование установленной ПОУГ: это возраст, уровень ВГД, отношение диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва в вертикальном и горизонтальном меридианах, степень отклонения центральных полей зрения и центральная толщина роговицы. Особенностью этих факторов является отсутствие причинно-следственных связей [25].

Факторы, непосредственно связанные с развитием ПОУГ путем эволюции уже существующей открытоугольной глаукомы на фоне постоянно повышенного ВГД, формируют третью группу – непосредственно факторы риска. К ним следует отнести: глазное перфузионное давление, состояние микроциркуляторного русла, близорукость, центральную толщину роговицы и кровоизлияния в область диска зрительного нерва [17].

Общей составляющей, которая оказывает существенное влияние во всех группах, является возраст. Возрастными изменениями глаза являются: уменьшение площади просвета трабекулярного пространства и уменьшение водного оттока через большую жесткость перипапиллярной склеры и соединительной ткани lamina cribrosa. Эти процессы приводят к повреждению аксонов головки зрительного нерва. Параллельным патологическим процессом является уменьшение энергоснабжения зрительного нерва из-за возрастной дисфункции митохондрий [40].

Изменения биомеханики глаза, сосудистая дисрегуляция, преимущественно с вазоспазмом, возрастные изменения эндотелия и энергетический дисбаланс приводят к локальным гемодинамическим изменениям [47].

Другим фактором в развитии и эволюции ПОУГ, который рассматривается как механический, является повышение среднего показателя ВГД с его постоянными колебаниями и укорочением уровня осевой длины глаза [50].

Второстепенными факторами риска выступают: семейный анамнез; этническая принадлежность; состояния, которые способствуют постоянно повышенному уровню ВГД; миопия; величина центральной толщины роговицы, псевдоэксфолиации и уменьшение глазного перфузионного давления [49].

Значительное влияние на развитие ПОУГ имеют многочисленные локальные нарушения и системные заболевания. Первые негативно влияют на трофику ткани, из-за спазма сосудов провоцируя рефракционную ошибку, синдром пигментной дисперсии, синдром псевдоотслойки. Системные заболевания, такие как артериальная гипер- или гипотензия, повышение внутричерепного давления, мигрень, различные сосудистые патологии, сопровождаются хронической гипоксией и ангиопатией [32].

Также замечено влияние на развитие ПОУГ эндотелиальных вазоактивных факторов: оксида азота, эндотелина-1, простаглицлина, фактора некроза опухолей (TNF $\alpha$ ), нейрпептида Y, циклооксигеназы-2 и металлопротеиназы-9 (MMP-9) – из-за способности провоцировать вазоконстрикцию и ишемию зрительного нерва [18].

Еще в 1994 г. Йозеф Фламмер описал первичную дисрегуляцию сосудов как состояние, временно нарушающее адаптацию кровообращения к потребностям тканей. В этом плане в патогенезе развития специфического повреждения ганглионарных нейронов и их отростков при ПОУГ – глаукомной оптической нейропатии (ГОН) – особая роль принадлежит развитию эндотелиальной дисфункции (ЭДФ) [33].

Эндотелий – биологически активный моноцитарный слой на границе крови и сосудистой стенки, который выполняет множество функций, включая регуляцию тонуса сосудистой стенки, ее проницаемости, реологических свойств крови и гемостаза, клеточной адгезии, пролиферации клеток сосудов, активации тромбоцитов, фибринолиза и воспалительных реакций [44].

Функции эндотелия реализуются через продукцию регуляторных медиаторов. К ним относятся: оксид азота (NO), эндотелин, простагоиды (простаглицлин и тромбоксан), ангиотензин II, тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), фактор von Willebrand (vWF), молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, P-селектин и др.), цитокины (IL-1, -6, -4, -10, TNF $\alpha$  и др.), активные формы кислорода и азота [35].

Физиологическая функция эндотелиальной клетки заключается в синтезе NO из L-аргинина за счет фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, NOS3), которая локализована на клеточной мембране и зависит от кальция и кальмодулина [11]. Образующаяся в пиколярных концентрациях молекула NO, которая имеет липофильные свойства, легко диффундирует через клеточные мембраны в миоциты, где активирует гуанилатциклазу с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Последний выступает в роли мессенджера в процессах дилатации сосудов через взаимодействие со специфической протеинкиназой, что снижает уровень свободного Ca<sup>2+</sup> в миоцитах [46].

Поддержание микроциркуляции на достаточном уровне обеспечивается благодаря ингибированию адгезии и агрегации тромбоцитов, ограничению активации коагуляционных механизмов в каскадах взаимодействий тромбомодулин / протеин C, гепарин / антитромбин и плазминоген / плазмин и регуляции фибринолиза за счет синтеза t-PA и PAI-1 [39].

Многочисленные патологические процессы, такие как атеросклероз, воспаление, кардиомиопатия, гипертония и т. д., сопровождаются

формированием ЭДФ [16]. Окислительный стресс, воспаление, дегенерация и пролиферация гликокаликса при метаболических нарушениях являются факторами, которые ускоряют развитие ЭДФ [5]. Механизмы формирования ЭДФ, особенно при ПОУГ, начинаются с повреждения межклеточных контактов эндотелиоцитов и структуры гематофтальмического барьера, что приводит к усилению адгезии лейкоцитов с экстравазацией, индукции прокоагулянтов и антифибринолитических систем [16]. Совокупность вышеприведенных местных патологических процессов на фоне дальнейшего повреждения эндотелия становится причиной прогрессии ЭДФ с развитием гипоксии, воспаления, нарушения микроциркуляции [31].

Мониторинг глаукомы, такой как HUG-5 (Health Utility for Glaucoma-5 sizes), на разных ее стадиях среди мужчин и женщин в возрасте от 40 до 69 лет показал, что выявление генетической предрасположенности к этому заболеванию дает новые возможности для диагностики, ранней профилактики и лечения [24].

Следовательно, при наличии различных этиологических факторов общим проявлением ПОУГ является специфическая глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) зрительного нерва [27]. Патогенетические механизмы ее развития во многом схожи с заболеваниями центральной нервной системы, связанными с активацией апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и развитием сосудистой дисрегуляции [7]. Предикторами апоптоза могут выступать в первую очередь сосудистые и метаболические нарушения, которые на фоне иммунных и биохимических сдвигов становятся причиной сжатия аксонов с деформацией решетчатой мембраны склеры. Результатом этого являются нарушение аксоплазматического тока и дальнейший дефицит нейротрофических факторов, что становится непосредственной причиной гибели нейронов [4].

Также стоит отметить другие теории развития ГОН: гидромеханическую, дистрофическую (первичная склеропатия) и теорию ликворной гипертензии [15]. Влияние оксидативного стресса на развитие ПОУГ обусловлено перекисным окислением липидов с накоплением малонового диальдегида и супероксидных анионов в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, пероксисомах. Малоновый диальдегид, реагируя с NO, превращается в пероксинитрит, который является высокореактивной молекулой. Сообщалось о более высокой концентрации малонового диальдегида в водянистой влаге глаза именно у пациентов с глаукомой по сравнению с другими пациентами, подлежащими оперативному лечению катаракты [2, 3, 36].

Влияние ультрафиолетового облучения, токсинов различного происхождения рассматривается в качестве экзогенных факторов в возникновении оксидативного стресса [36].

У пациентов с ПОУГ, по сравнению с контрольной группой, выявлено снижение экспрессии таких антиоксидантов, как супероксиддисмутаза и глутатион-пероксидаза в водянистой влаге глаза. В другом исследовании приведены данные о существенном снижении содержания глутатион-пероксидазы, витаминов С и Е в крови пациентов с ПОУГ [2].

Важное значение в везикулярном транспорте имеет цитозольный белок оптиневрин (OPTN), который рассматривается как

многофункциональный адаптерный белок и имеет высокий уровень экспрессии в трабекулярной сети, цилиарном теле, сетчатке, зрительном нерве. Он является фактором транскрипции и модулирует экспрессию генов клеточного деления, белкового синтеза, в том числе белков – регуляторов апоптоза, включая ядерный фактор каппа-бета (NF- $\kappa$ B) [41].

Основным регулятором внутриглазного оттока (ВГО) является белок миоцилин (MYOC), который экспрессируется в трабекулярной сети. Он состоит из N-концевого и C-концевого домена. Первый подобен немышечному миозину, а второй – белкам ольфактомедина, который имеет большую склонность к развитию мутаций, повышающих вероятность развития глаукомы [27].

В норме до половины количества MYOC расщепляется кальций-зависимой цистеиновой протеазой – кальпаином II. Физиологической функцией MYOC является обеспечение внутри- и внеклеточных протеолитических процессов [20].

Таким образом, наиболее весомым фактором развития ПОУГ являются повреждение эндотелия с высвобождением эндотелиальных вазоактивных полипептидов и снижение активности эндотелиальной NO-синтазы. Суммирование негативного воздействия этих процессов с повышенным уровнем ВГД обуславливает нарушение диффузии, кризис микроциркуляции, апоптоз ганглиозных клеток с формированием ГОН.

### **Влияние полиморфных вариантов генов-кандидатов на развитие первичной открытоугольной глаукомы**

В 5% случаев глаукома является моногенным заболеванием и наследуется по Менделевским законам [14]. Четко установленным можно считать факт, что значительная доля случаев ПОУГ является генетически обусловленной и имеет четкую наследственную предрасположенность, которая, по разным оценкам, определяется от 20 до 60% [28].

Одним из генов-кандидатов регуляции программируемой гибели клеток, которая приводит к апоптозу ганглиозных клеток сетчатки, является ген белка-супрессора опухолей TP53 [9]. Важное место в развитии ПОУГ также занимает миссенс-мутация MSH2, которая приводит к дефекту репарации многих генов. Мутации в гене CALM2 обуславливают нарушения экспрессии цитоплазматического кальций-связывающего белка, который обладает сигнальной функцией [23]. Ретикулон-4 выступает в роли непосредственного активатора пролиферации и апоптоза нейронов и эндотелиальных клеток. Мутация в гене RTN4 также приводит к нарушению этих процессов и их активации [29]. Кроме того, мутации этих генов влияют на функционирование дренажной системы глаза, эффективность восстановления белков экстрацеллюлярного матрикса и трабекулярных структур.

В литературе описано влияние мутаций генов миоцилина (MYOC) и оптиневрина (OPTN) на развитие ПОУГ нормального давления [48]. Удельный вес мутаций в гене MYOC составляет 3–4% случаев с уровнем ВГД более 21 мм рт. ст., а в гене OPTN – около 1% с ВГД с уровнем менее 21 мм рт. ст.

Мутации в гене MYOC приводят к удержанию белка MYOC внутри клетки, при этом наблюдается уменьшение оттока водянистой влаги.

Повышение ВГД провоцирует дисфункцию трабекулярной сети и развитие ПОУГ.

Мутации гена MYOC провоцируют появление мутантных или неправильно составленных копий, которые агрегируются в эндоплазматической сети и не секретируются наружу [45]. Одним из доменов MYOC является  $\beta$ -пропеллерный ольфактомедин, который в результате многочисленных мутаций становится менее стабильным и приобретает способность к цитотоксичности.

Миссенс-мутации гена MYOC в кодоне 430 (tyr-430-his) и кодоне 357 (gly-357-val), мутация в кодоне 368 (glu-368-stop) и другие обуславливают синтез аномального белка. Сокращенный белок MYOC плохо растворяется и чрезмерно накапливается в трабекулярной сети, нарушает ее структуру, что приводит к ухудшению оттока внутриглазной жидкости с повышением ВГД. Около 4% случаев ПОУГ были связаны с неправильной сборкой белка MYOC и усиленным воздействием на эндоплазматический ретикулум в трабекулярной сети.

Мутации в гене OPTN косвенно влияют на повреждение ганглиозных клеток из-за нарушения регуляции процессов аутофагии. Мутации гена OPTN обуславливают нарушения аксонального транспорта, пиноцитоз, процессов апоптоза ганглионарных клеток сетчатки. Установлена связь мутаций гена OPTN с ПОУГ, среди которых – замена глутамина на лизин в кодоне 50 (Glu50Lys), гуанина на аденин в кодоне 458 (458G>A), гистидина на аспарагин в кодоне 26 (His26Asp) [41]. Необходимо отметить, что у носителей сочетания мутаций MYOC и OPTN риск ПОУГ многократно увеличен.

На коротком плече 2-й хромосомы выявлен ряд генов-кандидатов (MSH6, MSH2, REL, EPAS1, VRK2, FBXO11, EFEMP1, RTN4, RAB1A, ACTR2, CALM2), которые показали связь с нарушениями строения трабекулярной сети при ПОУГ и гибелью ганглионарных клеток сетчатки [15].

Так, ген REL кодирует белок-онкоген c-Rel, который относится к семейству транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B и, благодаря наличию доменной гомологии, принимает участие в пролиферации клеток. Ген EPAS1 кодирует эндотелиальный PAS-домен, принадлежащий к семейству наддоменов, и контролирует взаимодействие белков, транскрипцию и ангиогенез. Значение гена VRK2 заключается в модуляции миоген-активированной протеинкиназы [45]. Ген FBXO11 модулирует процессы убиквитинации, которые являются основными в процессе присоединения убиквитина к субстрату [26]. Ген EFEMP1 кодирует фибулиноподобный белок внеклеточного матрикса 1, который принадлежит к факторам роста. Влияние мутаций в гене RAB1A на апоптоз является опосредованным изменением регуляции везикулярного транспорта с эндоплазматического ретикулума на комплекс Гольджи. Ген ACTR2 кодирует поверхностно расположенный белок актин 2, который изменением своей формы обеспечивает подвижность клетки. Ген CALM2 является геном семейства кальмодулина и кодирует одноименный кальций-связывающий белок, играет важную роль в трансдукции сигналов и пролиферации. Значение гена MSH6 заключается в репарации ДНК, играет ключевую роль в процессах пролиферации, в частности при ПОУГ.

В разных популяциях показана связь многочисленных (более 80) мутаций генов цитохромов, в частности CYP1B1, с развитием ПОУГ. Есть

данные, что его количественные и качественные изменения становятся причиной энергетического дисбаланса в трабекулярной сети и способствуют развитию ПОУГ [38]. Кроме того, образование аномального цитохрома нарушает процессы детоксикации, метаболизма биологически активных веществ, ксенобиотиков. Так, показано, что нарушение метаболизма  $17\beta$ -эстрадиола вследствие мутации гена CYP1B1 меняет экспрессию белка MYOC. Установлены ассоциации делеции в гене глутатион-8-трансферазы (c1e1 / c1e1C8TT1) с ПОУГ [45].

Широко распространенной причиной аномально сформированных сосудов и развития сосудистой дисфункции с местной гипертрофией являются мутации гена васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). Негативное влияние реализуется через механизм альтернативного сплайсинга пре-мРНК с формированием множественных сплайс-изоформ, в частности VEGF-A, которые могут иметь различные функции, включая ангиогенез.

Показаны ассоциации мутаций гена VEGFA, в частности -460 T / C, с ПОУГ. Также полиморфизмы генов провоспалительных интерлейкинов (особенно TNF $\alpha$ ) увеличивают риск ПОУГ. Мутации генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (MMP), также влияют на развитие ПОУГ. MMP активируют провоспалительные цитокины (особенно TNF $\alpha$ ) факторами роста, VEGF, что приводит к ремоделированию межклеточного матрикса. Показана патологическая роль MMP-9 в расщеплении коллагена IV типа и нарушении структуры базальной мембраны, что способствует развитию ПОУГ у носителей таких мутаций – полиморфизмов rs1799750 (-1607 1G / 2G) MMP1 и rs17576 генотип G / G MMP-9 [45].

Мутация гена аполипопротеина E APOE (rs449647) нарушает трансливорную передачу липидов и играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Мутация гена BDNF (rs2030324) – мозгового нейротрофического фактора – контролирует жизненный цикл нейронов, из-за изменения синаптической передачи способствует развитию ПОУГ. Мутация гена GRIN2B (rs3764028) приводит к нарушению кодирования NR2B-субъединицы глутаматного NMDA-рецептора и передаче нервного импульса, что связано с развитием и прогрессированием ПОУГ. Мутация гена HSP70-1 (rs1043618) приводит к нарушению свертываемости синтезированных белков de novo и транслокации белков-предшественников в органеллы [34].

Мутации гена OPA1, кодирующего белок динамин-подобную гуанозинтрифосфатазу, расположенную во внутренней мембране и межмембранном пространстве митохондрий, приводят к изменению структуры митохондриальных крист, блокаде мембраны митохондрий и их апоптозу. Мутации генов митофузина-1 и -2 (MFN1, MFN2) изменяют процессы слияния и разделения митохондрий, тем самым способствуя развитию аксональной нейропатии [13].

Мутации в генах CYP1B1 и PARL вызывают структурные и функциональные изменения в молекуле белка из-за нарушения распределения водородных связей, локального электростатического потенциала и активности гидролаз и протеаз в ядре и внутренней мембране митохондрий. Мутации генов SOD2, SRBD1, GST, NOS3, TNF $\alpha$  и TP53 повышают склонность к развитию ПОУГ [22].

Все перечисленные факторы имеют место в развитии как ПОУГ, так и ЭДФ, что обосновывает выбранное направление научных исследований. В плане исследований генетических полиморфизмов внимание привлекает полиморфизм s1799983 (G894T, Glu298Asp) гена NOS3. Его минорная аллель Т ассоциирована со снижением активности eNOS. Этот полиморфизм гена NOS3 локализован на 7-й хромосоме (chr7: 150999023; GRCh38.p12). Полиморфизм NOS3 rs1799983 представляет собой миссенс-мутацию, при которой предковый триплет GAT (кодирует аспарат) меняется на GAG / GAA (кодируют глютамин) – 89T> A, G [30]. Частота минорной аллели составляет в среднем 0,176 по результатам программы «1000 геномов», фаза 3.

Другим перспективным полиморфизмом гена NOS3 для изучения влияния на развитие ПОУГ является rs2070744 (T-786C NOS3) с генной локализацией 7q36.1 (7: 150992991; GRCh38). Полиморфизм локализуется в интроне гена и является фактором риска для развития коронарного спазма и протективным для метаболического синдрома. Частота минорной аллели составляет в среднем 0,23 по результатам программы «1000 геномов», фаза 3.

По данным когортного исследования «случай – контроль» А.А. Kondkar и соавт. (2020), минорная аллель Т rs1799983 была значимо связана с ПОУГ у мужчин Саудовской Аравии [21]. Риск существенно увеличивался при его сочетании с аллелью С rs2070744. W.A. Emam и др. (2014) показали, что генотип СС Т-786C NOS3 (rs2070744) связан с повышенным риском развития ПОУГ у женщин-египтянок, а пониженный уровень NO (по содержанию нитратов / нитритов в крови) может играть роль в развитии ПОУГ [12].

По данным исследования J.H. Kang и соавт. (2010, 2011), женщины – носители минорного варианта Т полиморфизма Glu298Asp NOS3 были в группе повышенного риска по ПОУГ [8]. В другом исследовании тех же авторов (2011) показано, что связь между артериальной гипертензией и ПОУГ зависела от вариантов полиморфизма Т-786C NOS3 (rs2070744).

Результаты группы исследователей из Бразилии (T. Magalhães da Silva и др., 2012) показали, что гаплотип C/G полиморфизмов Т-786C и Glu298Asp NOS3 выявил связь с риском ПОУГ в общем анализе и среди женщин, а также для пациентов, у которых ПОУГ развилась в возрасте старше 52 лет. С другой стороны, исследования J. Weiss и соавт. (2012) показали отсутствие связи полиморфизмов NOS3 с гипер- и нормотензивной глаукомой.

Таким образом, анализ литературы продемонстрировал перспективность исследования роли ЭДФ и полиморфизма гена NOS3 для развития ПОУГ. Определение связи полиморфных вариантов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ, клиническими проявлениями заболевания позволит усовершенствовать ее раннюю диагностику и профилактику осложнений.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мире насчитывается около 60,5 млн людей с глаукомой, 20% из которых имеют неизлечимую стадию, а частичная утрата трудоспособности из-за глаукомы за последние 25 лет увеличилось на 122% с пиком в 60 лет. Распространенность глаукомы в Украине достигает 612,7 на 100

тыс. населения и выходит на первое место среди инвалидизирующих заболеваний по зрению. Первое место по показателю необратимой потери зрения, что является причиной инвалидности, занимает ПОУГ, доля которой среди всей патологии органа зрения составляет более 5%. Наиболее весомым фактором развития ПОУГ является повреждение эндотелия с высвобождением эндотелиальных вазоактивных полипептидов и снижением продукции эндотелиальной NO-синтазы. Суммирование негативного воздействия этих процессов с повышенным уровнем ВГД обуславливает нарушение диффузии, кризис микроциркуляции, апоптоз ганглиозных клеток с формированием ГОН. Генетическая детерминированность возникновения и прогрессирования ПОУГ позволяет выделить ряд генов-кандидатов. Значительный научный интерес представляет полиморфизм гена NOS3 из-за его влияние на формирование ЭДФ. Определение связи полиморфизмов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ, клиническими проявлениями заболевания позволит усовершенствовать ее раннюю диагностику и профилактику осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Veselovskaya Z., Khommer A., Bezdetko P., Bezkorovajnaya I., Nedzvecz'ka G., Drozhzhina N. (2019) Glaucoma and dry eye disease: current topical treatment options. *Ophthalmology*, vol. 8 (453), pp. 32–5.
2. Serdiuk V. (2013) Investigation of the level of products of oxidative damage to proteins and lipids in the lacrimal fluid and chamber moisture in patients with POAG under conditions of the use of neurotropic drugs. *Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology*, no 2 (116), pp. 168–177.
3. Serdiuk V. (2013) Investigation of the level of glutamate in the lacrimal fluid and chamber moisture in patients with POAG in conditions of the use of neurotropic drugs. *Kharkov surgical school*, no 4 (61), pp. 65–68. [ross.moyu]. Available at: <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/issue/download/4/4-2013-pdf>.
4. Serdiuk A., Mogilevskij S. (2019) Progression of glaucomatous optic neuropathy after various types of antiglaucomatous operations. *Bulletin of problems of biology and medicine*, vol. 2 (154), no 4, pp. 195–9. doi: 10.29254 / 2077-4214-2019-4-2-154-195-199
5. Ali H. (2020) SCUBE2, vascular endothelium, and vascular complications: A systematic review. *Biomed. Pharmacother.*, vol. 127, pp. 110129. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110129
6. Bertaud S., Aragno V., Baudouin C., Labbé A. (2019) Le glaucome primitif à angle ouvert [Primary open-angle glaucoma]. *Rev Med Interne.*, vol. 40(7), pp. 445–52. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.12.001
7. Bourouki E., Oikonomou E., Moschos M., Siasos G., Siasou G., Gouliopoulos N. (2019) Pseudoexfoliative glaucoma, endothelial dysfunction, and arterial stiffness: the role of circulating apoptotic endothelial microparticles. *J. Glaucoma*, vol. 28(8), pp. 749–55. doi: 10.1097/IJG.0000000000001303
8. Cozma A., Fodor A., Orasan O.H., Vulturar R., Samplelean D., Negrean V. (2019) Pharmacogenetic implications of eNOS polymorphisms (Glu298Asp, T786C, 4b/4a) in cardiovascular drug therapy. *In Vivo*, vol. 33(4), pp. 1051–58. doi: 10.21873/invivo.11573
9. Chitranshi N., Dheer Y., Abbasi M., You Y., Graham S.L., Gupta V. (2018) Glaucoma pathogenesis and neurotrophins: focus on the molecular and genetic basis for therapeutic prospects. *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 16(7), pp. 1018–35. doi: 10.2174/1570159X16666180419121247
10. Cieza A., Keel S., Kocur I., Mccooy M., Mariotti S.P. (2019) *World report on vision*. Geneva: World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/health-topics/blindness-and-vision-loss#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/blindness-and-vision-loss#tab=tab_1).
11. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. (2020) Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit. Care Clin.*, vol. 36(2), pp. 307–321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009
12. Emam W.A., Zidan H.E., Abdulhalim B.E., Dabour S.A., Ghali M.A., Kamal A.T. (2014) Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to high-tension primary open-angle glaucoma in an Egyptian cohort. *Mol. Vis.*, vol. 20, pp. 804–11. PMID: 24940036; PMCID: PMC4057245
13. Dorn G.W. (2020) Mitofusin 2 dysfunction and disease in mice and men. *Front. Physiol.*, vol. 11, pp. 782. doi: 10.3389/fphys.2020.00782
14. Efendieva M.H., Budzinskaya M.V., Kadyshch V.V., Zinchenko R.A., Savochkina O.A., Pupyshcheva A.D. (2019) Molekuliarno-geneticheskie aspekty vozrastnoy makuliarnoi degeneratsii i glaukomy [Molecular and genetic aspects of age-related macular degeneration and glaucoma]. *Vestn. Oftalmol.*, vol. 135(3), pp. 121–7. doi: 10.17116/oftalma2019135031121
15. Eliseeva N.V., Churnosov M.I. (2020) Polnogenomnye issledovaniya pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy [Genome-wide studies of primary open-angle glaucoma]. *Vestn. Oftalmol.*, vol. 136(5), pp. 129–35. doi: 10.17116/oftalma2020136051129
16. Grandt G., Wolfrum C. (2018) Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin. Immunopathol.*, vol. 40(2), pp. 215–24. doi: 10.1007/s00281-017-0666-5

17. Grzybowski A., Och M., Kanclerz P., Leffler C., Moraes C.G. (2020) Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J. Clin Med.*, vol. 9(3), pp. 761. doi: 10.3390/jcm9030761
18. Hogue A., Chen P.P., Junk A.K., Mruthyunjaya P., Nouri-Mahdavi K., Radhakrishnan S. (2019) The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology.*, vol. 126(4), pp. 611–22. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.11.019
19. Hymes J. (2020) *Glaucoma*. American Optometric Association. Available at: <https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-visionconditions/glaucoma?ss=oy>.
20. Kasetti R.B., Phan T.N., Millar J.C., Zode G.S. (2016) Expression of mutant myocilin induces abnormal intracellular accumulation of selected extracellular matrix proteins in the trabecular meshwork. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57(14), pp. 6058–69. doi: 10.1167/iovs.16-19610
21. Kondkar A.A., Azad T.A., Sultan T., Osman E.A., Almobarak F.A., Al-Obeidan S.A. (2020) Association of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort. *PLoS ONE*, vol. 15(1), pp. e0227417. doi.org/10.1371/journal.pone.0227417
22. Khawaja A.P., Cooke Bailey J.N., Wareham N.J., Scott R.A., Simcoe M., Igo R.P. Jr. (2018) UK biobank eye and vision consortium; NEIGHBORHOOD consortium. Genome-wide analyses identify 68 new loci associated with intraocular pressure and improve risk prediction for primary open-angle glaucoma. *Nat. Genet.*, vol. 50(6), pp. 778–82. doi: 10.1038/s41588-018-0126-8
23. Kotta M.C., Sala L., Ghidoni A., Badone B., Ronchi C., Parati G. (2018) Calmodulinopathy: a novel, life-threatening clinical entity affecting the young. *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 5, pp. 175. doi: 10.3389/fcvm.2018.00175
24. Kennedy K., Podbielski D., Nanji K., Muratov S., Ahmed I., Xie F. (2019) Disease-specific preference-based measure of glaucoma health states: HUG-5 psychometric validation. *J. Glaucoma*, vol. 28(7), pp. 593–600. doi: 10.1097/JIG.0000000000001267
25. Lee J.Y., Akiyama G., Saraswathy S., Xie X., Pan X., Hong Y.K. (2021) Aqueous humour outflow imaging: seeing is believing. *Eye*, vol. 35(1), pp. 202–15. doi: 10.1038/s41433-020-01215-0
26. Liu Q., Aminu B., Roscow O., Zhang W. (2021) Targeting the ubiquitin signaling cascade in tumor microenvironment for cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22(2), pp. 791. doi: 10.3390/ijms22020791
27. Lieberman R.L. (2019) How does a protein's structure spell the difference between health and disease? Our journey to understand glaucoma-associated myocilin. *PLoS Biol.*, vol. 17(4), pp. e3000237. doi: 10.1371/journal.pbio.3000237.
28. Liu Y., Allingham R.R. (2017) Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.*, vol. 160, pp. 62–84. doi: 10.1016/j.exer.2017.05.002
29. Long S.L., Li Y.K., Xie Y.J., Long Z.F., Shi J.F., Mo Z.C. (2017) Neurite outgrowth inhibitor b receptor: a versatile receptor with multiple functions and actions. *DNA Cell Biol.*, vol. 36(12), pp. 1142–50. doi: 10.1089/dna.2017.3813
30. Luo Z., Jia A., Lu Z., Muhammad I., Adenrele A., Song Y. (2019) Associations of the NOS3 rs1799983 polymorphism with circulating nitric oxide and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.*, vol. 95(1125), pp. 361–71. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136396
31. Marchio P., Guerra-Ojeda S., Vila J.M., Aldasoro M., Victor V.M., Mauricio M.D. (2019) Targeting early atherosclerosis: a focus on oxidative stress and inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, pp. 8563845. doi: 10.1155/2019/8563845
32. McMonnies C.W. (2017) Glaucoma history and risk factors. *J. Optom.*, vol. 10(2), pp. 71–8. doi: 10.1016/j.optom.2016.02.003
33. Mudassar I.B., Yew K.K., Thambiraja R., Sulong S., Ghulam R.A., Ahmad T.L. (2019) Microvascular endothelial function and primary open angle glaucoma. *Ther. Adv. Ophthalmol.*, vol. 11, pp. 2515841419868100. doi: 10.1177/2515841419868100
34. Platzer K., Yuan H., Schütz H., Winschel A., Chen W., Hu C. (2017) GRIN2B cephalopathy: novel findings on phenotype, variant clustering, functional consequences and treatment aspects. *J. Med. Genet.*, vol. 54(7), pp. 460–70. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104509
35. Picciano A.L., Crane B.R. (2019) A nitric oxide synthase-like protein from *Synechococcus* produces NO/NO<sub>3</sub> from l-arginine and NADPH in a tetrahydrobiopterin- and Ca<sup>2+</sup>-dependent manner. *J. Biol. Chem.*, vol. 294(27), pp. 10708–19. doi: 10.1074/jbc.RA119.008399
36. Pinazo-Duran M.D., Shoaib-Nia K., Zanon-Moreno V., Sanz-Gonzalez S.M., Del Castillo J.B., Garcia-Medina J.J. (2018) Strategies to reduce oxidative stress in glaucoma patients. *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 16(7), pp. 903–18. doi: 10.2174/1570159X15666170705101910.
37. Quigley H.A., Broman A.T. (2006) The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 90(3), pp. 262–7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224. PMID: 16488940; PMCID: PMC1856963
38. Shah B.R., Xu W., Mraz J. (2019) Cytochrome P450 1B1: role in health and disease and effect of nutrition on its expression. *RSC Advances.*, 9:21050–62. doi: 10.1039/C9RA03674A
39. Shimokawa H., Godo S. (2020) Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 127(2), pp. 92–101. doi: 10.1111/bcpt.13377
40. Stahon K.E., Bastian C., Griffith S., Kidd G.J., Brunet S., Baltan S. (2016) Age-related changes in axonal and mitochondrial ultrastructure and function in white matter. *J. Neurosci.*, vol. 36(39), pp. 9990–10001. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1316-16.2016
41. Swarup G., Sayyad Z. (2018) Altered functions and interactions of glaucoma-associated mutants of optineurin. *Front. Immunol.*, vol. 9, pp. 1287. doi: 10.3389/fimmu.2018.01287
42. Tham, Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. (2014) Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, vol. 121(11), pp. 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
43. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. European Glaucoma Society. Available at: [www.eugs.org](http://www.eugs.org).
44. Vargas-Valderrama A., Messina A., Mitjavila-Garcia M.T., Guenou H. (2020) The endothelium, a key actor in organ development and hPSC-derived organoid vascularization. *J. Biomed. Sci.*, vol. 27(1), pp. 67. doi: 10.1186/s12929-020-00661-y
45. Wang H., Li M., Zhang Z., Xue H., Chen X., Ji Y. (2019) Physiological function of myocilin and its role in the pathogenesis of glaucoma in the trabecular meshwork (Review). *Int. J. Mol. Med.*, vol. 43(2), pp. 671–81. doi: 10.3892/ijmm.2018.3992
46. Wetttschreck N., Strilic B., Offermanns S. (2019) Passing the vascular barrier: endothelial signaling processes controlling extravasation. *Physiol. Rev.*, vol. 99(3), pp. 1467–1525. doi: 10.1152/physrev.00037.2018
47. Wiącek M.P., Modrzejewska M., Zaborski D. (2020) Age-related changes in retrolubar circulation: a literature review. *Int. Ophthalmol.*, vol. 40(2), pp. 493–501. doi: 10.1007/s10792-019-01176-8
48. Wiggs J.L., Pasquale L.R. (2017) Genetics of glaucoma. *Hum. Mol. Genet.*, 26(R1):R21–R27. doi: 10.1093/hmg/ddx184
49. Youngblood H., Hauser M.A., Liu Y. (2019) Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.*, vol. 188, pp. 107795. doi: 10.1016/j.exer.2019.107795
50. Zhou K., Shang X., Wang X.Y., Wang X.J., Cheng H.H., Hu H.S. (2019) Risk factors for visual field loss progression in patients with primary open-angle glaucoma in Wenzhou area. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, vol. 55(10), pp. 777–84. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.10.009

Подана/Submitted: 12.04.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: oleksiisaev@gmail.com