

59. Yamakoshi, T. Triamcinolone-assisted removal of internal limiting membrane enhances the effect of vitrectomy for diabetic macular edema / T. Yamakoshi, S. Kachi, J. Sugita [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2009. – Vol. 41, № 4. – P. 203-209.
60. Yang, C.S. An intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluorouracil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy / C.S. Yang, J.A. Khawly, D.P. Hainsworth [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116, № 1. – P. 69-77.

УДК 617.7-007.681 – 575.21.
© А.Ш. Загидуллина, 2015

А.Ш. Загидуллина
О ФЕНОТИПАХ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В обзоре рассмотрен полиморфизм факторов предрасположенности к ассоциированным с глаукомой фенотипам. Первичная глаукома (ПГ) характеризуется большой вариабельностью течения и многими формами заболевания, определение которых может быть затруднено в связи отсутствием достаточной клинической и генетической диагностики таких пациентов. Генотипирование глаукомы как моногенного и многофакторного заболевания, выявление определенных клинических и генетических критериев, лежащих в основе подразделения ПГ на отдельные фенотипы, являются перспективным направлением при разработке эффективных и персонализированных подходов к диагностике и терапии данного заболевания.

Ключевые слова: первичная глаукома, генотип, фенотип, полиморфизм, персонализированная медицина.

A.Sh. Zagidullina
PHENOTYPES OF PRIMARY GLAUCOMA

The review examined the polymorphism of factors associated with susceptibility to glaucoma phenotypes. Primary glaucoma (PG) is characterized by high variability of manifestation and the existence of many forms of the disease, the determination of which may be difficult due to lack of adequate clinical and genetic diagnosis in these patients. Genotyping of glaucoma as monogenic and multifactorial disease, the identification of certain clinical and genetic criteria underlying the units PG individual phenotypes is a perspective direction in the development of effective and personalized approaches to diagnosis and treatment of this disease.

Key words: primary glaucoma, genotype, phenotype, polymorphism, personalized medicine.

Глаукома – группа хронических заболеваний глаз, характеризующихся нарушением гидродинамики глаза с повышением ВГД и развитием глаукомной оптической нейропатии (ГОН) и соответствующими необратимыми изменениями зрительного нерва и поля зрения. По данным Всемирной организации здравоохранения, число глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн человек, при этом прогнозируется увеличение числа заболевших еще на 10 млн в течение ближайших 10 лет [1].

В последние годы в связи с развитием молекулярно-генетических и параклинических методов обследования пересмотрены существовавшие ранее представления о причинах возникновения и механизмах развития глаукомы [8]. Основными теориями патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) являются механическая, сосудистая, метаболическая. В настоящее время большинство исследователей считают, что основным диагностическим признаком этой разнородной группы заболеваний является специфическая глаукоматозная оптическая нейропатия.

Глаукому классифицируют по этиологии (первичная и вторичная), анатомии передней камеры глаза (открытоугольная и закрытоугольная) и времени начала (инфантильно-ювенильная и взрослая). Различные формы первичной глаукомы (ПГ) подразде-

ляют на 3 основные группы: открытоугольная (ПОУГ), закрытоугольная, врожденная (наследственная) глаукома.

В клинике ПГ мы также имеем дело с большой вариабельностью течения глаукомы и существованием многих фенотипов заболевания, определение которых может быть затруднено в связи со скудностью жалоб, длительным бессимптомным течением, затруднением полной клинической и генетической диагностики таких пациентов.

В связи с этим перспективным направлением развития современной медицины представляется выявление доклинических проявлений заболеваний на основе анализа характерных биомаркеров и превентивно-профилактический подход в лечении и диагностике.

Определение фенотипических особенностей заболевания является актуальным в связи с повышенным вниманием к персонализированной медицине, суть которой заключается в применении специфических методов лечения и диагностики для каждого отдельного пациента. При этом актуальным становится отбор пациентов, в наибольшей степени отвечающих на определенный метод диагностики или способ лечения, что диктует их разделение на субпопуляции/фенотипы/эндотипы. Понятие «фенотип» распространяется на лю-

бые признаки организма, начиная от первичных продуктов действия генов – молекул РНК – и полипептидов и заканчивая особенностями внешнего строения, физиологических и патологических процессов (в том числе заболеваний), поведения и т.д. [7]. Термин «фенотип», впервые предложенный датским биологом В.Иогансенем в 1909 г., подразумевает видимые характеристики организма, обусловленные его генетической составляющей и факторами внешней среды.

Для генетической диагностики ПГ целесообразно использовать комплекс лабораторных процедур, направленных на получение информации о генетическом статусе индивидуума. Показаниями к исследованию могут быть принадлежность к группе риска, семейный характер или раннее начало заболевания, а также толерантность к терапии. Генетическое тестирование для выявления предрасположенности к различным заболеваниям названо величайшим изобретением 2008 года.

На сегодняшний день при анализе генома человека найдены несколько десятков участков (локусов) ДНК, изменения в которых вызывают глаукому [17,12,16]. В литературе описаны как аутосомно-рецессивный, так и аутосомно-доминантный тип наследования первичной глаукомы [19]. Наряду с этим клинический полиморфизм аллельных заболеваний объясняется не только тканеспецифическим характером экспрессии гена, но главным образом различиями в характере функций, выполняемых одним и тем же белком в разных тканях. Вместе с тем можно различать среди всех форм ПГ моногенные наследственные формы и отдельные формы глаукомы, фенотипы которых имеют многофакторную природу [5]. Генетические полиморфизмы в сравнении с мутациями проявляются в фенотипе менее явно и однозначно.

Одним из основных методов, применяемых в генетических исследованиях, является ассоциативный, который заключается в сравнении частот аллелей кандидатного гена у пациентов и здоровых индивидов и выявления ассоциации аллелей с определенным фенотипом (например течением болезни и/или ответом на терапию). Изучается влияние полиморфизма гена-кандидата на основные патогенетические звенья заболевания. Любой отдельный полиморфизм обычно определяет только 1–8% от общего риска заболевания в популяции. Но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять до 20–70% общего риска, обусловленного генетическими факторами в случае распростра-

ненных болезней [9]. Механизмы, по которым развивается болезнь при найденных мутациях, во многих случаях неясны. Однако есть несколько генов, в отношении которых лучше, чем у остальных, изучены причинно-следственные взаимосвязи в патогенезе глаукомы. Это гены миоцилина (MYOC), оптиневрина (OPTN), цитохрома P450 первого семейства подсемейства В (CYP1B1), WDR-повторяющегося домена 36 (WDR36) и нейротрофина-4 (NTF4) [20].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является самой распространенной клинической формой заболевания [18] и составляет в Европе, Америке и России, по разным оценкам, от 70 до 90 % всех случаев этого заболевания [18,10]. ПОУГ имеет спектр фенотипов от внутриглазной гипертензии с начальными изменениями зрительного нерва до значительной дегенерации его при нормальном ВГД.

Среди всех идентифицированных генов, вовлеченных в функционирование оттока водянистой влаги из передней камеры глаза, наиболее значимым является ген миоцилина (MYOC), вклад которого в развитие ПОУГ, по данным различных авторов, достигает 2 – 10% в различных этнических группах [16]. Встречающиеся в гене миоцилина мутации неравнозначны по своему фенотипическому проявлению. Так, для мутации p.Q368X характерна более поздняя манифестация заболевания и более доброкачественное течение по сравнению с p.Y437H, p.I477N и особенно p.P370L, которые приводят к развитию ювенильных форм ПОУГ с агрессивным течением.

Мутации в гене OPTN ответственны за развитие 12% спорадических и 17% семейных форм ПОУГ, причем, в 1,5% случаев повреждение оптиневрина является причиной глаукомы псевдонормального давления, которая занимает приблизительно 40% всей структуры заболевания [15]. Всего на сегодняшний день известно 13 мутаций в этом гене, причем 9 миссенс мутаций и одна инсерция (p.E50K, c.691_692insAG, p.R545Q, p.M98K, p.H26D, p.H468R, p.A336G, p.A377T, p.T202R, p.E322K) были обнаружены в основном у пациентов с глаукомой псевдонормального давления и аутосомно-доминантной формой заболевания [24].

Анализ функциональной значимости полиморфных вариантов в гене WDR36, изучаемых у пациентов с повышенным внутриглазным давлением, показал выраженные структурные изменения в Utp21 домене (724-948 а.о.) белка в модельной системе *Saccharomyces cerevisiae* при наличии следующих изменений нуклеотидной последова-

тельности гена – p.L25P (с.74Т>С), p.D33E (с.99С>G), и p.H212P (с.752АТ>С) [11].

Для анализа спектра и частоты мутаций в гене NTF4 было проанализировано 892 пациента с ПОУГ преимущественно из европейских популяций и 895 контрольных образцов ДНК здоровых индивидов. В ходе данного исследования было выявлено 7 различных миссенс-мутаций у 15 (1,7%) пациентов: p.C7Y (с.20G>A), p.E84K (с.250С>Т), p.A88V (с.263С>Т), p.R90H (с.269G>A), p.R206W (с.616С>Т), p.R206Q (с.617G>A), p.T207S (с.620С>G), p.R209G (с.625С>G) [21].

В патогенезе ПОУГ имеет место дезорганизация соединительной ткани как переднего, так и заднего отрезка глаза. Об этом свидетельствуют изменения на тканевом, молекулярном и системном уровнях: деструкция коллагеновых волокон в трабекуле, склере и решетчатой пластинке, повышение уровня оксипролина и концентрации аутоантител к коллагену разных типов в слезе и сыворотке крови, появление в ткани не свойственных ей типов коллагена [4,6]

Рядом авторов у больных ПОУГ был выделен отдельный фенотип ацетилирования, связанный с различной чувствительностью и устойчивостью различных тканей к ишемии и гипоксии [3]. Данный фенотип в значительной степени определяется конституционными метаболическими особенностями организма, объективными маркерами которых являются генетически детерминированный быстрый (БА) или медленный (МА) фенотипы ацетилирования.

Изучать широкие геномные ассоциации (GWAS) у индивидуумов стали совсем недавно, но уже есть основания считать данный метод успешным подходом в выявлении медико-ассоциированных полиморфизмов. Высокая мощность GWAS обеспечивается как обширными выборками пациентов (несколько сотен или тысяч), так и огромным набором полиморфных вариантов, репрезентативных в отношении вариабельности генома. Данные, доказывающие успех ассоциированного исследования генома, были получены при выявления генетического полиморфизма основной части субтипа открытоугольной глаукомы, так называемой эксфолиативной глаукомы. Согласно этим данным, определение гаплотипов из двух несинонимических вариантов или ОНП увеличивает риск развития заболевания более чем в 30 раз [23,12].

Ассоциация двух однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП) rs1048661 (p.R141L) и rs3825942 (p.PG153D) в 1-м экзоне гена LOXL1 (15q24.1) была исследована

и подтверждена в целом ряде популяционных исследований (США, Австралия, Австрия, Финляндия, Германия, Япония и др.) [2]. Выявлены и изучены ассоциации ПГ с полиморфными локусами в области 9q21.3 циклинзависимых киназ (ген CDKN2B-AS1) [25].

В исследованиях K.Burdon и S.Sharma с соавт. была показана выраженная ассоциация нормотензивной формы глаукомы с полиморфными вариантами из области 1q24, где расположен ген TMC01 (transmembrane and coiled-coil domains) [22].

Для понимания патофизиологии глаукомы важно изучение количественных признаков (так называемый эндофенотип). К ассоциированным с ПОУГ эндофенотипам относится не только ВГД, но и ССТ (central corneal thickness – толщина роговицы в центральной зоне), размер и конфигурация зрительного нерва, в частности СБР (соотношение вертикальных размеров экскавация/диск) и поверхность диска зрительного нерва, которые являются структурными характеристиками ПОУГ. Определена связь между толщиной роговицы и свойствами тканей, участвующих в патогенезе глаукомы, таких как решетчатая пластинка и трабекулярная сеть. Низкая ССТ считается серьезным фактором риска повышенного ВГД и ПОУГ. Гены FBN1 (fibrillin-1) и PAX6 (paired box 6) ассоциированы с аномальной ССТ при болезнях глаз. Ген FBN1 кодирует гликопротеин межклеточных волокон, структурный компонент базальной мембраны, который экспрессируется в разных тканях, в том числе в роговице. Ген PAX6 кодирует транскрипционный фактор, функционирующий в раннем развитии глаз, ЦНС и эндокринной системы. Мутации гена PAX6 усиливают синтез МКМ и нарушают гомеостаз кератоцитов роговичной стромы, что приводит к увеличению толщины ССТ. Полиморфные сайты rs17352842 (С/Т) в гене FBN1 и rs3026398 (G/A) в гене PAX6 ассоциированы с ССТ, особенно в гаплотипе [14].

Чувствительность диска зрительного нерва (ДЗН) к повреждающему действию повышенного ВГД и увеличение его экскавации связаны с его размерами. Генетические факторы влияют как на ВГД, так и на чувствительность зрительного нерва к его изменению. Идентифицированы полиморфизмы, высоко достоверно ассоциированные с СБР и риском развития ПОУГ: протективный G-аллель сайта rs1063192 (CDKN2B) уменьшает СБР, T-аллель сайта rs10483727 (SIX1/SIX6) увеличивает СБР и риск ПОУГ. Вероятность развития глаукомы у носителей T-аллеля (в геноти-

пе ТТ или ТС) сайта rs10483727 увеличивает-ся, если они одновременно являются носителями генотипа СС по сайту rs1900004, ассоциированному с увеличенной поверхностью ДЗН. Это означает, что само по себе увеличение поверхности ДЗН не является фактором риска развития глаукомы, но может значительно увеличить этот риск в сочетании с факторами, контролирующими СВР [6].

В современной медицине изучение молекулярно-генетических основ патогенеза глаукомы и генотипирование пациентов на специфичной для различных заболеваний панели маркеров позволяют оптимизировать фармакотерапию для повышения ее эффективности и безопасности. Этому поиску способствует тот факт, что многие гены, ассоциированные с глазными болезнями, в настоящее время сертифицированы для тестирования (<http://www.nei.nih.gov/resources/eyegene.asp>).

Заключение

Первичная глаукома является многофакторным, гетерогенным заболеванием, проявляется различными вариантами течения. Генетический и клинический полиморфизмы данного заболевания определяют необходимость дальнейшего изучения молекулярно-генетической природы и механизмов развития различных его форм.

Современное ведение глаукомы требует тщательного анализа факторов, ответственных за развитие и прогрессирование заболевания с учетом клинических и биологических фенотипов болезни. А выявление определенных клинических и генетических критериев, лежащих в основе подразделения глаукомы на отдельные фенотипы, является перспективным направлением при разработке эффективных и персонализированных подходов к диагностике и терапии данного заболевания.

Сведения об авторе статьи:

Загидуллина Айгуль Шамилевна – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. (347) 275-97-65.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 824 с.
2. Молекулярно-генетические аспекты первичной открытоугольной глаукомы / Л. У. Джемилева [и др.] // Медицинская генетика. – 2013. – №8. – С. 3-14.
3. Егоров, В.В. Изучение нервно – сосудистой реактивности бульбарной конъюнктивы глаза у больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением / В.В. Егоров, Е.Л. Сорокин, Г.П. Смолякова // Вестник офтальмологии. – 2002. – №4. – С. 3-5.
4. Журавлева, А.Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 156 с.
5. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб, 2009. – 704 с.
6. Киселева, О. А. Наследственность — фактор риска или одно из звеньев в патогенезе первичной глаукомы? Обзор литературы / Киселева О. А., Журавлева А.Н., Халилов Ш. А. // Офтальмология. – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 4–7.
7. Ненашева, Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2014. – №2. – С.2-11
8. Клинико-генетические характеристики и алгоритм дифференциальной диагностики моногенных форм первичных изолированных глауком / О.В. Хлебникова [и др.] // Медицинская генетика. – 2009. – Т. 8, №11(89). – С. 3-15.
9. Щербо, С.Н. Тенденции развития и технологии современной лабораторной медицины / С.Н. Щербо // Клиническая лабораторная диагностика медицины. – 2009. – № 3. – С. 25-32.
10. Allingham, R. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review / R. Allingham, Y. Liu, D.J. Rhee // Experimental eye research. – 2009. – Vol. 88(4). – P. 837-844.
11. WDR36 and P53 gene variants and susceptibility to primary open-angle glaucoma: analysis of gene-gene interactions / C. Blanco-Marchite [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2011. – Vol. 52(11). – P. 8467-8478.
12. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease / S. Buch [et al.] // Nat Genet. – Vol. 39. – P. 995-999.
13. Genome-wide expression profiling of patients with primary open angle glaucoma / D. Colak [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2012 Vol. 53(9). P. 5899-5904.
14. Candidate gene study to investigate the genetic determinants of normal variation in central corneal thickness / D.P. Dimasi [et al.] // Mol Vis. – 2010. – Vol. 16. P. 562-569.
15. Fingert, J.H. Primary open-angle glaucoma genes / J.H. Fingert // Eye. – 2011. – Vol. 25(5). – P. 587-595.
16. Fuse, N. Genetic bases for glaucoma / N. Fuse // The Tohoku journal of experimental medicine. – 2010. – Vol. 221, № 1. – P.1-10.
17. Genome-wide association study of primary open angle glaucoma risk and quantitative traits / J. Gibson [et al.] // Mol Vis. – 2012. – Vol. 18. – P. 1083-1092.
18. Role of CYP1B1, MYOC, OPTN and OPTC genes in adult-onset primary open-angle glaucoma: predominance of CYP1B1 mutations in Indian patients / A. Kumar [et al.] // Molecular vision. – 2007. – Vol. 13. – P. 667.
19. Bias in self reported family history and relationship to glaucoma: the Blue Mountains Eye Study / P. Mithel [et al.] // Ophthalmic Epidemiol. – 2002. – Vol. 9, № 5 – P. 333 – 345.
20. Molecular basis for involvement of CYP1B1 in MYOC upregulation and its potential implication in glaucoma pathogenesis / S. Mookherjee [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(9). – P. e1-45077.
21. Heterozygous NTF4 Mutations Impairing Neurotrophin-4 Signaling in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma / F. Pasutto [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 2009. – Vol. 85(4). – P. 447-456.
22. Association of genetic variants in the TMCO1 gene with clinical parameters related to glaucoma and characterization of the protein in the eye / S. Sharma [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2012. – Vol. 53(8). – P. 4917-4925.
23. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma / G. Thorleifsson [et al.] // Science. – Vol. 317. –P. 1397-1400.
24. A genomewide scan identifies novel early-onset primary open-angle glaucoma loci on 9q22 and 20p12 / J.L. Wiggs [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 2004. – Vol. 74(6). – P. 1314-1320.
25. Defining the pathogenicity of optineurin in juvenile open-angle glaucoma / C.E. Willoughby [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2004. – Vol. 45(9). – P. 3122-3130.