

УДК 616.7-007.681-056.7

ББК 56.7

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЛАУКОМЫ

*ДЖАББАРОВА А.Н., ЕФИМИК М.В.**ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия**e-mail: albina.dzhabbarova@mail.ru*

Аннотация

В данной статье рассмотрены генетические аспекты глаукомы, а также затронут вопрос об этиологии и патогенезе различных видов данного заболевания. Проанализирован вклад некоторых генетических детерминант в развитие первичной открытоугольной, первичной закрытоугольной и врожденной форм глаукомы.

Ключевые слова: *первичная глаукома, вторичная глаукома, генетические аспекты.*

Актуальность. Глаукома – группа хронических заболеваний, характеризующихся нарушением гидродинамики глаза с повышением внутриглазного давления и развитием глаукомной оптической нейропатии, а также соответствующими необратимыми изменениями зрительного нерва и полей зрения – относится к числу наиболее распространенных и социально значимых патологий органа зрения [3]. Глаукома является второй после катаракты причиной развития слепоты [5], а также в большинстве случаев является типичным мультифакториальным заболеванием, развитие которого зависит как от набора соответствующих генетических детерминант, увеличивающих риск патологии, так и от негенетических факторов. Разнообразные аспекты развития данной патологии представляют значительный интерес для врачей-офтальмологов, а также активно изучаются в рамках дисциплины "Глазные болезни" студентами медицинских вузов [7]. В 60-х годах XX столетия появились первые сообщения о том, что склонность к офтальмогипертензии может быть закреплена генетически. В 1987 году было выявлено, что риск развития ПОУГ выше в 10-20 раз среди тех лиц, у которых родственники имеют данную патологию [5], при этом до 50% случаев ПОУГ является генетически детерминированными. В дальнейшем исследователями было определено множество генетических детерминант, определяющих склонность к развитию глаукомы [1, 4, 5].

По характеру этиопатогенеза выделяют первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ), первичную закрытоугольную глаукому (ПЗУГ)

и смешанную. Наиболее частая форма глаукомы – это ПОУГ, которая составляет 70-90% случаев заболевания [6].

Особо выделена врожденная форма глаукомы, частота развития которой составляет около 1 случая на 10000-20000 новорожденных. В ее патогенезе ключевую роль играют генетические и тератогенные факторы (воздействие ионизирующего излучения, некоторые вирусные инфекции у матери во время беременности, употребление алкоголя, курение матери и т.д.). Основополагающим механизмом для врожденной глаукомы являются наличие нерассосавшейся мезодермальной ткани в углу передней камеры глаза (гониодисгенез) или аномалии ее развития. Показано, что юношеская и врожденная виды глаукомы связаны с более тяжелым и прогрессирующим течением заболевания. [5]. У 10-15% пациентов с первичной врожденной глаукомой имеют место случаи данного заболевания в семье. Для врожденной глаукомы характерен аутосомно-доминантный характер наследования с различной степенью пенетрантности – от 60 до 80%, причем у девочек данная патология наблюдается чаще, чем у мальчиков. [6, 8]. Согласно литературным данным, в развитии этой формы глаукомы принимают участие локусы GLC3A (регион 2p21), GLC3B (регион 1p36), GLC3C (регион 14q24.3 – q32.1) [8]. Также была показана роль локуса GLC1A (1q21-q31), связанного с аутосомно-доминантным характером наследования юношеской глаукомы. При этом развитие юношеской глаукомы характерно в большей степени для лиц мужского пола (соотношение женщин и мужчин – 1:10) [1, 4, 5].

Также у пациентов с врожденной глаукомой был идентифицирован ряд нарушений митохондриальной ДНК с последующим снижением скорости окислительного фосфорилирования, уменьшением синтеза АТФ, активацией перекисного окисления липидов, что в результате может привести к гибели ганглиозных клеток сетчатки, нарушению роста и дифференцировки тканей в области угла передней камеры и развитию глаукомных изменений [8].

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены молекулярно-генетические основы развития ПОУГ. Описаны мутации в гене MYOC/TIGR (GLC1A, 1q24.3-q25.2), определяющего синтез белка миоцилина; OPTN (GLC1 E, 10 p14-p15), детерминирующего образование оптиневрина, WDR36 (GLC1G, 5q22.1) и NTF4 (GLC1O, 19q13.33), кодирующий белок нейротрофин 4. Наличие мутантных аллелей по этим генам определяет риск развития ПОУГ, равный 60-100%.

На сегодняшний день описано множество мутаций MYOC/TIGR, причем вклад определенных полиморфизмов MYOC в патогенез глаукомы неравнозначен: например, мутация p.Q368X ассоциирована с более поздней манифестацией глаукомы и более доброкачественным клиническим течением по сравнению с p.Y437H, p.I477N и p.P370L, связанных с развитием ювенильных форм ПОУГ с агрессивным течением [3].

Среди наиболее частых полиморфизмов MYOC/TIGR описана нонсенс-мутация Gln368X (обуславливает около 40% случаев MYOC/TIGR-ассоциированной ПОУГ), которая приводит к укорочению молекулы миоцилина в результате потери "ольфактомедин-подобного домена". Мутантный белок становится нерастворимым, накапливаясь в эндоплазматическом ретикулуме клеток трабекулярной сети и способствуя их апоптозу. [4]

Экспрессия гена MYOC/TIGR происходит в таких образованиях, как трабекулярная сеть угла передней камеры глаза, цилиарное тело, склера, сосудистая оболочка глаза, роговица, радужная оболочка глаза, сетчатка, шлеммов канал, постламинарные аксоны зрительного нерва [4]. Миоцилин участвует в формировании внеклеточного вещества соединительной ткани и регуляции оттока внутриглазной жидкости из трабекул [4]. Было показано, что мутантный миоцилин может оказывать прямое

цитотоксическое действие на ганглиозные клетки и астроциты решетчатой пластинки, приводя к нарушению функционирования митохондрий и повышая чувствительность клеток трабекулярной сети к оксидативному стрессу [3, 4].

Ген OPTN экспрессируется в таких тканях глаза как беспигментный эпителий цилиарного тела, трабекулярная сеть, сетчатка, зрительный нерв, а также выявляется во внутриглазной жидкости. Образующийся белок оптиневрин вовлечен во множество межмолекулярных взаимодействий и участвует в реализации путей передачи сигнала в клетках, а также является фактором транскрипции, регулируя апоптоз [4]. Для гена OPTN описаны такие мутации, как p.E50K, c.691_692insAG, p.R545Q, p.M98K, p.H26D, p.H468R, p.A336G, p.A377T, p.T202R, p.E322K [3]. Мутации в соответствующем гене сопровождаются увеличением апоптоза ганглионарных клеток сетчатки глаза [1].

Такие мутации, как MYOC/TIGR (1q24.3-q25.2) и OPTN (10p14-p15) могут привести к развитию ПОУГ с аутосомно-доминантным типом наследования, относящихся к группе моногенных заболеваний. Риск реализации заболевания у носителей таких полиморфизмов достигает 60-100% [1, 4, 5].

Мутации в гене WDR36 на длинном плече 5 хромосомы (GLC1G, 5q22.1) вносят вклад в развитие ПОУГ примерно в 5-6,9% случаев. По современным представлениям WDR36 является геном-модификатором для других генетических детерминант, способствующих развитию глаукомы. Ген NTF4, расположенный на длинном плече 19й хромосомы (19q13.3), определяет синтез белка нейротрофина 4. Мутации в нем были выявлены у 1,7% с ПОУГ и глаукомой псевдонормального давления.

Также был детерминирован ряд генов, ответственных за регуляцию процесса апоптоза клеток. Например, известно, что ген p-53 способен повышать экспрессию проапоптотического гена Bax и снижать уровень экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2. Так, полиморфизм гена p-53 с последующим замещением аргинина на пролин в 72-м положении является одним из важных факторов риска развития ПОУГ у ряда этнических групп [2].

Кроме того, вклад в развитие ПОУГ вносят мутации в гене цитохрома P-450 CYP1B1, расположенного на коротком плече 2-й хромосомы в локусе 2p22.2. Показано, что 20-

50% пациентов с ПОУГ имеют мутации в данном гене. [4]. Продукт этого гена принимает участие в обмене стероидных гормонов, ретинола, ретиналя и экспрессируется почти во всех тканях организма, в том числе и в тканях глаза [8].

В патогенезе развития первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) важную роль играют генетические обусловленные

особенности морфологии глаза. В ряде исследований была выявлена роль таких генов, как MFRP, ген матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9), ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), CALCR и другие [1].

Таким образом, генетическая природа глаукомы чрезвычайно разнообразна и связана с множеством полиморфизмов различных генов.

Список литературы

1. Астахов Ю.С. Наследственность и глаукома / Ю.С. Астахов, В.В. Рахманов // *Офтальмологические ведомости*. – 2012. – №4, Т. 5. – С. 51-57.
2. Белоусова А.И. Генетические механизмы апоптоза в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / А.И. Белоусова, Ю.А. Витковский // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2008. – №4. – С. 113-115.
3. Загидуллина А.Ш. О фенотипах первичной глаукомы / А.Ш. Загидуллина // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2015. – №2, Т. 10. – С. 162-165.
4. Кириленко М.Ю. Генетические исследования первичной открытоугольной глаукомы / М.Ю. Кириленко, М.И. Чурнусов // *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. – 2014. – №4, Т. 19. – С. 1140-1142.
5. Комаровских Е.Н. Глаукомы: диагностика, лечение, профилактика слепоты: учебно-методическое пособие для врачей общей практики / Е.Н. Комаровских, Л.А. Басинская, С.А. Сахнов. – Краснодар, 2015. – 92 с.
6. Молекулярно-генетические аспекты наследственных форм первичной открытоугольной глаукомы в республике Башкортостан / Л.У. Джемилева [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2015. – №2, Т. 10. – С. 27-30.
7. Этапы изучения офтальмологии студентами Южно-Уральского государственного университета / Е.В. Бердникова [и др.] // *Инновации в образовании и медицине*. – Махачкала, 2017. – Т. 1. – С. 64-69.
8. Яворский А.Е. Генетические аспекты врожденной глаукомы / А.Е. Яворский, О.И. Лебедев, Е.А. Калижникова // *РМЖ "Клиническая офтальмология"*. – 2010. – №4. – С. 109.

GENETIC ASPECTS OF GLAUCOMA*

JABBAROVA A.N., EFIMIK M.V.

FSBEI HE SUSMU MOH Russia, Chelyabinsk, Russia

e-mail: albina.dzhabbarova@mail.ru

Abstract

In this article, the genetic aspects of glaucoma are examined, and the issue of the etiology and pathogenesis of various types of the disease is also discussed. The contribution of some genetic determinants to the development of primary open-angle, primary closed-angle and congenital forms of glaucoma is analyzed.

Keywords: primary open-angle glaucoma, secondary closed-angle glaucoma, genetic aspects.

* Научный руководитель: преп. Шлепотина Н.М.