

АНОТАЦІЯ

Веретельник С. П. Оптимізація діагностики та прогнозування первинної відкритокутової глаукоми. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2019.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології - оптимізації діагностики та прогнозування первинної відкритокутової глаукоми на підставі комплексного аналізу патогенетичного значення поліморфізмів (*rs35934224* гена *TXNRD2*, *rs2745599* і *rs984253* гена *FOXO1*).

Однією з глобальних причин сліпоти та слабкості у світі являється первинна глаукома, яка призводить до незворотної сліпоти в 14-20 % випадків. В Україні первинна інвалідність внаслідок патології органа зору посідає сьоме місце та складає 4 % серед дорослого населення. Серед первинних інвалідів найвищі показники сліпоти та слабкості мають інваліди на глаукому (I гр. – 36,7 %, II гр. – 14,8 %, III група – 48,6 %), яка займає третє місце в структурі офтальмологічної інвалідності населення (15 %).

Найбільш поширеним типом глаукоми як в Україні, так і в світі являється первинна відкритокутова глаукома. З кожним роком збільшується кількість хворих з первинною відкритокутовою глаукомою. На даний час у світі налічується близько 67 млн. хворих глаукомою і, згідно прогнозам, в 2020 році їх кількість становитиме близько 79,6 млн., а в 2040 році - 111,8 млн. Також варто відмітити, що кількість людей, які частково чи повністю втратили зір внаслідок глаукоми складає 11,2 млн. За даними ВООЗ, 50 % хворих у розвинених країнах та 90 % у країнах, що розвиваються, не підозрюють про наявність у них проблеми, не отримують лікування і не

спостерігаються у лікарів.

На сьогоднішній день первинну відкритокутову глаукому відносять до мультифакторіальних захворювань. Фактори ризику глаукоми включають в себе системні та офтальмологічні чинники, але навіть наявність декількох факторів ризику в однієї людини не завжди призводить до захворювання. А. П. Нестеров (1982 р.) вважав, що вирішальну роль у розвитку первинної відкритокутової глаукоми відіграє спадковість. Останнім часом прогрес в молекулярній генетиці показав, що первинна відкритокутова глаукома може бути викликана численними мутаціями генів у різних хромосомних локусах. Вже відомо більше 65 локусів з 76 генів, асоційованих з первинною відкритокутовою глаукомою, що дозволяє краще зрозуміти патогенез глаукоми. Тому проведення генетичних досліджень для визначення нових сприйнятливих локусів до первинної відкритокутової глаукоми є актуальним завданням сучасної офтальмології.

Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації. Було обстежено 184 пацієнта. В ході виконання дослідження були використані: клінікоanamнестичні, офтальмологічні, молекулярно-генетичні, статистичні методи дослідження.

За результатами аналізу встановлено, що алельний поліморфізм *rs35934224* гена *TXNRD2*, залученого до регуляції мітохондріального редокс-гомеостазу та ініціації апоптозу гангліонарних нейронів сітківки асоціюється з ризиком розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми в дослідженій когорті українських хворих. Носійство мінорної алелі *T* збільшує ризик захворювання в 1,6 рази, тоді як носійство мажорної алелі *C* має протективний характер щодо розвитку цієї патології. Із збільшенням тяжкості захворювання посилюється асоціація однонуклеотидного поліморфізма *rs35934224* гена *TXNRD2* з первинною відкритокутовою глаукомою. Шанси розвитку III стадії первинної відкритокутової глаукоми у 6,7 разів збільшуються при гомозиготному носійстві мінорної алелі *T/T*.

Виявлено, що досліджені поліморфні варіанти гена *FOXC1*,

функціональні продукти яких залучені до процесів морфогенезу переднього сегменту ока і участі в регуляції внутрішньоочного тиску та функції трабекулярної сітки, асоціюються з ризиком розвитку та характером перебігу в дослідженій когорті українських хворих.

Встановлено, що носійство мінорної алелі (A) *rs2745599* гена *FOXC1* асоціюється з підвищеним ризиком розвитку первинної відкритокутової глаукоми. Ризик розвитку первинної відкритокутової глаукоми IV ступеня був асоційований з гомозиготним носійством мінорного алельного варіанта (A/A).

У процесі наукового дослідження виявлено збільшення ризику розвитку первинної відкритокутової глаукоми у носіїв мінорного алельного варіанта (A) *rs984253* гена *FOXC1* в 7,04 разів, тоді як гомозиготне носійство мажорної алелі (T/T) має сильний протективний вплив щодо розвитку захворювання.

За результатами аналізу виявлені сполучення генотипів, які визначають основу генетичної схильності до первинної відкритокутової глаукоми та є факторами, що визначають характер її клінічних проявів - *T/T*A/A*A/A* та *C/C*A/A*T/A* можуть розглядатися в якості факторів сильного ризику розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми. Визначені сполучення генотипів, які знижують шанси розвитку захворювання. До них належать *C/C*A/A*T/T*, *C/C*G/A*T/T*, *C/C*G/G*T/T* і *C/T*G/A*T/T*, які мають сильний протективний вплив.

Вперше для когорти українських хворих на первинну відкритокутову глаукому виявлена асоціація однонуклеотидних поліморфізмів *rs35934224* гена *TXNRD2*, *rs2745599* і *rs984253* гена *FOXC1* з ризиком розвитку і прогресування захворювання.

Вперше показано, що носійство мінорної алелі (T) *rs35934224* гена *TXNRD2* асоціюється з підвищеним ризиком розвитку первинної відкритокутової глаукоми (ВШ = 1,58, 95% ДІ: 1,11 – 2,25, p = 0,01). У гомозигот за цим алельним варіантом у 3,3 рази збільшуються шанси

розвитку первинної відкритокутової глаукоми. Носійство алельного варіанта *C* має протективний характер щодо розвитку цієї патології (ВШ = 0,63, 95% ДІ: 0,44-0,90, $p = 0,01$). При стратифікації за ступенем периметричних змін вперше виявлено, що асоціація поліморфізму *rs35934224* гена *TXNRD2* з первинною відкритокутовою глаукомою посилюється із збільшенням тяжкості захворювання (гомозиготне носійство алеля *T* у 6,7 разів збільшує шанси розвитку первинної відкритокутової глаукоми III ступеня).

Вперше показано, що носійство мінорної алелі (*A*) *rs2745599* гена *FOXC1* асоціюється з підвищеним ризиком розвитку первинної відкритокутової глаукоми (ВШ = 1,7; 95% ДІ: 1,23 – 2,27, $p < 0,001$). Гомозиготне носійство мажорної алелі (*G/G*) має протективний вплив щодо розвитку захворювання (ВШ = 0,53, 95% ДІ: 0,31 – 0,91, $p = 0,01$). При стратифікації за ступенем периметричних змін виявлена асоціація гомозиготного носійства мінорного алельного варіанта (*A/A*) лише з ризиком розвитку первинної відкритокутової глаукоми IV ступеня (ВШ = 2,91, 95% ДІ: 1,27 – 6,68, $p = 0,01$).

Вперше показано, що у носіїв мінорного алельного варіанта (*A*) *rs984253* гена *FOXC1* в 7,04 разів збільшується ризик розвитку первинної відкритокутової глаукоми. Гомозиготне носійство мажорної алелі (*T/T*) має сильний протективний вплив щодо розвитку захворювання (ВШ = 0,14, 95% ДІ: 0,08 – 0,24, $p < 0,001$).

Вперше було проведено аналіз асоціації сполучень алелей і генотипів одонуклеотидних поліморфізмів *rs35934224* гена *TXNRD2*, *rs2745599* і *rs984253* гена *FOXC1* з первинною відкритокутовою глаукомою. Показано, що у хворих на первинну відкритокутову глаукому сполучення алелей *rs35934224* гена *TXNRD2* і *rs984253* гена *FOXC1* мали нерівноважне зчеплення (LD), при чому шанси розвитку первинної відкритокутової глаукоми були збільшені у носіїв комбінації *C*A* та *T*A*.

Встановлено, що сполучення генотипів *T/T*A/A*A/A* та *C/C*A/A*T/A* може розглядатися як фактор ризику розвитку та прогресування первинної

відкритокутової глаукоми. Сполучення генотипів *C/C*A/A*T/T*, *C/C*G/A*T/T*, *C/C*G/G*T/T* і *C/T*G/A*T/T* має проєктивний вплив щодо розвитку захворювання.

Використання молекулярно-генетичного аналізу поліморфізма *rs35934224* гена *TXNRD2*, *rs2745599* і *rs984253* гена *FOXC1* в комплексі з існуючими алгоритмами функціональної діагностики первинної відкритокутової глаукоми дозволить значно підвищити ефективність ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювання у перспективі.

Отримані в роботі дані про розподіл генотипів та їх сполучень за дослідженими одонуклеотидними поліморфізмами в популяції Подільського регіону України можуть бути використані в якості референтних при дослідженні молекулярних основ генетичної схильності до первинної відкритокутової глаукоми.

Результати аналізу прогностичного значення досліджених алельних варіантів та їх сполучень щодо ризику розвитку та перебігу первинної відкритокутової глаукоми можуть бути використані при формуванні груп підвищеного ризику з метою прийняття своєчасних профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти первинної відкритокутової глаукоми в популяції України.

Комплексна оцінка алельного поліморфізму зазначених генів у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою дозволить прогнозувати перебіг захворювання, що буде сприяти зниженню рівня інвалідизації хворих.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, діагностика, прогнозування, поліморфізм гена *TXNRD2*, поліморфізм гена *FOXC1*.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Малачкова Н. В. Зв'язок поліморфізму *rs35934224* гена *TXNRD2* з

первинною відкритокутовою глаукомою / Н. В. Малачкова, С. П. Веретельник. // Архів офтальмології України. – 2018. – №6. – С. 19–23. *(Здобувач виконав набір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).*

2. Malachkova N. V. Effect of *TXNRD2* rs35934224, *FOXC1* rs2745599 and rs984253 genetic polymorphisms combinations on the development of primary open-angle glaucoma and their degree of association with the disease / N. V. Malachkova, S. P. Veretelnyk, P. P. Slobodian. // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2018. – С. 12–17. *(Здобувач виконав набір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).*

3. Malachkova N. V. *FOXC1* variant in primary open-angle glaucoma patients / N. V. Malachkova, S. P. Veretelnyk. // East European Scientific Journal. – 2019. – №4. – С. 7–11. *(Здобувач виконав набір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).*

4. Malachkova N. V. Distribution of genotypes and alleles and association with *FOXC1* rs2745599 genetic polymorphism with primary open-angle glaucoma / N. V. Malachkova, S. P. Veretelnyk, S. V. Ziablitsev. // Ophthalmology. Eastern Europe., – 2019. – №9. – С. 40–50. *(Здобувач виконав набір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

5. Малачкова Н. В. Зв'язок поліморфізму rs35934224 гена *TXNRD2* з ПВКГ / Н. В. Малачкова, С. П. Веретельник. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`18» (18-19 жовтня 2018 р., м.Київ).- Київ: ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», 2018. – С. 47–48. *(Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка та описання одержаних даних).*

6. Малачкова Н. В. Ступінь асоціації сполучень генотипів

поліморфізмів *rs2745599* і *rs984253* гена *FOXC1* та *rs35934224* гена *TXNRD2* з первинною відкритокутовою глаукомою та їх вплив на розвиток захворювання / Н. В. Малачкова, С. П. Веретельник. // . Матеріали науково-практичної конференції «Глаукома+, 2019» (10-11 квітня 2019 р., м.Київ).- Київ: ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», 2019. – С. 54–55. – 2019. *(Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка та описання одержаних даних).*

7. Malachkova N. V. Association of *TXNRD2* gene with primary open-angle glaucoma. / N. V. Malachkova, S. P. Veretelnyk. // Abstracts of III International Scientific and Practical Conference (27-29 листопад 2019р., Осака, Японія). – 2019. – С. 678–680. *(Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка та описання одержаних даних).*