

Изучение ассоциаций генетических полиморфизмов факторов роста с развитием первичной открытоугольной глаукомы

М.Ю. КИРИЛЕНКО¹, Е.В. ТИКУНОВА¹, С.С. СИРОТИНА¹, А.В. ПОЛОНИКОВ², О.Ю. БУШУЕВА², М.И. ЧУРНОСОВ¹

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, Белгород, Россия, 308015; ²ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, 3, Курск, Россия, 305041

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является мультифакториальным заболеванием, в этиопатогенезе которого важная роль принадлежит факторам роста. Обладая множеством медико-биологических эффектов, эти цитокины могут влиять на развитие и прогрессирование ПОУГ. **Цель** — выявить вовлеченность генетических полиморфизмов факторов роста в предрасположенность к развитию ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением. **Материал и методы.** Объектом исследования послужили выборка из 162 больных с ПОУГ II—III стадии с неэффективным местным гипотензивным лечением, 90 больных с ПОУГ II—III стадии с эффективной гипотензивной терапией и 191 человек контрольной группы. Материалом для исследования послужила венозная кровь, взятая из локтевой вены пробанда. Геномную ДНК выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ генетических полиморфизмов факторов роста осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК методом дискриминации аллелей. **Результаты.** Установлено, что генетический вариант T IGFR-1 (OR=1,34) и сочетание генетических вариантов C VEGF-A с T IGFR-1 (OR=1,90) являются факторами риска формирования ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением. Разработана статистическая модель прогнозирования риска развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением, включающая: генетический маркер VEGF-A с.-958C>T (rs 833061), возраст, наличие сопутствующих неинфекционных заболеваний глаз, микрососудистых изменений в конъюнктиве, степень пигментации угла передней камеры, наличие псевдоэксфолиативного синдрома. Точность распознавания модели составляет 90,42%. **Заключение.** Генетический вариант T IGFR-1 и сочетание генетических вариантов C VEGF-A с T IGFR-1 повышают риск развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), неэффективное лечение, полиморфизм генов, факторы роста, статистическая модель, полимеразная цепная реакция.

Studying the association between genetic polymorphism of growth factors and the development of primary open-angle glaucoma

M.YU. KIRILENKO¹, E.V. TIKUNOVA¹, S.S. SIROTINA¹, A.V. POLONIKOV², O.YU. BUSHUEVA², M.I. CHURNOSOV¹

¹Belgorod State University, 85 Pobedy St., Belgorod, Russia, 308015; ²Kursk State Medical University, 3 Karla Marksa St., Kursk, Russia, 305041

Primary open-angle glaucoma (POAG) is a multifactorial disease, etiopathogenesis of which largely depends on growth factors. Possessing a variety of medical and biological effects, these cytokines may influence the development and progression of POAG. **Aim** — to reveal the role of genetic polymorphisms of growth factors in predisposition to developing POAG that is refractory to local hypotensive therapy. **Material and methods.** The object of the study were 162 patients with stage II—III POAG, in whom local hypotensive therapy was inefficient, 90 patients with stage II—III POAG well controlled on local hypotensive therapy, and 191 controls. The material for the study was venous blood taken from the cubital vein of a proband. Isolation of genomic DNA was performed by phenol-chloroform extraction. Analysis of genetic polymorphisms of growth factors was performed through allelic discrimination. For that, synthesis of DNA was carried out via polymerase chain reaction (PCR). **Results.** It is found that the T IGFR-1 genetic variant (OR=1.34) and a combination of the C VEGF-A and T IGFR-1 genetic variants (OR=1.90) are risk factors of developing POAG that is refractory to local hypotensive therapy. A statistical model for predicting such a risk has been proposed that includes: VEGF-A с.-958C>T genetic marker (rs 833,061), age, concomitant non-inflammatory ocular diseases, microvascular changes in the conjunctiva, the degree of pigmentation of the angle of the anterior chamber, and pseudoexfoliative syndrome. Recognition accuracy of the model is 90.42%. **Conclusion.** The T IGFR-1 genetic variant and a combination of the C VEGF-A and T IGFR-1 genetic variants increase the risk of developing POAG that is refractory to local hypotensive therapy.

Keywords: primary open-angle glaucoma (POAG), ineffective treatment, gene polymorphisms, growth factors, statistical model, polymerase chain reaction (PCR).

Среди причин неустраняемой слепоты в России глаукома занимает одно из ведущих мест, превышая среднеевропейский показатель в 1,5—2 раза [1]. По результатам многоцентровых эпидемиологических

исследований, за последние 5 лет удельный вес глаукомы среди причин инвалидности по зрению значи-

Для корреспонденции:

Кириленко Михаил Юрьевич — канд. мед. наук, врач-офтальмолог
e-mail: 021085@list.ru

тельно возрос с 20 до 28%, распространенность увеличилась с 0,12 до 0,62 и более на 10 000 населения субъекта федерации в зависимости от его особенностей и возраста жителей [2]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — это форма заболевания, встречающаяся наиболее часто (от 72,3 до 96,1% всех видов глаукомы) [3]. Одна из ключевых ролей на всех этапах патогенеза глаукомы принадлежит факторам роста. Эти цитокины активируют синтез экстрацеллюлярного матрикса, регулируют продукцию матричных металлопротеиназ, участвуют в процессах репарации, влияют на ангиогенез, пролиферацию и апоптоз клеток [4].

Повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) является одним из ведущих факторов риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [5]. Несмотря на широкий спектр различных гипотензивных препаратов, не всегда удается добиться «давления цели», т.е. медикаментозно снизить ВГД не менее чем на 30% от исходного. В большинстве случаев (53%) глаукомы медикаментозная терапия не в состоянии управлять ВГД в течение более 4 лет [6]. Современная тактика ведения больных с глаукомой ориентирована на раннюю хирургию, обеспечивающую лучший прогноз [7]. При этом существует определенная взаимосвязь между цитокиновым профилем и течением послеоперационного периода [8].

ПОУГ является мультифакториальным нейродегенеративным заболеванием [9]. В последние годы проводятся активные исследования ПОУГ-ассоциированных генов [10]. Однако следует отметить, что большинство исследований по изучению генов предрасположенности к ПОУГ проведены за рубежом [11–13]. Единичные работы, проводимые в России, фрагментарны и посвящены оценке вовлеченности в подверженность к ПОУГ лишь генов миоцилина (*MYOC*), оптиневрина (*OPTN*), цитохрома P450 (*CYP1B1*) [14, 15].

Цель исследования — выявить вовлеченность генетических полиморфизмов факторов роста в предрасположенность к развитию ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением.

Материал и методы

Объектом исследования послужили выборка из 162 больных (227 глаз) с ПОУГ II (56,8%) и III (43,2%) стадий с неэффективным местным гипотензивным лечением, 191 человек (382 глаза) контрольной группы и 90 больных (109 глаз) с ПОУГ II–III стадии (61,2 и 38,8% соответственно) с эффективным медикаментозным лечением, целевое ВГД у данной группы пациентов достигалось путем монотерапии препаратами первого выбора в оригинальной форме (аналоги простагландинов). Исследуемые группы были сформированы из индивидуумов

русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья Российской Федерации и не имеющих родства между собой, сроки наблюдения составили от 6 до 18 мес. Ввиду отсутствия статистически значимых отличий показателей пациентов с ПОУГ с эффективным лечением от данных группы контроля по полу, возрасту, национальности, месту рождения и отягощенности соматопатологией в дальнейшее исследование мы их не включали. В данной исследовательской работе мы изучали предрасположенность к развитию ПОУГ с резистентностью к местному гипотензивному лечению, поэтому группа контроля была сформирована из индивидуумов, у которых отсутствовали какие-либо признаки глаукомы, а также тяжелые соматические патологии, в том числе приводящие к поражениям глаз.

У большинства (84,6%) пациентов, включенных в группу с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением, наследственность по глаукоме не отягощена. Критериями исключения больных из данной группы являлись антиглаукоматозное лазерное или хирургическое лечение в анамнезе, псевдоэкссфолиативная, пигментная и вторичная глаукома, компенсированное ВГД на фоне монотерапии. Диагноз ПОУГ устанавливали по основным диагностическим признакам: повышенному уровню ВГД, наличию глаукоматозной экскавации диска зрительного нерва (ДЗН), характерным изменениям периферического поля зрения (ППЗ) [7]. Комплекс обследования пациентов составляли как клинические, так и инструментальные офтальмологические методы, включающие биомикроскопию, визометрию, тонометрию (тонометром Маклакова), кинетическую периметрию (согласно стандартной схемы ППЗ по 8 меридианам с интервалом в 45°), тонографию, офтальмоскопию, гониоскопию.

Некомпенсированным считали уровень офтальмотонуса выше целевого давления для данных стадий глаукомы при использовании сочетаний гипотензивных препаратов (аналог простагландинов с фиксированной комбинацией бета-адреноблокатора и ингибитора карбоангидразы в форме оригинального лекарственного средства) [7]. Обследование проводили в офтальмологическом отделении ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница им. Святителя Иоасафа» и Медицинском центре микрохирургии глаза «Ковчег». Единицей исследования при данном анализе являлся только худший глаз, если повышенный офтальмотонус определялся на двух глазах [16].

Среди больных с ПОУГ (162 человека, 227 глаз), как и в группе контроля (191 человек, 382 глаза), распределение по полу было одинаковым (ПОУГ: женщин — 84 (51,85%), мужчин — 78 (48,15%); контроль: женщин — 98 (51,3%), мужчин — 93 (48,7%)) ($p > 0,05$). Средний возраст пациентов с ПОУГ соста-

вил $70,53 \pm 8,43$ года (изменялся от 46 до 89 лет), в контрольной группе — $69,24 \pm 10,14$ года (изменялся от 40 до 87 лет) ($p > 0,05$).

Проведен анализ вовлеченности генетических полиморфизмов факторов роста в формирование ПОУГ с некомпенсированным ВГД на фоне местной медикаментозной гипотензивной терапии.

Всем больным с глаукомой и в группе контроля проведено типирование генетических полиморфизмов цитокинов: сосудисто-эндотелиального (VEGF-A с.-958C>T), инсулиноподобного (IGF-1 с.-1410T>C), трансформирующего (TGFB-1 с.-1347T>C), рецептора инсулиноподобного (IGFR-1 g.99181663C>T) факторов роста. Выбор данных генов для исследования обусловлен их возможной вовлеченностью в этиопатогенез ПОУГ [4, 13].

Материалом для исследования послужила венозная кровь, взятая из локтевой вены пробанда в объеме 5 мл. Геномную ДНК из периферической венозной крови выделяли фенольно-хлороформным методом [17].

Генетические полиморфизмы цитокинов анализировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе CFX96 («Bio-Rad Laboratories», USA) с использованием стандартных олигонуклеотидных зондов и праймеров для ПЦР (табл. 1), синтезированных фирмой «Синтол» (флюоресцентная детекция методом Taq-Man). Генотипирование осуществляли с использованием программного обеспечения «CFX Manager».

Характер ассоциаций различных аллелей и генотипов с ПОУГ оценивали при помощи показателя отношения шансов (OR) [20]. Проведен расчет доверительного интервала (CI) для OR-значения, в границах которого с вероятностью 95% находится показатель OR [21].

Роль комбинаций аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов цитокинов в формировании генетической предрасположенности к развитию ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением изучена с помощью программного обеспечения «APSampler/Cygwin» [22, 23]. Для валидации найденных ассоциаций использовали точный критерий Фишера (P_f) и пермутационный анализ (P_{perm}) [24]. Значимыми считали различия сравниваемых частот, если P_f меньше 0,05 и P_{perm} равно или меньше 0,005 при условии, что значения 95% CI для OR не пересекают 1. С целью прогнозирования риска развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением использован метод математического моделирования (дискриминантный анализ) [20].

Результаты и обсуждение

В результате изучения распределения генотипов исследуемых генетических полиморфизмов уста-

Таблица 1. Структура олигонуклеотидных зондов и праймеров для ПЦР

Полиморфизм	Структура зондов, праймеров	Источник литературы
VEGF-A с.-958C>T (rs 833061)	F: 5'-gAg AgT gAg gAC gTg TgT gTC TgT-3' R: 5'-CAg ATC TAT Tgg AAT CCT ggA gTg A-3' 5'-FAM-TgA ggg(C-LNA)gT Tgg Ag-RTQ1-3' 5'-ROX-TTg Agg g(T-LNA)g TTg gAg C-BHQ2-3'	[18]
IGF-1 с.-1410T>C (rs 35767)	F: 5'-ggA TTT CAA gCA gAA CTg TgT TTT CA-3' R: 5'-ggT ggA AAT AAC CTg gAC CTT gAA T-3' 5'-ROX-TTT TTT CC(G-LNA) CAT gAC TCT-BHQ2-3' 5'-FAM-TTT TTT TTC C(A- LNA)C ATg ACT CT-RTQ1-3'	[19]
TGFB-1 с.-1347T>C (rs 1800469)	F: 5'-TTA GCC ACA TGG GAG GTG CT-3' R: 5'-CCA GGC GGA GAA GGC TTA A-3' 5'-ROX-TTT TTT CC(G-LNA) CAT gAC TCT-BHQ2-3' 5'-FAM-TTT TTT TTC C(A- LNA)C ATg ACT CT-RTQ1-3'	[18]
IGFR-1 g.99181663C>T (rs 4965425)	F: 5'-gTg AAT gTT TCC AAT CTC gCT TTT CT-3' R: 5'-CAC CAA gTC CAg gAC ACA gT-3' 5'-ROX-CTT ATg TTA TgT gAT TCC -BHQ2-3' 5'-FAM-CTT ATg TTA CgT gAT TCC-RTQ1-3'	[19]

новлено, что для всех анализируемых локусов как в группе контроля, так и в группе больных с ПОУГ выполнялось равновесие Харди-Вайнберга (HWE) ($p > 0,05$) (табл. 2).

Зафиксирована более высокая распространенность аллеля T IGFR-1 (rs 35767) (63,06%) у больных с ПОУГ по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля, где он составил 56,02% ($\chi^2=4,47$, $p=0,03$, OR=1,34; 95% CI 1,02—1,76).

При проведении комплексного биоинформатического анализа носительства сочетаний аллелей и генотипов установлено, что частота сочетания генетических вариантов C VEGF-A (rs 833061) и T IGFR-1 (rs 4965425) среди больных с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением (67,82%) выше, чем среди лиц контрольной группы (52,60%, $P_{perm}=0,0003$, $P_f=0,0007$).

Данное сочетание аллелей исследуемых полиморфизмов повышает риск развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением (OR=1,90, 95% CI 1,29—2,80).

Таблица 2. Сравнительная оценка частот аллелей и генотипов полиморфизмов факторов роста у пациентов с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением и в контрольной группе

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Больные с ПОУГ (227 глаз)		Контрольная группа (382 глаза)		OR (95% CI)	χ^2, p
		n	%	n	%		
VEGF-A с.-958C>T (rs 833061)	T	215	48,86	366	51,12	0,91(0,72—1,17)	$\chi^2=0,47$
	C	225	51,14	350	48,88	1,09(0,86—1,40)	$p=0,49$
	TT	51	23,18	96	26,82	0,82(0,55—1,24)	$\chi^2=0,77 p=0,38$
	CT	113	51,36	174	48,60	1,12(0,79—1,59)	$\chi^2=0,31 p=0,58$
	CC	56	25,45	88	24,58	1,05(0,70—1,57)	$\chi^2=0,02 p=0,89$
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$	0,13 (>0,05)		0,08 (>0,05)			
IGF-1 с.-1410 T>C (rs 35767)	T	80	18,52	130	17,29	1,09(0,79—1,50)	$\chi^2=0,21 p=0,65$
	C	352	81,48	622	82,71	0,92(0,67—1,27)	
	TT	9	4,17	16	4,86	0,98(0,39—2,40)	$\chi^2=0,00 p=1,00$
	TC	62	28,70	98	24,32	1,14(0,77—1,69)	$\chi^2=0,36 p=0,55$
	CC	145	67,13	262	70,81	0,89(0,61—1,29)	$\chi^2=0,31 p=0,58$
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$	1,48 (>0,05)		0,85 (>0,05)			
TGF β -1 с.-1347 T>C (rs 1800469)	C	318	70,98	426	67,41	1,18(0,90—1,55)	$\chi^2=1,40$
	T	130	29,02	206	32,59	0,85(0,64—1,11)	$p=0,24$
	CC	114	50,89	154	48,73	1,09(0,76—1,56)	$\chi^2=0,17$
							$p=0,68$
	TC	90	40,18	118	37,34	1,13(0,78—1,63)	$\chi^2=0,33 p=0,56$
	TT	20	8,93	44	13,92	0,61(0,33—1,09)	$\chi^2=2,67 p=0,10$
$\chi^2_{(HWE)} (p)$	3,57 (>0,05)		0,19 (>0,05)				
IGFR-1 g.99181663C>T (rs 4965425)	T	227	63,06	372	56,02	1,34(1,02—1,76)	$\chi^2=4,47 p=0,03$
	C	133	36,94	292	43,97	0,75(0,57—0,98)	
	TT	71	39,44	108	32,53	1,35(0,91—2,00)	$\chi^2=2,16$
							$p=0,14$
	CT	85	47,22	156	46,99	1,01(0,69—1,48)	$\chi^2=0,00 p=1,00$
	CC	24	13,33	68	20,48	0,60(0,35—1,02)	$\chi^2=3,58$
$\chi^2_{(HWE)} (p)$	0,36 (>0,05)		0,09 (>0,05)			$p=0,06$	

Таким образом, нами установлена вовлеченность генетических полиморфизмов C VEGF-A с T IGFR-1 и аллеля T IGFR-1 в формирование подверженности к развитию ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением.

Одним из ключевых механизмов развития ГОН является дисрегуляция кровотока зрительного нерва. В ответ на тканевую гипоксию эндотелиальные клетки секретируют проангиогенные факторы, такие как фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF-A), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и его рецептор (IGFR-1). Этот процесс стимулирует каскад, ведущий к активации апоптоза ганглиозных клеток сетчатки [25, 26]. Следует отметить, что генетический вариант C локуса с.-958C>T VEGF-A (rs 833061) отвечает за повышенную продукцию сосудисто-эндотелиального фактора роста, приводящего к нарушению сосудистой ауторегуляции в сетчатке и зрительном нерве [27]. В соответствии с данными литературы по этому вопросу, известно, что уровень VEGF-A увеличен в плазме крови и во внутриглазной жидкости пациентов с глаукомой по сравнению с аналогичным показате-

лем в контрольной группе [27]. В результате других исследований было определено, что в водянистой влаге пациентов с ПОУГ уровень IGF-1 и IGFR-1 повышен [28]. По данным ряда работ, их высокие концентрации связаны с нарушенной дренажной функцией трабекулярной сети, что обуславливает повышение уровня ВГД [29]. С помощью дискриминантного анализа разработана модель индивидуального прогнозирования риска развития ПОУГ с использованием данных о генетических полиморфизмах факторов роста с учетом более двадцати признаков, характеризующих медико-биологический и офтальмологический статус пациентов. Получены две линейные дискриминантные функции (ЛДФ), включающие следующие значимые признаки: возраст (x_1), наличие сопутствующих неинфекционных заболеваний глаз (x_2) и микрососудистых изменений в конъюнктиве (x_3), степень пигментации угла передней камеры (x_4), наличие псевдоэксфолиативного синдрома (x_5), генетический вариант по локусу VEGF-A с.-958C>T (x_6) (критерий Уилкса 0,345 при $F(6,274)=86,752$ и $p<0,00001$) (табл. 3).

Таблица 3. Параметры линейных дискриминантных функций для пациентов с ПОУГ и контрольной группы

Признаки	Коэффициент ЛДФ		Критерий Уилкса	F-критерий	p	Толерантность (т)
	больные с ПОУГ	группа контроля				
Возраст, годы	0,994	0,910	0,358	10,29	0,001	0,655
Наличие сопутствующих неинфекционных заболеваний глаз (нет — 0; есть — 1)	0,654	-1,009	0,361	31,51	0,0004	0,978
Микрососудистые изменения в конъюнктиве (нет — 0; есть — 1)	-9,637	-6,575	0,396	40,41	0,00000	0,659
Степень пигментации угла передней камеры (нет — 0; I степень — 1; II степень — 2; III степень — 3; IV степень — 4)	1,471	-1,561	0,550	163,22	0,00000	0,723
Псевдоэксфолиативный синдром (нет — 0; есть — 1)	1,869	0,511	0,349	3,73	0,05	0,933
Генетический вариант по локусу VEGF-A с.-958C>T (TT+CT-1; CC-2)	8,208	7,094	0,352	5,63	0,02	0,970
Константа	-41,126	-30,164				

Уравнение ЛДФ имеет следующий вид [20]:

$$D = K + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + \dots + b_n \cdot x_n,$$

где D — дискриминантный показатель, K — константа, x_i — предиктор, или независимая переменная, b_i — дискриминантный коэффициент.

Согласно полученным данным (см. табл. 3), для пациентов с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением и контрольной группы уравнения ЛДФ будут следующими:

— для включения в группу больных с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением:

$$D_p = -41,126 + 0,994 \cdot x_1 + 0,654 \cdot x_2 - 9,637 \cdot x_3 + 1,471 \cdot x_4 + 1,869 \cdot x_5 + 8,208 \cdot x_6;$$

— для включения в контрольную группу:

$$D_k = -30,164 + 0,910 \cdot x_1 - 1,009 \cdot x_2 - 6,575 \cdot x_3 - 1,561 \cdot x_4 + 0,511 \cdot x_5 + 7,094 \cdot x_6.$$

В вышеуказанные уравнения ЛДФ подставляются значения соответствующих показателей конкретных индивидуумов и высчитываются новые признаки D. Индивидуумы включаются в ту группу (больные или контроль), для которой полученный признак D будет наибольшим [30].

Точность распознавания индивидуумов, относящихся к группе больных с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением, составляет 87,09%, а группы контроля — 93,29%. В среднем процент правильных дискриминаций в исследуемых группах составляет 90,42%, диагностическая чувствительность модели — 89%, диагностическая специфичность — 94%, диагностическая эффективность — 91%.

С целью проверки работоспособности модели в анализ нами были дополнительно включены 2 па-

циента. С помощью полученных коэффициентов дискриминантной функции, на основе значений конкретных показателей у индивидуумов определена их вероятностная принадлежность к группе больных с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением или к группе контроля.

У пациента А. определены следующие показатели: возраст — 64 года, наличие сопутствующих неинфекционных заболеваний глаз — есть (1), микрососудистые изменения в конъюнктиве — есть (1), II степень пигментации угла передней камеры — (2), псевдоэксфолиативный синдром — нет (0), генетический вариант локуса VEGF-A с.-958C>T — CC (2).

$D_p = -41,126 + 0,994 \cdot 64 + 0,654 \cdot 1 - 9,637 \cdot 1 + 1,471 \cdot 2 + 1,869 \cdot 0 + 8,208 \cdot 2 = -41,126 + 63,616 + 0,654 - 9,637 + 2,942 + 16,416 = 32,865$ (больные с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением);

$D_k = -30,164 + 0,910 \cdot 64 - 1,009 \cdot 1 - 6,575 \cdot 1 - 1,561 \cdot 2 + 0,511 \cdot 0 + 7,094 \cdot 2 = -30,164 + 58,24 - 1,009 - 6,575 - 3,122 + 14,188 = 31,558$ (контрольная группа).

Значение нового признака D_p больше D_k , следовательно, данный индивидуум относится к группе больных с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением, что подтвердилось при дальнейшем динамическом наблюдении за этим пациентом. Комбинации гипотензивных препаратов не позволяли достичь целевого уровня ВГД, вследствие чего данному пациенту была рекомендована антиглаукоматозная операция.

У индивидуума В. определены следующие показатели: возраст — 67 лет, наличие сопутствующих неинфекционных заболеваний глаз — есть (1), микрососудистые изменения в конъюнктиве — нет (0), степень пигментации угла передней камеры — 0, псевдоэксфолиативный синдром — нет (0), генетический вариант локуса с.-958C>T VEGF-A — CC (1).

$D_k = -30.164 + 0.910 \cdot 67 - 1.009 \cdot 1 - 6.575 \cdot 0 - 1.561 \cdot 0 + 0.511 \cdot 0 + 7.094 \cdot 1 = -30.164 + 60.97 - 1.009 + 7.094 = 36.891$ (контрольная группа);

$D_p = -41.126 + 0.994 \cdot 67 + 0.654 \cdot 1 - 9.637 \cdot 0 + 1.471 \cdot 0 + 1.869 \cdot 0 + 8.208 \cdot 1 = -41.126 + 66.598 + 0.654 + 8.208 = 34.334$ (больные с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением).

Максимальное значение нового признака (D_k) выявлено в группе контроля.

Таким образом, данная прогностическая модель позволяет выявлять индивидуумов группы риска по развитию ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением. Индивидуумы этой группы требуют более частого диагностического контроля и раннего оперативного антиглаукоматозного лечения вследствие высокого риска прогрессирования заболевания.

Выводы

1. Генетический вариант T IGFR-1 (OR=1,34) и сочетание генетических вариантов C VEGF-A с T IGFR-1 (OR=1,90) являются факторами риска формирования ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением.

2. Разработана модель прогнозирования риска развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением, включающая следующие предикторы: возраст, наличие сопутствующей патологии глаз, микрососудистых изменений в конъюнктиве, степень пигментации угла передней камеры, наличие псевдоэкссфолиативного синдрома, генетический вариант по локусу VEGF-A с.-958C>T. Точность распознавания модели составляет 90,42%.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М.К., Е.Т., С.С., А.П., О.Б., М.Ч.

Сбор и обработка материала: М.К., Е.Т.

Статистическая обработка: М.К., Е.Т.

Написание текста: М.К.

Редактирование: М.Ч.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии*. 2006;1:35-37. [Libman ES, Shakhova EV. Blindness and disability due to pathology of the vision in Russia. *Vestnik oftal'mologii*. 2006;1:35-37. (In Russ.)]
2. Либман Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы. *Глаукома (приложение 1)*. 2009;2-3. [Libman ES. Epidemiological characteristic of glaucoma. *Glaucoma (Suppl. 1)*. 2009;2-3. (In Russ.)]
3. Нестеров А.П. *Глаукома*. М.: Мед. информ. агент; 2008. [Nesterov AP. *Glaucoma*. Moscow, Med. inform. agent. 2008. (In Russ.)]
4. Kirwan R, Felice L, Clark A. Hypoxia regulated gene transcription in human optic nerve lamina cribrosa cells in culture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(4):2243-2255. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-6729>
5. Куроедов А.В., Городничий В.В. Факторы риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. В кн.: Сб. науч. статей VI межд. конф. «Глаукома: теория, тенденции, технологии». М.: 2008:370-385. [Kuroedov AV, Gorodnichiy VV. Risk factors of the progression primary open angle glaucoma. Sb. nauch. statey mezhd. konf. Moscow, 2008, pp. 370-385. (In Russ.)]
6. Kerr N, Patel H, Chew S. Patient satisfaction with topical ocular hypotensives. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;41(1):27-35. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02823.x>
7. Егоров Е.А. *Глаукома. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Egorov EA. *Glaucoma. Nacional'noe rukovodstvo*. M.: Geotar-Media; 2013. (In Russ.)]
8. Еричев В.П., Слепова О.С., Ловпаче Дж.Н. Цитокиновый скрининг при первичной открытоугольной глаукоме и вторичной посттравматической глаукоме как иммунологическое прогнозирование избыточного рубцевания после АГО. *Глаукома*. 2001;1:11-17. [Erichiev VP, Slepova OS, Lovpache DzhN. Cytokine screening of primary open angle glaucoma as immunological prediction of excessive scarring after AGO. *Glaucoma*. 2001;1:11-17. (In Russ.)]
9. Banerjee D, Bhattacharjee A, Ponda A, Ray K. Comprehensive analysis of myocilin variants in east Indian POAG patients. *Molecular Vision*. 2012;18:1548-1557.
10. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J Exp. Med*. 2010;221(1):1-10.
11. Fan B, Wang D, Pasquale Louis R. Genetic variants associated with optic nerve vertical cup-to-disc ratio are risk factors for primary open angle glaucoma in a US Caucasian population. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(3):1788-1792. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6339>
12. Fingert J. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye*. 2011;25(5):587-595. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.97>
13. Lin H. Vascular Endothelial Growth Factor-460 C/T Gene Polymorphism is associated with Primary Open Angle Glaucoma. *J Bio.Medicine*. 2014;4:20-23. <https://doi.org/10.7603/s40681-014-0004-3>
14. Бикбов М.М., Суркова В.К., Калентьева А.З., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетический анализ и его значение в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2010;1:4-7. [Bikbov MM, Surkova VK, Kalent'eva AZ, Khusnutdinova EK. Molecular-genetic analysis and its value in the diagnosis of primary open angle glaucoma. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2010;1:4-7. (In Russ.)]
15. Мотушук А.Е. *Мутации и полиморфизмы в генах миоцилина, цитохрома р450 1В1 и WDR36 у больных с первичной врожденной, первичной ювенильной и первичной открытоугольной глаукомами из числа жителей Санкт-Петербурга*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2010. Ссылка активна на 02.03.2017. [Motushchuk AE. *Mutatsii i polimorfizmy v genakh miotsilina, tsitokhroma p450 1B1 and WDR36 u bol'nykh s pervichnoy vrozhdennoy, pervichnoy yuvenil'noy i pervichnoy otkrytougol'noy glaukomami iz chisla zhiteley Sankt-Peterburga*. Dis. kand. med. nauk. Moscow, 2010.] Available at: <http://medical-diss.com/medicina/mutatsii-i-polimorfizmy-v-genah-miotsilina-tsitokhroma-r450-1v1-i-wdr36-u-bolnyh-s-pervichnoy-vrozhdennoy-pervichnoy-yuven>
16. Слепова О.С., Фролов М.А., Морозова Н.С., Ловпаче Дж.Н. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции. *Вестник офтальмологии*. 2012;4:27-31. [Slepova OS, Frolov MA, Morozova NS, Lovpache DzhN. Markery Markers of Fas-mediated apoptosis in primary open-angle glaucoma and opportunities of their pharmacological correction. *Vestnik oftal'mologii*. 2012;4:27-31. (In Russ.)]
17. Mathew C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. *New York: Methods in Molecular Biology*. 1984;2:31-34.

18. Ray D, Manoj M, Shirley R. Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes*. 2004;53(3):861-864. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.861>
19. Ester W, van Meurs JB, Arends N. The -G1245A IGF1 polymorphism is related with small head size and less brain sparing in small for gestational age born children. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):549-555. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0647>
20. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. М.: Медна Сфера: 2006. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica*. Moscow, Media Sfera, 2006. (In Russ.)]
21. Schlesselman J. Casecontrol studies. Design, conduct, analysis. *Oxford University Press*. 1982:58-96.
22. Favorov AV, Gelfand MS, Gerasimova AV. A Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length. *Bioinformatics*. 2005;21:2240-2245. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti336>
23. APSampler. Available at: <http://sources.redhat.com/cygwin/>
24. Барсова Р.М. *Комплексный анализ генетической предрасположенности к инфаркту миокарда*. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: 2013. [Barsova RM. *Kompleksnyy analiz geneticheskoy predraspolozhennosti k infarktu miokarda*. Dis. kand. med. nauk. Moscow, 2013. (In Russ.)]
25. Resch H, Garhofer G, Fuchsjager-Mayrl G. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2009;87:4-12.
26. Тикунова Е.В., Чурносов М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2014;5:96-99. [Tikunova EV, Churnosov MI. Genetic studies of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2014;5:96-99. (In Russ.)]
27. Ergorul C, Ray A, Huang W. Levels of vascular endothelial growth factor-A165b (VEGF-A165b) are elevated in experimental glaucoma. *Mol Vis*. 2008;14:1517-1524.
28. Zillyan AA. Modern Aspects of glaucoma pathogenesis local factors for development of primary open-angle glaucoma associated with impairment of secretory functions of the eye membranes. *Glaucoma — Basic and Clinical Aspects*. 2013;5:75-102. <https://doi.org/10.5772/55037>
29. Tripathi B, Tripathi R, Chen J. Trabecular cell expression of fibronectin and MMP-3 is modulated by aqueous humor growth factors. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):653-660. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2003.09.011>
30. Боровников В.П. *Программа STATISTICA для студентов и инженеров*. М.: КомпьютерПресс: 2001. [Borovikov VP. *Programma STATISTICA dlya studentov i inzhenerov*. Moscow, Press, 2001. (In Russ.)]

Поступила 05.04.2016