



УДК 617.7-007.681:575.174.015.3

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА –G1245AIGF-1 В РАЗВИТИЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

М.Ю. КИРИЛЕНКО*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**e-mail:
021085@list.ru*

В статье изложены результаты изучения вовлеченности полиморфного варианта гена инсулиноподобного фактора роста – G1245AIGF-1 в развитие первичной открытоугольной глаукомы. Инсулиноподобный фактор роста является важными нейротрофическим фактором, который может влиять на выживаемость нервных клеток при глаукоме.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм гена, инсулиноподобный фактор роста, гипоксия, ишемия, апоптоз.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – хроническое заболевание глаз, характеризующееся постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления (ВГД) с развитием трофических расстройств в трабекулярной сети, сетчатке и зрительном нерве [5]. Во всем мире глаукомой страдает около 67 млн человек, из них 5,2 млн. слепые на оба глаза [1, 3]. Распространенность глаукомы увеличивается с возрастом. Так, в 40-50 лет заболеваемость ПОУГ составляет 0,1%, в 50-60 лет – 1,5-2%, в 75 лет и старше – около 10% [4].

В патогенезе глаукомы принимают участие несколько ключевых молекулярных механизмов, действующих синергично, к которым относят ишемию, окислительный стресс, эксайтотоксичность, нарушение аксонального транспорта и апоптоз [2, 6, 9, 19]. Ишемия и гипоксия запускают каскад триггерных реакций, приводящих к гибели ганглиозных клеток сетчатки и повреждению зрительного нерва, участвуя, таким образом, в возникновении и прогрессировании глаукомы. Инсулиноподобный фактор роста (IGF) является важными нейротрофическим фактором, который регулирует гипоксию-ишемию и может влиять на выживаемость нервных клеток [12, 22].

IGF-1 и его рецептор IGF-R1 регулируют процессы роста и дифференцировки в водянистой влаге, эпителиоцитах роговицы и хрусталика, стекловидном теле, клетках сетчатки [13, 15, 18].

Причем в водянистой влаге пациентов ПОУГ уровень IGF-1 повышен. Высокие концентрации IGF-1 в соотношении с нарушением дренажной функции трабекулярной сети обуславливают увеличение ВГД [14, 20].

Ген IGF-2 и ген IGF-1 человека содержат по 9 и 6 экзонов соответственно. Ген IGF-1 локализован в длинном плече хромосомы 12 человека, а IGF-2 – в коротком плече хромосомы 11 [7].

Исследование, проведенное у населения Китая, доказало что IGF-2 может выступать в качестве генетического маркера ПОУГ. Глаукомная оптическая нейропатия является одним из видов апоптоза, IGF-2 в свою очередь играет важную роль в регуляции апоптоза клеток зрительного нерва. Гомозигота С/С полиморфного участка гена IGF-2 (экзон 9) влияет на процесс апоптоза зрительного нерва, вследствие сочетания с высоким ВГД, выраженной ишемией, повышенным уровнем глутамата [21].

Полиморфизм гена IGF-1 ассоциирован с риском развития диабета, сердечно-сосудистых болезней, опухолей легких, костей, печени, болезни Альцгеймера [7, 10, 16, 17].

Цель исследования – изучить вовлеченность полиморфизма гена инсулиноподобного фактора роста (–G1245AIGF-1) в формировании первичной открытоугольной глаукомы.

Материалы и методы. Проведен анализ полиморфизма гена инсулиноподобного фактора роста (–G1245AIGF-1) у 453 индивидуумов: 252 больных первичной открытоугольной глаукомой и 201 человек контрольной группы. Среди больных ПОУГ мужчин было 127 человек (50,4%), женщин – 125 (49,6%) ($p > 0,05$). В контрольной выборке распределение по полу было следующим: мужчины – 91 человека (45,3%), женщины – 110 (54,7%) ($p > 0,05$). Средний возраст больных составил $70,53 \pm 8,43$ лет (варьировал от 46 до 89 лет), в контрольной выборке – $68,55 \pm 10,57$ лет (варьировал от 48 до 87 лет) ($p > 0,05$). Таким образом, группа контроля не отличалась от группы больных ПОУГ как по полу, так и по возрасту. Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование индивидуумов изучаемых групп проводилось на базе офтальмологического отделения Областной клинической больницы святителя Иоасафа г. Белгорода.

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось в лаборатории «Молекулярной генетики человека» медицинского факультета Белгородского государственного



национального исследовательского университета. Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 4 мл, взятая из локтевой вены пробанда.

У всех пациентов, включенных в исследование, проводилось определение полиморфизма гена –G1245AIGF-1 (rs35767). Анализ генетического полиморфизма –G1245AIGF-1 (rs35767) проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов с последующим анализом полиморфизма методом дискриминации аллелей [11].

Собственные результаты и обсуждение. Результаты генотипирования данных индивидумов по локусу –G1245AIGF-1 (rs35767) представлены в таблице 1. Изучение частот генотипов изучаемого генетического маркера показало, что для рассмотренного локуса в группе контроля и в группе больных ПОУГ эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Уровень аллельного разнообразия по рассматриваемому локусу –G1245AIGF-1 (rs35767) $H_0 = 0,24$ в группе контроля и $H_0 = 0,31$ среди больных ПОУГ.

Таблица 1

Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации полиморфных маркеров гена –G1245AIGF-1 среди больных ПОУГ и в группе контроля

Локусы, показатели		Контрольная группа (n=201)	Больные ПОУГ (n=252)	
-G1245AIGF-1 (rs35767)	ΣN	185	238	
	$N_0(N_e)$	AA	9 (5,36)	7 (8,13)
		AG	45 (52,27)	74 (71,73)
		GG	131 (127,36)	157 (158,13)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$	3,58 (>0,05)	0,24 (>0,05)	
	$H_0 (H_e)$	0,24 (0,28)	0,31 (0,30)	
D (t)	-0,14 (0,97)	+0,03 (0,25)		

Примечание: ΣN – объем выборки; N_0 – наблюдаемое распределение генотипов; N_e – ожидаемое распределение генотипов; $\chi^2_{(HWE)}$ – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости для $\chi^2_{(HWE)}$; H_0 – наблюдаемая гетерозиготность; H_e – ожидаемая гетерозиготность; D – индекс фиксации Райта; t – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации.

В распределении частот генотипов полиморфизма – G1245A IGF-1 (rs 35767) не выявлены статистически значимые различия между больными ПОУГ и контрольной группы ($p > 0,05$). Следует отметить, что частота гомозиготного генотипа 1245AA гена IGF-1 (rs 35767) в контрольной группе была несколько выше (4,86%), а распространенность гетерозиготного генотипа 1245GAIGF-1 – ниже, чем у больных ПОУГ (31,09%) (табл. 2). Однако данные различия не достигают достоверного уровня ($p > 0,05$).

Таблица 2

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена – G1245AIGF-1 у больных ПОУГ и в контрольной группе

Локусы	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n=185)		Больные ПОУГ (n=244)		$\chi^2_{(p)}$	OR (95% CI)
		n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7	8
-G1245A IGF-1 (rs35767)	A	63	17,03	88	18,49	$\chi^2=0,21$ $p=0,65$	1,11(0,76-1,60)
	G	307	82,97	388	81,51		0,91(0,62-1,31)
	AA	9	4,86	7	2,94	$\chi^2=0,59$ $p=0,44$	0,60(0,20-1,78)
-G1245A IGF-1 (rs35767)	GA	45	24,32	74	31,09	$\chi^2=2,03$ $p=0,15$	1,40(0,89-2,22)
	GG	131	70,81	157	65,97	$\chi^2=0,91$ $p=0,34$	0,80(0,52-1,24)



Таким образом, полученные данные позволяют заключить об отсутствии ассоциаций генетического полиморфизма –G1245AIGF-1 (rs35767) с развитием ПОУГ, что согласуется с литературными данными [21].

Литература

1. Куроедов, А.В. Фармакоэкономические подходы к оптимизации лечебно – диагностических мероприятий при первичной открытоугольной глаукоме / А.В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2001. – Т. 1. – С. 166-168
2. Курьшева, Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курьшева. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.
3. Либман, П.С. Материалы съезда офтальмологов России «Заболеваемость и инвалидность вследствие глаукомы в России. Потребность в реабилитации» / П.С. Либман, Е.В. Шахова, Е.Л. Чумаева. – М., 2000. – Ч. 2. – С. 251.
4. Нестеров, А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения / А.П. Нестеров // Клиническая офтальмология. – 2000. – Т. 1, № 1. – С.4-5.
5. Нестеров, А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. – М., 2008. – 360 с.
6. Тикунова, Е.В. Молекулярные основы этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы / Е.В. Тикунова // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 11 (154). – Вып. 22. – С. 161-165.
7. Bloor, C.A. Differential mRNA Expression of Insulin-like Growth Factor-1 Splice Variants in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Sarcoidosis / C.A. Bloor, A.R. Knight, K. Ravindra et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164, № 2. – P. 265-272.
8. Bonapace, G. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency / G. Bonapace, D. Concolino, S. Formicola, P. Strisciuglio // J. Med. Genet. – 2003. – № 40. – P. 913-917.
9. Cao Yang, Wei Houren, Da Banghong, Pfaffl Michael, Li Zhongyu Insulin-like growth factor-1 gene cloning and protein expression in bovine trabecular meshwork tissue and cells Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences] / C. Yang, W. Houren, D. Banghong, P. Michael, L. Zhongyu. – March 2002. – Vol. 22, № 1. – P. 69-72.
10. Cappola, A.R. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women / A.R. Cappola, Q.L. Xue, L. Ferrucci et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Vol. 88, № 5. – P. 2019-2025.
11. Ester, W.A. The –G1245A IGF1 polymorphism is related with small head size and less brain sparing in small for gestational age born children / W.A. Ester, J.B. van Meurs, N.J. Arends, A.G. Uitterlinden, M.A. de Ridder, A.C. Hokken-Koelega // Eur J Endocrinol. 2009 Apr;160(4):549-55. doi: 10.1530/EJE-08-0647. Epub 2009 Jan 15.
12. Grazul-Bilska, A.T. Wound healing: the role of growth factors / A.T. Grazul-Bilska, M.L. Johnson, J.J. Bilski et al. // Drugs Today (Barc). – 2003. – Vol. 39, № 10. – P. 787-800.
13. Ko, J.A. IGF-1 released by corneal epithelial cells induces up-regulation of N-cadherin in corneal fibroblasts / J.A. Ko, R. Yanai, T. Nishida // J. Cell. Physiol. – 2009, Oct.
14. Panteleev, M.A. Practical coagulology [published in Russian] / M.A. Panteleev, S.A. Vasiliev, E.I. Sinauridze, A.I. Vorobiev, F.I. Atallakhanov. – М.: Practical Medicine. – 2011 p.
15. Rind, H.B. Target-derived cardiostrophin-1 and insulin-like growth factor-1 promote neurite growth and survival of developing oculomotor neurons / H.B. Rind, C.S. von Bartheld // Mol. Cell. Neurosci. – 2002. – № 19. – P. 58-71.
16. Rivadeneira, F. The Influence of an Insulin-Like Growth Factor I Gene Promoter Polymorphism on Hip Bone Geometry and the Risk of Nonvertebral Fracture in the Elderly: The Rotterdam Study / F. Rivadeneira, J.J. Houwing-Duistermaat, T.J. Beck et al. // Journal of bone and mineral research. – Vol. 19.
17. Rivera, E.J. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine / E.J. Rivera, A. Goldin, N. Fulmer et al. // Journal of Alzheimer's Disease. – P. 247-268.
18. Shaw, L.C. Proliferating endothelial cell-specific expression of IGF-I receptor ribozyme inhibits retinal neovascularization / L.C. Shaw, H. Pan, A. Afzal, S.L. Calzi, P.E. Spoerri, S.M. Sullivan, M.B. Grant // Gene Ther. – 2006, May.
19. Tamm, E.R. Myocilin and glaucoma: facts and ideas / E.R. Tamm // Prog. Retin. Eye Res. – 2002. – Vol. 21. – P. 395-428.
20. Tripathi, B.J. Trabecular cell expression of fibronectin and MMP-3 is modulated by aqueous humor growth factors / B.J. Tripathi, R.C. Tripathi, J. Chen, S. Gotsis, J.Li // Exp. Eye Res. – 2004, Mar.
21. Tsai, F.J. Insulin-like growth factor-II gene polymorphism is associated with primary open angle glaucoma / F.J. Tsai, H.J. Lin, W.C. Chen, H.Y. Chen, S.S. Fan // J.Clin. Lab. Anal. – 2003. – № 17. – P 259-263.
22. Yanai, R., Yamada N., Inui M., Nishida T. Correlation of proliferative and anti-apoptotic effects of HGF, insulin, IGF-1, IGF-2, and EGF in SV40-transformed human corneal epithelial cells / R. Yanai, N. Yamada, M. Inui, T. Nishida // Exp. Eye Res. – 2006, Jul.



INVOLVEMENT OF GENE POLYMORPHISMS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR -G1245A IGF-1 IN THE DEVELOPMENT OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

M.Yu. KIRILENKO

*Belgorod National
Reserch University*

*e-mail:
021085@list.ru*

The article presents the results of a study of involvement of polymorphic variants of the gene insulin-like growth factor-G1245A IGF-1 in the development of primary open-angle glaucoma. Insulin-like growth factor is important neurotrophic factor that may influence the survival of nerve cells in glaucoma.

Key words: primary open-angle glaucoma, gene polymorphism, insulin growth factor, hypoxia, ischemia, apoptosis.