

DOI: <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.1.1.028>

УДК: 617.7+616-005+615.849

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАНТНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ FII, FV, МТГФР У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМой

Каримова М. Х.¹, Абдуллаева С. И.², Абдушукурова А. А.³, Хамраева У. Ш.⁴

¹ Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза

² PhD, ученый секретарь, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза

³ Базовый докторант, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза

⁴ Клинический ординатор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза

Аннотация. Актуальность. Из-за высокой инвалидизации многие авторы считают неоваскулярную глаукому важной и актуальной проблемой современной офтальмологии. **Цель исследования.** Изучить частоту распределения мутантных аллелей генов FII, FV и МТГФР у больных с неоваскулярной посттромботической глаукомой. **Материал и методы.** 85 больным (85 глаз) с посттромботической неоваскулярной глаукомой, наблюдавшимся в РС-НПМЦМГ и 60 условно здоровым донорам узбекской национальности, не имевших в анамнезе тромботических явлений и постоянно проживающих в различных регионах Республики Узбекистан проведены офтальмологические и молекулярно-генетические методы исследования. **Результаты.** Риск развития болезни у пациентов при наличии мутации гена протромбина составил около 0,9% (OR= 0.89). Частота встречаемости мутации гена F V среди групп больных составила 5,7% без четкого преобладания среди мужчин и женщин. Общая частота мутации C677T в гене МТГФР для популяции больных составила 60,0% (45,7%-гетеро и 14,3%-гомозиготная форма). **Вывод.** Среди изученных трех генетических маркеров только мутация C677T МТГФР, особенно гомозиготная форма сопряжена с повышенным риском первичных и рецидивирующих тромбозов центральной вены сетчатки и ее ветвей, и развития посттромботической неоваскулярной глаукомы при наличии провоцирующих факторов.

Ключевые слова: неоваскулярная посттромботическая глаукома, генетические маркеры

Для цитирования:

Каримова М. Х., Абдуллаева С. И., Абдушукурова А. А., Хамраева У. Ш. Исследование частоты распределения мутантных аллелей генов FII, FV, МТГФР у больных с посттромботической неоваскулярной глаукомой. — *Передовая Офтальмология*. — 2023;1(1):121-124.

POSTTROMBOTIK NEOVASKULAR GLAUKOMA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA FII, FV, MTHFR GENLARINING MUTANT ALLELLARINING TARQALISH CHASTOTASINI O'RGANISH

Karimova M.Kh.¹, Abdullaeva S. I.², Abdushukurova A. A.³, Khamrayeva U.Sh.⁴

¹ Tibbiyot fanlari doktori, professor, ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

² PhD, ilmiy kotib, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

³ Tayanch doktoran, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

⁴ Klinik ordinator, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Annotatsiya. Dolzarbligi. Yuqori nogironlik tufayli ko'plab mualliflar neovaskulyar glaukomaning zamonaviy oftalmologiyaning muhim va dolzarb muammosi deb hisoblashadi. **Tadqiqot maqsadi.** Neovaskulyar post-trombotik glaukoma bilan og'rigan bemorlarda FII, FV va MTHFR genlarining mutant allellarining tarqalish chastotasini o'rganish edi. **Tadqiqot materiallari va usullari.** RIKMIATMda kuzatilgan posttrombotik neovaskulyar glaukoma bilan og'rigan 85 nafar

bemor (85 ko'z) va trombotik hodisalari bo'lmagan va O'zbekiston Respublikasining turli hududlarida doimiy yashovchi o'zbek millatiga mansub 60 nafar shartli sog'lom donorlar; tadqiqotning oftalmologik va molekulyar genetik usullaridan o'tdi. **Natijalar.** Protrombin genida mutatsiyaga uchragan bemorlarda kasallikning rivojlanish xavfi taxminan 0,9% ni tashkil etdi (OR = 0,89). Bemorlar guruhlari orasida F V gen mutatsiyasining paydo bo'lish chastotasi erkaklar va ayollar orasida aniq ustunliksiz 5,7% ni tashkil etdi. Bemor populyatsiyasi uchun MTHFR genidagi C677T mutatsiyasining umumiy chastotasi 60,0% ni tashkil etdi (45,7% heterozigot va 14,3% homozigot). **Xulosa.** o'rganilgan uchta genetik markerlar orasida faqat C677T MTHFR mutatsiyasi, ayniqsa gomozigota shakli markaziy to'r pardasi venasi va uning shoxlari birlamchi va takroriy tromboz xavfining ortishi, shuningdek, post-trombotik neovaskulyar glaukoma rivojlanishi bilan bog'liq. qo'zg'atuvchi omillarning mavjudligi.

Kalit so'zlar: neovaskulyar posttrombotik glaukoma, genetik belgilar

Iqtibos uchun:

Karimova M. X., Abdullaeva S. I., Abdushukurova A. A., Xamrayeva U. Sh. Post-trombotik neovaskulyar glaukoma bilan og'rigan bemorlarda FII, FV, MTHFR genlarining mutant allellarining tarqalish chastotasini o'rganish. — *Передовая Офтальмология*. — 2023;1(1):121-124.

STUDY OF THE DISTRIBUTION FREQUENCY OF FII, FV, MTHFR GENES' MUTANT ALLELES IN PATIENTS WITH POST-THROMBOTIC NEOVASCULAR GLAUCOMA

Karimova M.Kh.¹, Abdullaeva S. I.², Abdushukurova A. A.³, Khamrayeva U.Sh.⁴

¹ DSc, Professor, Deputy Director for Research, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Eye Microsurgery

² PhD, Scientific Secretary, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Eye Microsurgery

³ Basic doctoral student, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Eye Microsurgery

⁴ Clinical Resident, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Eye Microsurgery.

Abstract. Relevance. Due to the high disability, many authors consider neovascular glaucoma an important and urgent problem of modern ophthalmology. **The aim of the study** was to study the distribution frequency of FII, FV, MTHFR genes' mutant alleles in patients with post-thrombotic neovascular glaucoma. **Material and methods of research.** 85 patients (85 eyes) with post-thrombotic neovascular glaucoma, observed at RSSPMCEM and 60 conditionally healthy donors of uzbek nationality, who had no history of thrombotic events and permanently residing in different regions of the Republic of Uzbekistan, underwent ophthalmological and molecular genetic methods of research. **Results.** The risk of the disease development in patients with a mutation in the prothrombin gene was about 0.9% (OR = 0.89). The frequency of the F V gene mutation occurrence among patients' groups was 5.7% without a clear predominance among men and women. The overall frequency of the C677T mutation in the MTHFR gene for the patient population was 60.0% (45.7% heterozygous and 14.3% homozygous). **Conclusion.** among the three explored genetic markers, only the C677T MTHFR mutation, especially the homozygous form, is associated with an increased risk of primary and recurrent thrombosis of the central retinal vein and its branches, and the development of post-thrombotic neovascular glaucoma in the presence of provoking factors.

Keywords: neovascular post-thrombotic glaucoma, genetic markers

For citation:

Karimova M.Kh., Abdullaeva S. I., Abdushukurova A. A., Khamrayeva U. Sh. Study of the distribution frequency of mutant alleles of FII, FV, MTHFR genes in patients with post-thrombotic neovascular glaucoma. — *Advanced Ophthalmology*. — 2023;1(1):121-124.

Актуальность. Неоваскулярная глаукома (НГ) — одна из самых тяжелых форм вторичной глаукомы, которая развивается вследствие тяжелого общего фона (сахарный диабет, атеросклероз сонных артерий и др.), а также в результате локальных изменений, сопровождающихся ростом новообразованных сосудов в радужке и углу передней камеры [1,2].

В 1963 г. D.I.Weiss и его коллеги впервые предложили термин «неоваскулярная глаукома», а G.Coats впервые описал новообразованные сосуды на радужной оболочке у пациента с окклюзией центральной вены сетчатки. Использование гониоскопии позволило визуализировать новообразованные сосуды в проекции трабекулярной зоны. Рост сосудов в УПК и их

фиброз приводят к его изменению, нарушению оттока внутриглазной жидкости, повышению ВГД и, как следствие, развитию вторичной НГ. Резкое повышение уровня ВГД сопровождается выраженным болевым синдромом, а также быстрой и полной потерей зрительных функций. Из-за высокой инвалидизации многие авторы считают НГ важной и актуальной проблемой современной офтальмологии [3].

Одной из наиболее частых причин развития НГ является тромбоз ЦВС [4]. Так, по данным литературы, частота развития НГ при окклюзии ЦВС колеблется от 12 до 42%, а при поражении ветвей ЦВС от 1 до 3%. Таким образом, профилактика развития НГ в определенной степени зависит от предупреждения возникновения

тромбоз ЦВС и ее ветвей. В формировании тромбоза вен сетчатки участвуют различные патогенетические факторы — коагуляционные, гемореологические, гемодинамические, биохимические и др. [5,6]. Установлено, что генетическая предрасположенность является одним из множества факторов риска развития этого заболевания. Выявлена четкая зависимость между развитием тромбоза ретинальных вен и наличием мутации G1691A в гене фактора V (FV Leiden), G20210A в гене протромбина и C677T в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР).

Цель исследования. Изучить частоту распределения мутантных аллелей генов FII, FV и МТГФР у больных с посттромботической неоваскулярной глаукомой.

Материал и методы исследования. Обследовано 85 больных (85 глаз) в основной группе с посттромботической неоваскулярной глаукомой, наблюдавшихся в РСНПМЦМГ и 60 условно здоровых доноров узбекской национальности, не имевших в анамнезе тромботических явлений и постоянно проживающих в различных регионах Республики Узбекистан. Всем больным и здоровым лицам проведены следующие офтальмологические методы обследования: визометрия, тонометрия по Гольдману, компьютерная периметрия, ОКТ, ультразвуковое А и В-сканирование глаза, офтальмоскопия.

Совместно с лабораторией молекулярной генетики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии проведен молекулярно-генетический анализ наиболее значимых генетических детерминант при посттромботической неоваскулярной глаукоме. С этой целью осуществлен подбор и оптимизация системы олигопраймеров тестирования одновременно трех мажорных мутаций G1691A, G20210A и C677T в генах FV, FII и МТГФР, соответственно (мультиплексный ПЦР-анализ) для удобного и простого анализа тромбофилических состояний у больных с посттромботической НГ.

Результаты и обсуждение. Острота зрения в подгруппе больных с неоваскулярной глаукомой, с отсутствием свето — и цветоощущения была у 11 больных, со зрением до 0,01 было 20 больных, и острота зрения до 0,04 определена у 54 пациентов. ВГД до 28 мм.рт.ст отмечено у 36 больных, умеренно повышенным (до 30 мм.рт.ст) оно было у 28 больных и высоким (более 32 мм.рт.ст) было у 21 пациента.

Периметрические показатели не удалось выявить у 11 больных с неоваскулярной глаукомой, в силу слепоты глаз, сужение поля зрения в пределах 120 градусов отмечено у 24 больных, умеренное сужение поля зрения в пределах 310–350 градусов отмечено у 50 больных.

При биомикроскопии больных с неоваскулярной глаукомой выявлен незначительный рубец радужки на 8 глазах, умеренный на 22 и выраженный на 35 глазах.

В группе здоровых лиц средняя острота зрения составила 0,9, патологических изменений со стороны органа зрения у них не выявлено.

Из всех обследованных 60 условно здоровых доноров мутантная аллель — Leiden гена FV была обнаружена в 3 случаях (5,0%). При этом носительство лейденской мутации гена FV во всех случаях имело гетерозиготный характер. Гомозиготная форма искомой мутации в изучаемой группе популяции обнаружена не была.

В группе больных установлено, что из 85 обследованных пациентов, мутация FV Leiden обнаружена у 2 (гетерозиготная форма). Частота встречаемости данной мутации среди групп больных составила 5,7% без четкого преобладания среди мужчин и женщин, что соответствовало более чем 1,4 -кратному увеличению риска развития тромбоза центральной вены сетчатки (OR= 1,4).

Более редким также был вариант мутации G20210A в гене протромбина и обнаружен у 1 (гетерозиготная форма) из 35 пациентов с посттромботической неоваскулярной глаукомой — 2,9%. В контрольной группе данная мутация была обнаружена в 2 случаях — 3,3%. Риск развития болезни у пациентов при наличии данной мутации составил около 0,9% (OR= 0.89).

Наиболее часто выявляемой и значимой оказалась мутация C677T гена МТГФР. Из обследованных условно здоровых доноров у 24 (22-гетерозиготные, 2- гомозиготные формы) была обнаружена данная мутация. Общая частота встречаемости мутации C677T гена МТГФР среди здоровых лиц составила 40,0%, из них 36,7% имели гетерозиготный и 3,3% гомозиготный генотип. Из обследованных 85 больных, данная мутация идентифицирована у 21 пациента (16-гетеро и 5-гомозиготная формы). При этом у пяти больных мутация C677T гена МТГФР была обнаружена в гомозиготной форме. В контрольной группе, лишь у двоих индивидов был обнаружен такой генотип. Общая частота данной мутации для популяции больных составила 60,0% (45,7%-гетеро и 14,3%-гомозиготная форма). При сравнении этих данных с данными по контрольной группе выявлено, что риск развития венозного тромбоза у индивидов с таким генотипом с возрастом существенно увеличивается. Это соответствует более чем 1,5 -кратному увеличению риска венозного тромбоза у его носителей (OR=1.5).

Следует подчеркнуть, что у двоих больных с диагнозом посттромботическая неоваскулярная глаукома в генотипах были выявлены мутантные аллели двух генов («ассоциация дефектных генов»). У первого пациента иденти-

фицированы гетерозиготные мутации по генам FV Leiden и по генам C677T МТГФР. У второго больного были выявлены гетерозиготные мутаций в генах G20210A протромбина и C677T МТГФР. У этих носителей сочетанных мутантных генов глаукома отличалась наибольшей рефрактерностью с выраженной гипертензией и болевым синдромом, в анамнезе были повторные антиглаукоматозные операции.

Вывод. Полученные результаты исследо-

ваний показывают, что среди изученных трех генетических маркеров только мутация C677T МТГФР, особенно гомозиготная форма сопряжена с повышенным риском первичных и рецидивирующих тромбозов центральной вены сетчатки и ее ветвей, а также развития посттромботической неоваскулярной глаукомы при наличии провоцирующих факторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Егоров ЕА, Куроедов АВ. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). Клиническая офтальмология 2011; 3:97–100. [Egorov EA, Kuroedov AV. Certain clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia. Results of a multicenter open retrospective study (part 1). Clin Ophthalmol 2011; 3:97–100. (In Russ.)].
2. Киселева ОА, Робустова ОВ, Бессмертный АМ, Захарова ЕК, Авдеев РВ. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. Офтальмология 2013; 10(3):5–8. [Kiseleva OA, Robustova OV, Bessmertny AM, Zakharova EK, Avdeev RV. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in the world. Ophthalmology 2013; 10(3):5–8. (In Russ.)].
3. Либман ЕС, Калеева ЭВ, Рязанов ДП. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмологии в Российской Федерации. Российская офтальмология 2012; 5:24–26. [Liebman E. S. Comprehensive description of disability due to ophthalmology in the Russian Federation. Russian ophthalmology 2012; 5:24–26. (In Russ.)].
4. Boyd S. R. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion / S. R. Boyd, I. Zachary, U. Chakravarthy [et al.] // Arch. Ophthalmol. 2002; 120(12): 1644–1650.
5. Brown G. C. Neovascular glaucoma: etiologic consideration / G. C. Brown, L. E. Magargal, A. Schachat [et al.] // Ophthalmology. 1984; 91(4): 315–320.
6. Evans K. Neovascular complications after central retinal vein occlusion / K. Evans, P. K. Wishart, J. N. McGalliard // Eye. 1993; 7(4): 520–524.