

# Анализ мутаций в гене *CYP1B1* у пациентов с первичной врожденной и первичной открытоугольной глаукомой

Лобов С.Л.<sup>1\*</sup>, Хасанова Р.Р.<sup>2</sup>, Загидуллина А.Ш.<sup>3</sup>,  
Зайдуллин И.С.<sup>4</sup>, Джемилева Л.У.<sup>1,3</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики, Уфа; \* semenleonidovichl@mail.ru

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный университет, Уфа

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский Государственный Медицинский Университет, Уфа

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан, Уфа

**Актуальность.** Глаукома — группа хронических заболеваний глаз, характеризующихся нарушением оттока внутриглазной жидкости, что приводит к повышению уровня внутриглазного давления за пределы толерантного, вследствие чего развивается глаукоматозная оптическая нейропатия с последующей атрофией зрительного нерва и характерными изменениями полей зрения. В мире среди причин потери зрения глаукома стоит на втором месте после катаракты. По статистике 75–90 млн чел. в мире болеют глаукомой, а к 2030 году ожидается увеличение числа больных в 2 раза. Глаукома является одной из наиболее актуальных и важных проблем в офтальмологии, имеющей большое медико-социальное значение ввиду высокой распространенности и тяжести исходов заболевания. **Цель.** Целью данной работы явилось изучение частоты и спектра мутаций в гене цитохрома P450 (*CYP1B1*) у пациентов с первичной врожденной и первичной открытоугольной глаукомой из Республики Башкортостан. **Материалы и методы.** Исследование включало 54 образца ДНК (14 ДНК пациентов и 40 членов их семей) из 14 неродственных семей, с диагнозом «первичная врожденная глаукома», 215 образцов ДНК пациентов, не связанных между собой родством, с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома», и 250 образцов ДНК здоровых неродственных индивидуумов. Геномную ДНК выделяли из периферической крови всех участников. Кодирующую последовательность гена *CYP1B1* амплифицировали методом ПЦР из геномной ДНК, затем проводили SSCP-анализ с последующим ресеквенированием ДНК пациентов с измененной конформационной подвижностью. Функциональную значимость выявленных изменений в нуклеотидной последовательности гена *CYP1B1* оценивали с использованием программ PolyPhen, SIFT, PhD-SNP, SNAP, Meta-SNP, PANTHER, SNPs&GO, MutationAssessor, Human Splicing Finder. **Результаты.** У пациентов с клиническим диагнозом «первичная открытоугольная глаукома» идентифицированы 4 однонуклеотидные варианта, три из которых не были описаны ранее (с.108С>А, с.109С>G, с.113G>А), и один полиморфный вариант (rs10012 (с.142С>G)).

**Ключевые слова:** глаукома, ген цитохрома P450, ген *MYOC*, анализ *in silico*, новые мутации.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам на 2017–2018 годы.

## Analysis mutations *CYP1B1* gene in patients of hereditary forms of glaucoma

Lobov S.L.<sup>1\*</sup>, Khasanova R.R.<sup>2</sup>, Zagidullina A.Sh.<sup>3</sup>, Zaydullin I.S.<sup>4</sup>, Dzhemileva L.U.<sup>1</sup>,  
Khusnutdinova E.K.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa, Russia \* e-mail: semenleonidovichl@mail.ru

<sup>2</sup> Bashkir State University, Ufa, Russia

<sup>3</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>4</sup> State Budgetary Institution Ufa eye research institute of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

**Relevance.** Glaucoma is a group of chronic eye diseases characterized by a violation of the outflow of the intraocular fluid, which leads to an increase in the level of intraocular pressure beyond tolerable, resulting in the development of glaucomatous optic neuropathy followed by atrophy of the optic nerve and characteristic changes in the visual fields. In the world among the causes of vision loss, glaucoma is second only to cataract. According to statistics, 75–90 million people worldwide have glaucoma, and by 2030 the number of patients is expected to double. Glaucoma is one of the most urgent and important problems in ophthalmology, which is of great medical and social importance due to the high prevalence and severity of disease outcomes. **Purpose.** The purpose of this work was to study the frequency and spectrum of mutations in the cytochrome P450 gene (*CYP1B1*) in patients with primary congenital and primary open-angle glaucoma from the Republic of Bashkortostan. **Materials and methods.** The study included 54 DNA samples (14 DNA patients and 40 members of their families) from 14 unrelated families, diagnosed with primary congenital glaucoma, and

215 DNA samples of patients unrelated to each other, diagnosed with primary open angle glaucoma and 250 healthy DNA samples not related individuals. Genomic DNA was collected from the peripheral blood of all participants. The coding sequence of the *CYP1B1* gene was amplified by PCR from the genomic DNA, followed by SSCP analysis followed by DNA re-sequencing of patients with altered conformational mobility. The functional significance of the detected changes in the nucleotide sequence of the *CYP1B1* gene was assessed using the PolyPhen, SIFT, PhD-SNP, SNAP, Meta-SNP, PANTHER, SNPs & GO, MutationAssessor, Human Splicing Finder programs. **Results.** In patients with clinical diagnosis, primary open-angle glaucoma identified 4 single nucleotide variants, three of which have not been previously described (c.108C>A, c.109C>G, c.113G>A), and one polymorphic version (rs10012 (c.142C>G)).

**Key words:** glaucoma, a cytochrome P450 gene, *MYOC* gene, analysis in silico, new mutations.

### Введение

Глаукома объединяет большую группу заболеваний органа зрения с различной причиной возникновения, но имеющих ряд общих особенностей в этиологии и патогенезе. Для глаукомы характерно повышение внутриглазного давления (ВГД) за пределы толерантного, развитие глаукоматозной оптической нейропатии с последующей атрофией зрительного нерва и возникновением типичных дефектов полей зрения. По данным статистики 75—90 млн чел. в мире болеют глаукомой [1; 2], а к 2030 году ожидается увеличение числа таких больных в 2 раза [3]. В Российской Федерации по данным статистики на 2012 г. более миллиона человек больны глаукомой и свыше 66 тысяч слепых вследствие глаукоматозного процесса [4]. Глаукома стоит на втором месте после катаракты среди всех заболеваний, приводящих к слепоте (данные ВОЗ). Следует отметить, что глаукома — это преимущественно заболевание пожилых людей. Существует редкая форма заболевания, известная как первичная врожденная глаукома (ПВГ), приводящая к слепоте уже в детском возрасте. Значительная доля случаев врожденной глаукомы обусловлена наследуемыми мутациями, преимущественно локализующимися в гене цитохрома P450B1 (*CYP1B1*) [5]. Мутации в этом гене выявлены при первичной ювенильной глаукоме и первичной открытоугольной глаукоме взрослых. Первичная открытоугольная глаукома (ОММ #137760) является наиболее распространенным типом глаукомы, затрагивающей около 37 млн чел. Начало болезни не очевидно для пациента до тех пор, пока не будет ощутимой и необратимой утрата поля зрения. ПОУГ затрагивает главным образом пожилых людей, и заболеваемость увеличивается с возрастом.

Ген *CYP1B1* расположен на коротком плече хромосомы 2 (локус 2p22-21), содержит три экзона (из них первый некодирующий) и два интрона (ОММ 601771) [6]. Экспрессия гена *CYP1B1* выявлена на всем протяжении эмбрионального развития глаза и в постнатальном периоде. Мутации в гене *CYP1B1* ответственны за развитие 10—15% спорадических и 20—100% семейных случаев ПВГ [7, 8, 9]. Ген кодирует белок цитохром P450B1, состоящий из 543 аминокислотных остатков. Цитохром P450 является важным компонентом системы детоксикации ксенобиотиков и выполняет функцию молекулярного шаперона. Белок цитохром P450B1 участвует в метаболизме сложных молекул: стероидных гормонов, ретинола, ретинала, мелатонина и экспрессируется поч-

ти во всех тканях организма, включая ткани глаза [5, 10, 11, 12]. В настоящее время описано более 100 различных мутаций в гене *CYP1B1*, приводящих к первичной глаукоме (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>). В ряде исследований было показано, что изменения нуклеотидной последовательности гена *CYP1B1* могут выступать в роли модификатора экспрессии гена *MYOC*, так как мутантный белок вызывает нарушение метаболизма 17β-эстрадиола, который участвует в индукции миоцилина. В свою очередь, ген *MYOC* является геном-кандидатом, который вносит вклад в развитие первичной глаукомы [13]. Мутации в гене *MYOC* также могут внести свой вклад в фенотип путем дигенного наследования.

Глаукома является одной из наиболее актуальных и важных проблем в офтальмологии, имеющей большое медико-социальное значение ввиду высокой распространенности и тяжести исходов заболевания. В связи с этим изучение этиопатогенеза и особенностей клинических проявлений различных нозологических вариантов глауком является одной из наиболее актуальных проблем офтальмологии.

*Целью данной работы* явилось изучение частоты и спектра мутаций в гене цитохрома P450 (*CYP1B1*) у пациентов с первичной врожденной и первичной открытоугольной глаукомой из Республики Башкортостан.

### Материалы и методы

В работе были использованы образцы ДНК пациентов с клиническим диагнозом *первичная врожденная глаукома* (54 образца ДНК (14 ДНК пациентов и 40 членов их семей) из 14 неродственных семей) и *первичная открытоугольная глаукома предположительно наследственной этиологии* (215 образцов ДНК пациентов, не связанных родством, проживающих в Республике Башкортостан). Контрольную группу составили 250 образцов ДНК неродственных мужчин и женщин, не имеющих ПВГ, ПОУГ и других сопутствующих заболеваний глаз. Все образцы ДНК включены в коллекцию ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УНЦ РАН. Выборки пациентов и здоровых индивидов состоят преимущественно из трех этнических групп (русские, татары, башкиры), преобладающих на территории Республики Башкортостан. Средний возраст пациентов с ПОУГ —  $68,6 \pm 0,6$  года с преобладанием лиц старше 40 лет (87,9%), у пациентов с ПВГ —  $5,1 \pm 0,4$  года. Средний возраст манифестации у пациентов с ПОУГ со-

ставил  $62,13 \pm 1,08$  года, а у пациентов с ПВГ —  $1,8 \pm 0,6$  года. Национальная принадлежность всех индивидов определена методом опроса до трех поколений по обеим родительским линиям. Забор материала проводился на базе Центра лазерного восстановления зрения «Оптимед», МБУЗ «Городская клиническая больница №10», ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» с информированного согласия пациентов и членов их семей. Если пациент был несовершеннолетним на момент забора крови, то информированное согласие подписывал родитель или опекун обследуемого.

Венозную кровь в количестве 5 мл собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА), тщательно перемешивали и хранили при температуре  $4^{\circ}\text{C}$  не более одной недели. ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции из цельной венозной крови [14]. Сформированную ДНК растворяли в деионизированной воде и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Выделенную ДНК использовали для последующего анализа методами полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР), конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP) и секвенирования. Концентрацию ДНК количественно определяли с использованием Nanodrop-1000 (Nanodrop Technologies, Wilmington, DE, USA) и проводили разбавление до 50 нг/мл для каждого образца ДНК. Амплификацию исследуемых фрагментов ДНК проводили методом ПЦР на амплификаторе «Bio-Rad T100» производства компании «Bio-Rad» (США). Реакция проводилась в 12,5 мкл общего объема смеси, содержащей 67 мМ трис-НСl (рН 8,8), 16,6 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 1,5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,01% Tween-20, 0,1 мкг геномной ДНК, по 10 пМ каждого праймера, по 200 мкМ dATP, dGTP, dCTP, dTTP и 1 единицу ДНК-полимеразы Taq производства фирмы «Силекс» (Россия). Температурный режим амплификации включал:

- 1) исходную денатурацию —  $94^{\circ}\text{C}$  — 4 мин;
- 2) 30 циклов: денатурации —  $94^{\circ}\text{C}$  — 45 с, отжига праймеров —  $68^{\circ}\text{C}$  — 45 с, синтеза ДНК —  $72^{\circ}\text{C}$  — 45 с;
- 3) элонгации —  $72^{\circ}\text{C}$  — 7 мин.

Синтез олигонуклеотидов осуществлялся на автоматическом синтезаторе амидофосфитным методом в компании НПК «СИНТОЛ» (г. Москва). Последовательности использованных в работе праймеров приведены в табл. 1.

Продукты ПЦР выявляли при проведении электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле (соотношение акриламид/бис-акриламид 29:1) в однократном трис-боратном буфере (ТБЕ) с последующим окрашиванием геля раствором бромистого этидия. SSCP-анализ проводили вручную по модифицированной методике, предложенной А. Марковым и соавт. [16] с окрашиванием ДНК нитратом серебра.

Секвенирование проводили самостоятельно на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США). Результаты ресеквенирования оценивали в программе BioEdit v.5.0.9 (1997—2001), MegAlign из пакета программ DNASTar Inc. (1993—2002).

Для оценки патогенетической значимости использовали анализ *in silico* с использованием online ресурсов: Human Splicing Finder (<http://www.umd.be/HSF3/index.html>), PolyPhen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), PhD-SNP (<http://snps.biofold.org/phd-snp/phd-snp.html>), SNAP (<https://www.rostlab.org/services/snap/>), Meta-SNP (<http://snps.biofold.org/meta-snp/>), PANTHER (<http://pantherdb.org/>), SNPs&GO (<http://snps.biofold.org/snps-and-go/>), Mutation Assessor (<http://mutationassessor.org/r3/>).

Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП «Агидель») и УНУ «КОДИНК», с использованием образцов ДНК ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УНЦ РАН.

## Результаты и обсуждение

Несмотря на последние достижения в области диагностики и лечения, глаукома остается одной из основных причин снижения зрения. Выявленная генетическая гетерогенность, различия в механизмах возникновения и разнообразие клинических проявлений различных форм глаукомы нередко затрудняют поиск и идентификацию мутаций, которые необходимы для определения риска возникновения и скорости прогрессирования заболевания у пробандов и их родственников, а также проведения профилактических мероприятий в семьях высокого риска. По данным республиканского годового отчета за 2010 год, на диспансерном учете с диагно-

Таблица 1

Последовательность праймеров для проведения ПЦР и ресеквенирования

Шифр праймера	Последовательность праймера	Размер ампликона (п.н.)	Ссылка
CYP_2F2	5`-TGCTGAGGCAACGGAGGCGGCA-3`	211	15
CYP_2R2	5`-TGCACCAGGGCCTGGTGGATGG-3`		
CYP_2F1	5`-TGTCTCTGCACCCCTGAGTGTCA-3`	746	
CYP_2R4	5`-GCGCCCGAACTCTTCGTTGTGGC-3`		

зом глаукома в Республике Башкортостан (РБ) состояло 24 536 чел. С первичной глаукомой на учете состояло 92,3% человек (мужчин — 43,9%, женщин — 56,1%) [17]. Согласно данным ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ на 2010 год значительная часть инвалидов с глаукомой в РБ имеют первичную открытоугольную форму заболевания (80,9%). Распространенность ПОУГ в РБ в 2010 г. составила в среднем 114,6 случаев на 10 000 населения старше 40 лет. Заболеваемость ПОУГ в РБ в 2010 г. составила 12,9 на 10 тыс. населения старше 40 лет [17].

С целью идентификации изменений в нуклеотидной последовательности гена *CYP1B1* у пациентов с глаукомой проведен SSCP-анализ 2 экзонов с последующим секвенированием. Выявлено 4 однонуклеотидных варианта, три из которых не были описаны ранее (с.108С>А, с.109С>G, с.113G>A), и один полиморфный вариант (rs10012 (с.142С>G)).

Данные изменения в нуклеотидной последовательности гена *CYP1B1* были идентифицированы у пациентов с клиническим диагнозом *первичная открытоугольная глаукома* предположительно наследственной этиологии, тогда как в выборке пациентов с клиническим диагнозом *первичная врожденная глаукома* не выявлено ни одного изменения.

У пациентов с ПОУГ (татарина и русского) с наследственным характером заболевания методом SSCP-анализа экзона 2 гена *CYP1B1* были впервые выявлены новые типы изменений подвижности однонитевой ДНК (рис. 1 (A1; A2).

При ресеквенировании образцов с данными изменениями у пациента-татарина по в гетерозиготном состоянии обнаружена замена гуанина на аденин в положении 113 нуклеотидной последовательности гена, приводящая к замене аргинина (CGG) (положительно заряженная) на глутамин (CAG) (полярная, незаряженная) в положении 38 белка (p.Arg38Gln) (рис. 1 A2; B).

У русского пациента при секвенировании в гетерозиготном состоянии обнаружены три замены (рис. 1A1; B):

а) замена цитозина на аденин в положении 108 нуклеотидной последовательности, приводящая к синонимичной замене кодона GGC на кодон GGA, также кодирующий глицин (p.Gly36Gly);

б) замена цитозина на гуанин в положении 109 нуклеотидной последовательности, приводящая к замене глутамин (CAG) (полярная, незаряженная) на глутаминовую кислоту (GAG) (отрицательно заряженная) в положении 37 белка (p.Gln37Glu). Так как глутамин обладает основными свойствами, а глутаминовая кислота от-

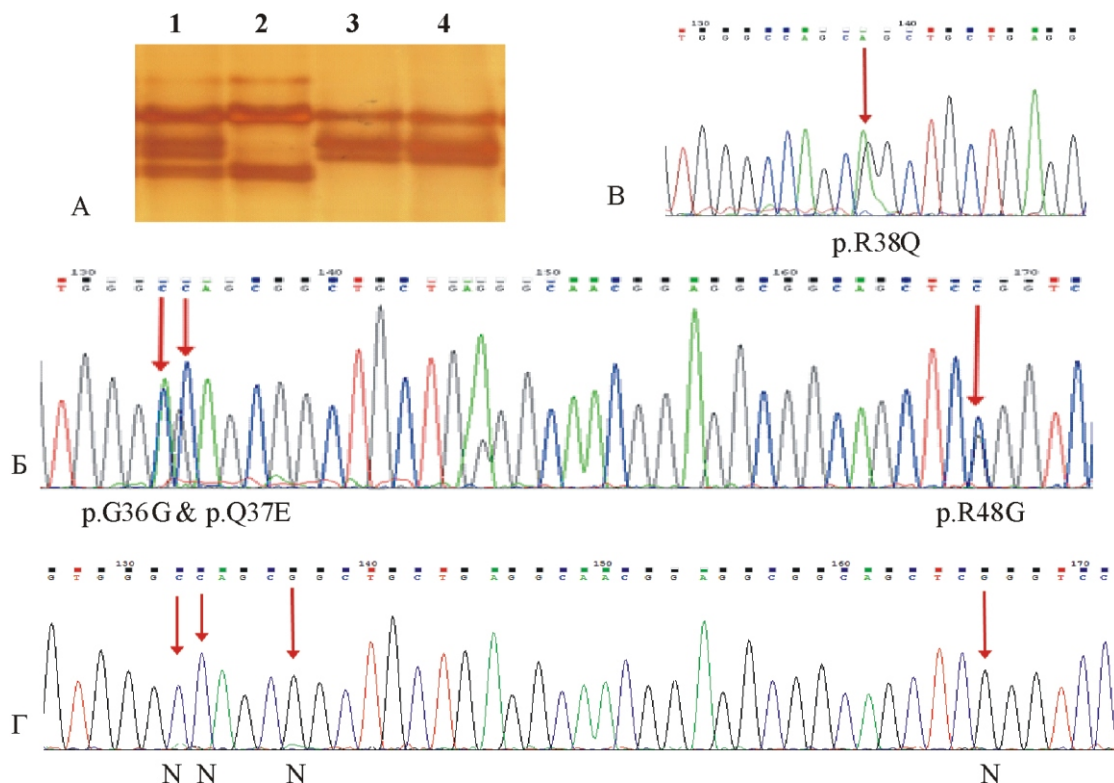


Рис. 1. SSCP-анализ и секвенирование экзона 2 гена *CYP1B1*. Идентификация изменений в экзоне 2 гена *CYP1B1* методами SSCP-анализа (A) и секвенирования (Б; В); последовательность участка экзона 2 гена *CYP1B1* без изменений (Г). Дорожки 1(A): 1 — образец с изменениями с.108С>А, с.109С>G, с.142С>G; 2 — образец с изменением с.113G>A; 3 и 4 — образцы без изменений.

носится к кислым аминокислотам, то можно предположить, что разность кислотно-основных свойств, которая играет важную роль в компактизации и функционировании белковой молекулы, повлияет на функцию белка *CYP1B1*;

в) замена цитозина на гуанин в положении 142 нуклеотидной последовательности, приводящая к замене аргинина на глицин в положении 48 в аминокислотной последовательности белка (p.Arg48Gly).

Нормальные последовательности нуклеотидов и аминокислот:

97 GTG CAT GTG GGC CAG CGG CTG ... CGG 144  
33 Val His Val Gly Gln Arg Leu ... Arg 48

Измененные последовательности нуклеотидов и аминокислот:

97 GTG CAT GTG GGA GAG CAG CTG ... GGG 144  
33 Val His Val Gly Glu Gln Leu ... Gly 48

Полиморфный вариант rs10012 (с.142C>G, p.Arg48Gly) в гене *CYP1B1* был выявлен в гетерозиготном состоянии у 73 неродственных пациентов с ПОУГ

с наследственным характером заболевания и у 70 индивидов из контрольной выборки. По данным международного проекта «1000 геномов», основной целью которого было обнаружить и описать более 95% генетических вариаций, которые встречаются у людей с частотой больше 1%, частота полиморфного варианта rs10012 (p.Arg48Gly, с.142C>G) различна в восточно-азиатских, европейских, африканских, южно-азиатских и американских популяциях. У европейцев, азиатов и американцев преобладает аллель G, тогда как у африканцев — аллель C (<http://www.1000genomes.org/>). Полиморфный вариант rs10012 был описан в исследованиях Dong S. в 2012 г. [18], Zhang A. в 2015 г. [19] и у Wang Z. в 2015 г. [20] при разных видах глаукомы и ни в одной из работ не было выявлено ассоциации с развитием заболевания. При сравнении распределения частот аллелей и генотипов данного полиморфного варианта между пациентами из РБ и контрольной группой статистически значимых различий не обнаружено. Отсутствие достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов rs10012 в гене *CYP1B1* у пациентов с ПОУГ и в контрольной выборке из РБ, свидетельствует о нейтрально-

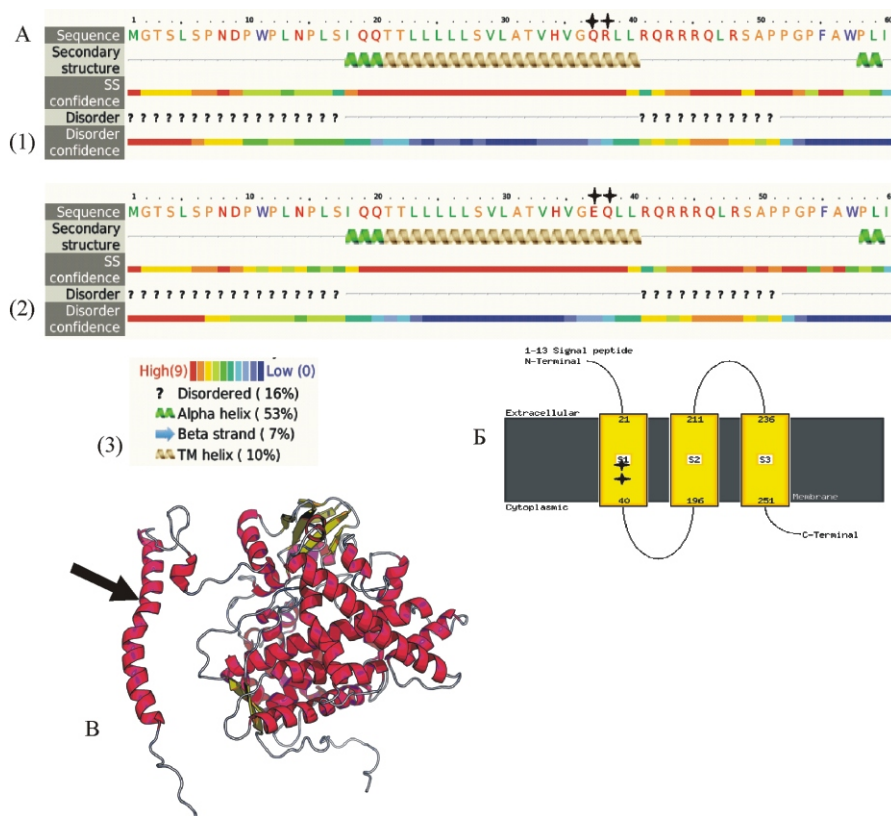


Рис. 2. Модель вторичной структуры белка *CYP1B1*.

А. Участок модели вторичной структуры белка *CYP1B1* построенной на Веб-портале Phyre2: 1 — возможная вторичная структура белка *CYP1B1* без изменений; 2 — возможная вторичная структура белка *CYP1B1* с изменениями; 3 — легенда.

Б. Трансмембранное положение белка *CYP1B1*, модель создана на Веб-портале Phyre2.

В. Модель вторичной структуры белка *CYP1B1* построенная на сервере RaptorX.

Звездочками и стрелкой указано положение найденных изменений.

Оценка *in silico* найденных изменений в гене *CYP1B1*

Изменение	PolyPhen		SIFT		PhD-SNP		SNAP		Meta-SNP		PANTHER		SNPs&GO	
	П	RI	П	RI	П	RI	П	RI	П	RI	П	RI	П	RI
Q37E (new)	D	0,969	N	0,490	N	0,137	N	0,440	N	0,219	NA	—	N	0,077
R38G (new)	N	0,043	N	0,340	N	0,283	D	0,595	N	0,419	N	0,270	N	0,103

Примечание. RI — доверительный индекс между 0 и 1 (если >0,5 мутация приводит к заболеванию); П — прогнозирование воздействия на здоровье человека: Disease-Related Mutation (D) (мутация связана с заболеванием), Neutral Mutation (N) (нейтральная мутация); Доверительный индекс SIFT: если <0,05 мутация приводит к заболеванию

сти данного изменения, и коррелирует с исследованиями частот аллелей rs10012 в различных популяциях по данным проекта «1000 геномов».

Однонуклеотидные варианты с.108C>A, с.109C>G и с.113G>A ранее не были описаны в литературе, и сделать какое-либо предположение об их функциональной роли достаточно трудно, поэтому был проведен анализ *in silico*. Однонуклеотидный вариант с.108C>A (p.Gly36Gly), в результате которого аминокислота глицин в положении 36 сохраняется и строение белка остается неизменным, возможно, является нейтральным, как и многие подобные изменения. Согласно программе Human Splicing Finder (<http://www.umd.be/HSF3/index.html>), изменения с.109C>G и с.113G>A приводят к образованию новых сайтов сплайсинга, которые могут повлиять на процесс сплайсинга первичного РНК транскрипта.

Для определения влияния изменений p.Gln37Glu и p.Arg38Gln на вторичную структуру белка *CYP1B1* была построена его модель на Веб-портале Phyre2 (портал предназначен для моделирования, прогнозирования и анализа белков), и на сервере RaptorX (сервер для предсказания структуры белка) (рис. 2).

Из модели белка видно, что 37 и 38 аминокислоты участвуют в образовании трансмембранной спирали. Исходя из полученных при анализе результатов можно предположить, что изменения p.Gln37Glu и p.Arg38Gln возможно влияют на процесс межклеточного обмена, а это, в свою очередь, может привести к метаболическим нарушениям в зрительном нерве, и, как следствие, развитию глаукомной оптической нейропатии.

Однако при анализе *in silico* в ряде программ (PolyPhen, SIFT, PhD-SNP, SNAP, Meta-SNP, PANTHER, SNPs&GO, Mutation Assessor) однонуклеотидные варианты с.113G>A и с.109C>G оцениваются как нейтральные (табл. 2), поэтому их патогенетическая значимость носит дискуссионный характер.

Если рассматривать моногенные формы глаукомы, то для заболевания характерна высокая генетическая гетерогенность и неполная пенетрантность, поэтому рекомендовать молекулярно-генетический анализ данного гена у пациентов с глаукомой преждевременно. Однако

исследование гена *CYP1B1* у пациентов с глаукомой важно, особенно при формах с ранней манифестацией и при ювенильной глаукоме, поскольку именно повреждение данного гена способно вызывать данные формы заболевания.

Таким образом, генетические влияния, обуславливающие возникновение первичной глаукомы, как показывают исследования, носят сложный характер и не сводятся к действию одного гена. Поэтому необходимо дальнейшее изучение генетических факторов, приводящих к заболеванию первичной врожденной и первичной открытоугольной глаукомой. Имея представление о генах, спектре, распространенности и этнической специфичности мутаций станет можно разработать более точные ДНК-тесты с целью определения факторов риска развития глаукомы у каждого конкретного пациента задолго до появления клинической симптоматики.

#### Список литературы

1. Goldberg I. How common is glaucoma worldwide? *International Glaucoma Review*. 2002; V. 3(3): 1-8.
2. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. — М.: МИА. — 2008. — 352 с.
3. Rochtchina E., Mitchell P. Projected number of Australians with glaucoma in 2000 and 2030. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2000; V. 28: 146-148.
4. Догадова Л.П. Глаукома — социально-экономические аспекты диагностики и терапии. *Мир офтальмологии*. 2014; Т. 20(4): 26.
5. Vasilio V., Gonzalez F.J. Role of *CYP1B1* in Glaucoma. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2008; V. 48: 333-358.
6. Melki R., Colomb E., Lefort N. et al. *CYP1B1* mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *Journal of medical genetics*. 2004; V. 41(9): 647-651.
7. Мотушук А.Е. Мутации и полиморфизмы в генах миоплина, цитохрома P450 1B1 у больных с первичной врожденно, первичной ювенеальной и первичной открытоугольной глаукомами из числа жителей Санкт-Петербурга: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.07 / Мотушук Анна Евгеньевна; [Место защиты: ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет»]. — Санкт-Петербург, 2010. — 134 с.
8. Curry S.M., Daou A.G., Hermanns P. et al. Cytochrome P4501B1 mutations cause only part of primary congenital glaucoma in Ecuador. *Ophthalmic genetics*. 2004; V. 25(1): 3-9.

9. Stoilov I.R., Costa V.P., Vasconcellos J.P. et al. Molecular genetics of primary congenital glaucoma in Brazil. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002; V. 43(6): 1820-1827.
10. Hakkola J., Pasanen M., O. et al. Expression of *CYP1B1* in human adult and fetal tissues and differential inducibility of *CYP1B1* and *CYP1A1* by Ah receptor ligands in human placenta and cultured cells. *Carcinogenesis*. 1997; V. 18(2): 391-397.
11. Stoilov I., Akarsu A.N., Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (*CYP1B1*) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Human molecular genetics*. 1997; V. 6(4): 641-647.
12. Suri L., Taneja P. Surgically assisted rapid palatal expansion: a literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2008; V. 133(2): 290-302.
13. Астахов Ю.С., Рахманов В.В. Наследственность и глаукома. *Офтальмологические ведомости*. 2012; Т. 5(4): 51-57.
14. Mathew C.G.P. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. *Nucleic Acids*. Totowa: Humana Press. 1984; P.31-34.
15. Kumar A., Basavaraj M.G., Gupta S.K. et al. Role of *CYP1B1*, *MYOC*, *OPTN*, and *OPTC* genes in adult-onset primary open-angle glaucoma: predominance of *CYP1B1* mutations in Indian patients. *Molecular Vision*. 2007; V. 13: 667-676.
16. Markoff A., Savov A., Vladimirov V. et al. Optimization of single-strand conformational polymorphism analysis in the presence of polyethylene glycol. *Clinical Chemistry*. 1997; V. 43: 30-33.
17. Бабушкин А.Э. Оренбуркина, О.И., Матюхина, Е.Н. и др. Анализ распространенности, заболеваемости и инвалидности вследствие глаукомы в Республике Башкортостан. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; №. 14 (133): 45-48.
18. Dong S., Yang J., Yu W. et al. No association of genetic polymorphisms in *CYP1B1* with primary open-angle glaucoma: a meta- and gene-based analysis. *Molecular Vision*. 2012; V. 18: 786-796.
19. Zhang A., S., Ouyang Q. et al. Construction of *CYP1B1* gene haplotypes predisposing to primary congenital glaucoma through allele-specific PCR/restriction fragment length polymorphism analysis. *Chinese journal of medical genetics*. 2015; V. 32(6): 780-784.
20. Wang Z. Li M., Li L. et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the *CYP1B1* gene with the risk of primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Genetics and molecular research*. 2015; V. 14(4): 17262-17272.