Персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы

А.Л. Онищенко

Н.В. Мальцева

А.Ш. Смирнова

О.М. Казанцева

С.И. Макогон

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей —
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3):546–551

Цель — изучение полиморфизмов генов, влияющих на гипотензивную эффективность инстилляций тимолола при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). **Пациенты и методы.** В исследование включены 39 пациентов русской национальности (29 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 53 до 89 лет с диагнозом ПОУГ. Внутриглазное давление (ВГД) измеряли исходно (без лечения) и через 2 недели после применения инстилляций 0,5 % раствора тимолола. Рассчитывали коэффициент снижения ВГД от исходного уровня ($\Delta\Delta$). Генотипирование пациентов осуществляли по полиморфным локусам $MMP1^{16GinsG}$, $MMP12^{A-82G}$, $TIMP1^{C536T}$, $ADRB1^{Arg389Gly}$, $ADRB1^{Ser49Gly}$, $NAT2^{Lys268Arg}$, $GSTP1^{Ile105Val}$ с помощью метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** Носительство гомозиготного генотипа $GSTP1^{Ile105Ile}$ обусловило лучший офтальмогипотензивный эффект тимолола ($\Delta\Delta \geq 20\%$), вероятность которого была в 5,6 раз выше в сравнении с недостаточным гипотензивным эффектом ($\Delta\Delta < 20\%$). Не установлено влияние полиморфизмов $MMP12^{A-82G}$, $TIMP1^{C536T}$, $ADRB1^{Arg389Gly}$, $NAT2^{Lys268Arg}$ на эффективность снижения ВГД тимололом в «лучших» глазах. В «худших» глазах выявлена связь носительства сочетания диких генотипов $GSTP1^{Ile105Ile} \times NAT2^{Lys268Lys}$ с лучшим ответом пациентов на инстилляцию тимолола. Средний офтальмогипотензивный эффект ($10 \leq \Delta\Delta < 20\%$) у таких носителей более чем в 11 раз вероятней, чем недостаточный клинический эффект ($\Delta\Delta < 10\%$). **Заключение.** Носительство дикого генотипа $GSTP1^{Ile105Ile}$ детерминирует максимальный офтальмогипотензивный эффект тимолола и может быть прогностическим маркером эффективного лечения пациентов с ПОУГ. Сочетание диких генотипов $GSTP1^{Ile105Ile} \times NAT2^{Lys268Lys}$ может способствовать лучшему терапевтическому эффекту тимолола, а мутантных — препятствовать ему.

Ключевые слова: терапия глаукомы, тимолол, ген, полиморфизм, N-ацетилтрансфераза 2, глутатион-S-трансфераза P1, офтальмогипотензивный эффект

Для цитирования: Онищенко А.Л., Мальцева Н.В., Смирнова А.Ш., Казанцева О.М., Макогон С.И. Персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2021;18(3):546–551. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-546-551>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

A Personalized Approach to the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma

A.L. Onishchenko, N.V. Maltseva, A.Sh. Smirnova, O.M. Kazantseva, S.I. Makogon
Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation

А.Л. Онищенко, Н.В. Мальцева, А.Ш. Смирнова, О.М. Казанцева, С.И. Макогон

Контактная информация: Онищенко Александр Леонидович onishchenkoal@mail.ru

Персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):546-551**

Aim — to study of gene polymorphisms affecting the effectiveness of timolol treatment of primary open-angle glaucoma. **Patients and Methods.** The study included 39 Russian patients (29 women and 10 men) aged 53 to 89 years old with a diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG). Intraocular pressure (IOP) was measured before the start of therapy and after 2 weeks during treatment. Coefficient of decrease in IOP was calculated in percentage of its initial level (ΔD). Patients were genotyped according to the polymorphic loci *MMP1*^{180insG}, *MMP12*^{A-B2G}, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *ADRB1*^{Ser49Gly}, *NAT2*^{Lys268Arg}, *GSTP1*^{Ile105Val} using the corresponding SNP-express reagent kits (NPF Lytech, Moscow). **Results.** No effect of *MMP12*^{A-B2G}, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *NAT2*^{Lys268Arg} polymorphisms on efficiency of reduction of IOP under action of timolol in "best" eyes was revealed. The carriage of a homozygous genotype *GSTP1*^{Ile105Ile} resulted in the best ophthalmic hypotensive effect of a timolol ($\Delta D \geq 20\%$), which probability was 5.63 times higher in comparison with $\Delta D < 20\%$. In the "worst" eyes, the association of carriage of a combination of wild genotypes *GSTP1*^{Ile105Ile} × *NAT2*^{Lys268Lys} with the best response of patients to timolol was revealed. The ophthalmic hypotensive effect of $10 \leq \Delta D < 20\%$ in such carriers was more than 11 times more likely than $\Delta D < 10\%$. **Conclusion.** The carriage of the wild genotype *GSTP1*^{Ile105Ile} determines the best ophthalmic hypotensive effect of timolol and can be a prognostic marker for the effective treatment of patients with POAG. The combination of wild genotypes *GSTP1*^{Ile105Ile} × *NAT2*^{Lys268Lys} can contribute to the better therapeutic effect of timolol, and mutant ones can prevent it.

Keywords: glaucoma, timolol, gene, polymorphism, N-acetyltransferase 2, glutathione-S-transferase P1, ophthalmic hypotensive effect.

For citation: Onishchenko A.L., Maltseva N.V., Smirnova A.Sh., Hazantseva O.M., Makogon S.I. A Personalized Approach to the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):546-551. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-546-551>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Высокая инвалидность по зрению вследствие глаукомы является серьезной социально-экономической проблемой во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации. Недостаточная эффективность лечения первичной глаукомы обусловлена рядом проблем — от низкого комплаенса больных, резистентности к терапии, клинической инертности до поиска эффективных нейроретинотекторов и неустовленных пресорных факторов [1–4]. При лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) препаратами первого выбора, наряду с аналогами простагландинов, являются β -блокаторы, оказывающие гипотензивное действие путем снижения продукции внутриглазной жидкости. Однако офтальмогипотензивный ответ у пациентов широко варьирует, и половина пациентов к концу второго года монотерапии нуждается в коррекции лечения и назначении комбинированного лечения [1, 5]. По современным представлениям клиническая эффективность лекарственных препаратов, в том числе офтальмогипотензивных капель, генетически детерминирована [6].

Цель — изучение полиморфизмов генов, влияющих на гипотензивную эффективность инстилляций тимолола при первичной открытоугольной глаукоме.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 39 пациентов русской национальности (29 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 53 до 89 лет, проживающих на территории Кемеровской области и находившихся на обследовании и лечении в офтальмологических клиниках г. Новокузнецка с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома» (ПОУГ), установленным в соответствии с Национальным руководством по глаукоме [1]. Критерии включения: пациенты с начальной, развитой или далеко зашедшей стадией ПОУГ; возраст от 45 до 89 лет (средний, пожилой,

старческий); клиническая рефракция $\pm 6,0$ диоптрий и астигматизм $\pm 3,0$ диоптрий; факция или артификация, информированное согласие пациентов на проведение обследования. Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ (ПЭС, пигментная глаукома и др.); клиническая рефракция $> 6,0$ диоптрий; астигматизм $> 3,0$ диоптрий; пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения; пациенты, проведение тонометрии у которых могло исказить результаты; онкологические заболевания; генетические заболевания; использование нестероидных противовоспалительных и стероидных препаратов в течение последнего месяца до начала исследования; декомпенсация соматических заболеваний, а также какие-либо офтальмологические операции в анамнезе (кроме ФЭК). В процессе обследования выполняли визометрию, рефракцию субъективным и объективным методом, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, оценку цветового зрения. Внутриглазное давление (ВГД) измеряли тонометром Маклакова 10 г по стандартной методике.

Применяли инстилляцию 0,5 % раствора тимолола 2 раза в день. ВГД измеряли до старта терапии (Д1) и на фоне лечения через 2 недели после начала лечения (Д2). Вычисляли коэффициент снижения ВГД в процентах от исходного уровня (ΔD) на обоих глазах.

«Лучшим» считали глаз пациента, на котором выявляли I или II стадию заболевания с относительно невысоким уровнем ВГД. «Худшим» считали парный глаз пациента, на котором выявляли III или IV стадию процесса с более высоким уровнем ВГД. Полагаем, что «ответ» на применение офтальмогипотензивных капель в виде снижения ВГД более информативен и генетически предопределен на ранних стадиях глаукомы («лучшие» глаза), чем в более развитых стадиях болезни («худшие» глаза), при которых наряду с генетическими факторами

нарастают местные дисметаболические прессорные механизмы на уровне корнеосклеральной трабекулы, шлеммова канала, склеральных выпускников и др.

Для оценки влияния генотипа на эффективность лечения тимололом ПОУГ пациентов разделили на группы: 1-я группа (неэффективное лечение) — $\Delta\text{Д} < 10\%$, 2-я группа (среднее по эффективности лечение) — $10\% \leq \Delta\text{Д} < 20\%$, 3-я группа (эффективное лечение) — $\Delta\text{Д} \geq 20\%$.

Геномную ДНК обследуемых пациентов выделяли с помощью коммерческого комплекта реагентов для экспресс-выделения ДНК из Buccal swabs (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование осуществляли по полиморфным локусам генов матриксной металлопротеиназы 1 *MMP1*^{-160insG} rs1799750, матриксной металлопротеиназы 12 *MMP12*^{A-82G} rs2276109, тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 *TIMP1*^{C536T} rs4898, адренорецептора бета 1 *ADRB1*^{Arg389Gly} rs18001253 и *ADRB1*^{Ser49Gly} rs1801352, N-ацетилтрансферазы 2 *NAT2*^{Lys268Arg} rs1208, глутатион-S-трансферазы Пи 1 *GSTP1*^{Ile105Val} rs1695 с использованием соответствующих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Москва) с помощью метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакетов статистических программ InStatII, Microsoft Excel, SPSS22. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (*p*). Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди — Вайнберга (Х-В) определяли стандартно при помощи программы <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.html>. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами обследованных лиц оценивали двусторонним точным критерием Фишера. Определяли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (*r*), относительный риск (вероятность) заболевания по искомому аллелю/генотипу вычисляли как соотношение шансов (OR — odds ratio).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот генотипов *MMP1*^{-160insG} и *ADRB1*^{Ser49Gly} у пациентов с обследованными «лучшими» глазами и *MMP1*^{-160insG}, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *ADRB1*^{Ser49Gly} у пациентов с обследованными «худшими» глазами не подчинялось равновесию Харди — Вайнберга и было исключено из расчетов.

Не установлено влияние *MMP12*^{A-82G}, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *NAT2*^{Lys268Arg} на эффективность снижения ВГД под действием тимолола в «лучших» глазах. Получены достоверные результаты о связи полиморфизма *GSTP1*^{Ile105Val} с офтальмогипотензивным эффектом препарата. Так, в обследованной выборке носителями гомозиготного варианта *GSTP1*^{Ile105Ile} оказались 17 человек из 39 пациентов (44 %), гетерозиготного варианта *GSTP1*^{Ile105Val} — 21 человек (54 %), и у 1 человека был гомозиготный вариант по мутантному аллелю *GSTP1*^{Val105Val} (2 %), т.е. распределение частот генотипов полиморфизма *GSTP1*^{Ile105Val}

подчинялось равновесию Харди — Вайнберга ($\chi^2 = 3,39$; $p > 0,05$). Высокоэффективное лечение тимололом, т.е. фармакозависимое снижение ВГД на 20–26 % (в среднем $21,7 \pm 0,8\%$) от исходного уровня наблюдалось почти у половины носителей (47 %) нормального гомозиготного варианта *GSTP1*^{Ile105Ile}. Вероятность получения высокоэффективного офтальмогипотензивного эффекта ($\Delta\text{Д} \geq 20\%$, группа 3) в сравнении с получением неэффективного ответа $\Delta\text{Д} < 10\%$ (группа 1) оказалась высокой у нормальных гомозигот (OR = 18,67; $p_{3/1} = 0,0198$). Напротив, вероятность недостаточного ответа на инстилляции тимолола таких пациентов ($\Delta\text{Д} < 10\%$) оказалась мала (OR = 0,05; $p_{1/3} = 0,0198$). Среднеэффективный офтальмогипотензивный ответ на лечение тимололом ($10\% \leq \Delta\text{Д} < 20\%$, группа 2) выявлен у 8 пациентов — носителей данного генотипа. Только у 1 человека с носительством варианта *GSTP1*^{Ile105Ile} ВГД снизилось всего на 4,3 %, т.е. было $< 10\%$ (группа 1). Расчет показал, что при носительстве гомозиготного варианта *GSTP1*^{Ile105Ile} вероятность достижения офтальмогипотензивного ответа $\Delta\text{Д} \geq 20\%$ (группа 3) при лечении тимололом в 5,6 раз выше в сравнении с $\Delta\text{Д} < 20\%$ (группа 1 + группа 2) — $P_{3/1+2} = 0,0329$.

У гетерозигот *GSTP1*^{Ile105Val} высокоэффективное лечение тимололом ($\Delta\text{Д} \geq 20\%$) наблюдалось только у 2 человек, т.е. у десятой части гетерозиготных носителей (2 из 21 человека), среднеэффективное ($10\% \leq \Delta\text{Д} < 20\%$) — у 12 человек (половина гетерозигот) и малоэффективное ($\Delta\text{Д} < 10\%$) — у 7 человек (треть гетерозигот). Статистический анализ позволил выявить, что при гетерозиготном носительстве тестируемого локуса вероятность получения слабого офтальмогипотензивного ответа пациентов ($\Delta\text{Д} < 10\%$, группа 1) более чем 30-кратна в сравнении с $\Delta\text{Д} \geq 20\%$ (группа 3) — OR = 31,50; $p_{1/3} = 0,0055$. Вероятность получения среднеэффективного офтальмогипотензивного ответа ($10\% \leq \Delta\text{Д} < 20\%$, группа 2) оказалась более чем 6-кратна в сравнении с высокоэффективным ответом $\Delta\text{Д} \geq 20\%$ (группа 3) — OR = 6,75; $p_{2/3} = 0,0570$, а вероятность получить эффект $\Delta\text{Д} \geq 10\%$ у гетерозигот (группа 2 + группа 3) в сравнении с $\Delta\text{Д} < 10\%$ (группа 1) очень мала — OR = 0,12; $p_{2+3/1} = 0,0489$. Возможность получения максимального офтальмогипотензивного эффекта тимолола ($\Delta\text{Д} \geq 20\%$, группа 3) также мала в сравнении с $\Delta\text{Д} < 20\%$ (группа 1 + группа 2) у гетерозигот (OR = 0,11; $p_{3/1+2} = 0,0107$) и, наоборот, вероятность получения $\Delta\text{Д} < 20\%$ очень высока (OR = 9,50; $p_{1+2/3} = 0,0107$). Таким образом, гетерозиготный генотип *GSTP1*^{Ile105Val} предрасполагает к получению худшего результата лечения тимололом ПОУГ в сравнении с гомозиготным генотипом *GSTP1*^{Ile105Ile}.

В исследованной выборке носителем мутантного гомозиготного варианта *GSTP1*^{Val105Val} явился всего один пациент, включенный в группу 3 ($\Delta\text{Д} = 26\%$), связь такого носительства с эффективностью лечения не была обнаружена ($p > 0,05$).

Подтверждением ассоциации тестируемого полиморфизма *GSTP1*^{Ile105Val} с эффективностью лечения

тимололом ПОУГ являются также выявленные корреляционные связи. Во всей исследованной выборке носительство гомозиготного генотипа $GSTP1^{Ile105Ile}$ положительно коррелировало с ΔD ($r = 0,415$; $p = 0,009$; $n = 39$), а гетерозиготного генотипа $GSTP1^{Ile105Val}$ — отрицательно ($r = -0,493$, $p = 0,001$, $n = 39$). Носительство нормального аллеля $GSTP1^{Ile105}$ положительно коррелировало с ΔD ($r = 0,353$; $p = 0,027$; $n = 39$), а носительство мутантного аллеля $GSTP1^{Ile105Val}$ — отрицательно ($r = -0,353$, $p = 0,027$, $n = 39$). Таким образом, гомозиготное носительство аллеля $GSTP1^{Ile105}$ (генотип $GSTP1^{Ile105Ile}$) детерминирует получение лучшего терапевтического эффекта тимолола. Следовательно, гомозиготный вариант $GSTP1^{Ile105Ile}$ может быть прогностическим маркером высокоэффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом пациентов с ПОУГ.

В «худших» глазах не выявлено связи генотипов $MMP12^{A-82G}$, $GSTP1^{Ile105Ile}$, $NAT2^{Lys268Arg}$ с эффективностью офтальмогипотензивного действия тимолола (табл. 1), но аллель $NAT2^{Lys268Arg}$ встречался чаще в два раза у пациентов группы 3 ($\Delta D \geq 20\%$). Поэтому был проведен анализ распределения частот сочетаний генотипов $GSTP1^{Ile105Val} \times NAT2^{Lys268Arg}$ у обследованных больных ПОУГ с разными интервалами снижения ВГД в обоих глазах ($\Delta D < 10\%$, $10\% \leq \Delta D < 20\%$, $\Delta D \geq 20\%$) при лечении тимололом. Сочетание носительства гетерозиготного генотипа $GSTP1^{Ile105Val}$ и гомозиготного мутантного генотипа $NAT2^{Lys268Arg}$ встречалось более чем у трети пациентов, слабо ответивших на тимолол ($\Delta D < 10\%$ в «лучших» глазах), причем вероятность слабого ответа была более чем в 15 раз выше, чем достижение у таких носителей $\Delta D \geq 20\%$. В «худших» глазах выявлена связь носительства сочетания диких генотипов $GSTP1^{Ile105Ile} \times NAT2^{Lys268Lys}$ с лучшим ответом пациентов на тимолол. Достижение $10\% \leq \Delta D < 20\%$ у таких носителей было более чем в 11 раз вероятней, чем достижение $\Delta D < 10\%$. Таким образом, сочетание диких вариантов генотипов $GSTP1^{Ile105Ile} \times NAT2^{Lys268Lys}$ может способствовать лучшему терапевтическому эффекту тимолола, а мутантных аллелей в обоих полиморфизмах — препятствовать таковому.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышенный уровень внутриглазного давления считается доказанным патогенетическим фактором ПОУГ [7]. Медикаментозное и хирургическое лечение глаукомы направлено на снижение уровня ВГД, что достоверно уменьшает риск развития и прогрессирования этого заболевания [8]. В исследовании «The ocular hypertension treatment study» (OHTS) снижение уровня ВГД на 20% приводило к уменьшению риска развития глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией с 9,4 до 4,4% случаев в течение 5 лет [9].

β -блокаторы остаются препаратами первой линии при лечении ПОУГ [5]. Два из трех известных типов поверхностно клеточных β -адренорецепторов — β_1 и β_2 — связаны с внутриглазной гидродинамикой. Кодированные

их гены содержат однонуклеотидные полиморфизмы, некоторые из которых меняют активность соответствующего рецептора. В 2005 году было впервые показано, что генотип, гомозиготный по аллелю $ADRB1^{Arg389}$, ассоциируется с более высоким базовым уровнем ВГД и лучшим ответом на терапию бетаксололом [10]. В исследовании 19 пациентов с глаукомой и 18 здоровых добровольцев, получавших тимолол, у гомозигот по аллелю $ADRB1^{Ser49}$ отмечались пониженная частота сердечных сокращений и более высокое артериальное давление, чем у носителей варианта $ADRB1^{49Gly}$ [11]. Таким образом, возможна связь между полиморфизмами в генах бета-адренергических рецепторов и клиническим ответом на терапию бета-блокаторами [12]. В нашем исследовании искомые ассоциации полиморфизмов $ADRB1^{Arg389Gly}$ и $ADRB1^{Ser49Gly}$ с эффективностью лечения тимололом ПОУГ не были выявлены.

В литературе обсуждаются механизмы развития ПОУГ, которые основаны на участии матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов, измененная экспрессия которых при носительстве мутаций в кодирующих генах влияет на уровень ВГД в глазах с глаукомой. Генетически обусловленная активация экспрессии ММР, деградирующих межклеточный матрикс цилиарной мышцы, может усилить отток жидкости и снизить ВГД. Выявлено существенное превышение матриксных металлопротеиназ над их тканевыми ингибиторами в образцах, взятых от пациентов с ПОУГ [13]. Предположили, что определение полиморфизмов в кодирующих ММР генах может помочь определить лиц, которых возможно лечить регуляторами активности металлопротеиназ [14]. Вскоре была показана сильная связь между полиморфизмами генов ММР — $MMP1-1607\text{ G/G}$, -1562 C/T $MMP9$, -82 A/G $MMP12$, -511 C/T $IL-1\beta$, и 372 T/C $TIMP1$ и повышенным риском развития ПОУГ [15]. В настоящей работе попытки обнаружить связь полиморфизмов $MMP1^{-160insG}$ и $MMP12^{A-82G}$ с эффективностью лечения ПОУГ оказались безуспешны.

Суперсемейство глутатион-S-трансфераз Alpha-, Mu- и Pi-классов входит в состав ферментных систем, защищающих ткани глазного яблока от окислительного повреждения. Глутатион-S-трансферазы дифференциально экспрессируются в различных структурах и тканях глаза: Mu и Pi — в хрусталике, Alpha и Pi — в роговой оболочке, Mu и Pi — в сетчатке и макуле [16–18] и, являясь ферментами 2-й фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, играют важную роль в антиоксидации, детоксикации и ликвидации метаболитов лекарств [19]. Полиморфизмы гена глутатион-S-трансферазы P1 $GSTP1$ снижают активность и аффинитет кодируемого фермента по отношению к субстратам [20, 21] и могут определять чувствительность индивида к множеству заболеваний. Ранее нами было показано, что минорные аллели $GSTP1^{Ile105Val}$ ($rs1695$) и $GSTP1^{Ile114Val}$ ($rs1138272$) гена $GSTP1$ значительно связаны с развитием воспалительной (хронический блефарит, хронический конъюнктивит,

хронический блефароконъюнктивит) и дистрофической (пингвекула, птеригиум) офтальмопатологии у металлургов [22]. По данным других авторов, полиморфизм $GSTP1^{Ile105Val}$ в рецессивной модели наследования (Val/Val против Ile/Ile+Ile/Val) положительно коррелирует с повышенным риском развития первичной открытоугольной глаукомы [23]. Возможное влияние данного полиморфизма на эффективность лечения глаукомы ранее не изучалось.

В настоящей работе выявлена ассоциация полиморфизма $GSTP1^{Ile105Val}$ с эффективностью лечения тимололом ПОУГ. Оказалось, что гомозиготное носительство дикого аллеля $GSTP1^{Ile105}$ (генотип $GSTP1^{Ile105Ile}$) определяет получение лучшего терапевтического эффекта тимолола и может являться прогностическим показателем эффективности офтальмогипотензивного действия данного лекарственного средства.

N-ацетилтрансфераза 2, NAT2, также один из ферментов второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, обеспечивает ацетилирование множества соединений, к которым относятся и лекарственные препараты. Известно более 65 вариантов (гаплотипов) гена NAT2, отличающихся одним или более однонуклеотидным полиморфизмом (single nucleotide polymorphism, SNP) в 870-bp кодирующей области NAT2. Гаплотипы NAT2 связаны со слабой («медленной») или сильной («быстрой») ацетилирующей способностью (фенотипом), которая модифицирует чувствительность фермента N-ацетилтрансферазы к субстратам. Полиморфизм $NAT2^{Lys268Arg}$ ($rs1208$), приводящий к несинонимичной замене аминокислот Lysine (AAA)→Arginine (AGA) в кодоне 268, присутствует во множестве гаплотипов, формирующих различные

фенотипы («быстрые» и «медленные» метаболизаторы) в зависимости от ассоциации с другими полиморфизмами в гене NAT2. $Rs1208$ может приводить к формированию фенотипа «медленного» ацетилятора при его сочетании с другими «медленными» функциональными вариантами. NAT2*12 гаплотипы, в составе которых всегда находится $rs1208$, ассоциируются со статусом быстрого ацетилятора.

По нашим результатам сочетанное носительство двух диких генотипов полиморфизмов $rs1695$ и $rs1208$, $GSTP1^{Ile105Ile} \times NAT2^{Lys268Lys}$ может повышать вероятность снижения ВГД при лечении тимололом в интервале $10 \leq \Delta D < 20\%$ в сравнении с $\Delta D < 10\%$ почти в 12 раз. То есть ферменты, кодируемые генами $GSTP1$ и $NAT2$, могут принимать участие в метаболизме тимолола, а полиморфизмы этих генов — формировать фенотипы быстрого или медленного метаболизатора лекарства, имеющие клиническое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гомозиготное носительство аллеля $GSTP1^{Ile105}$ (генотип $GSTP1^{Ile105Ile}$) детерминирует получение максимального офтальмогипотензивного эффекта и может быть прогностическим маркером эффективного лечения тимололом пациентов с ПОУГ. Сочетание диких генотипов $GSTP1^{Ile105Ile} \times NAT2^{Lys268Lys}$ может способствовать лучшему терапевтическому эффекту тимолола, а мутантных — препятствовать таковому.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Онищенко А.Л. — написание текста, научное редактирование;
Мальцева Н.В. — написание текста;
Смирнова А.Ш. — набор материала;
Казанцева О.М. — статистическая обработка, оформление библиографии;
Макогон С.И. — набор материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [National Glaucoma Guide: for practitioners. Eds. prof. E.A. Egorov, prof. Yu.S. Astakhov, prof. V.P. Yerichev. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.).]
2. Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л., Петров С.Ю., Куроедов А.В., Антонов А.А., Витков А.А. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Российский медицинский журнал. *Клиническая офтальмология*. 2018;3:140–145. [Egorov E.A., Eriчев V.P., Onishchenko A.L., Petrov S.Yu., Kuroedov A.V., Antonov A.A., Vitkov A.A. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. Russian Medical Journal. *Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2018;3:140–145 (In Russ.).] DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145
3. Онищенко А.Л., Лихачева И.Г., Ткачев В.А., Пластинина С.Л. Изучение факторов недостаточной приверженности к лечению больных первичной глаукомой. *Глаукома*. 2009;3:32–35. [Onishchenko A.L., Likhacheva I.G., Tkachev V.A., Platinina S.L. Study of factors of insufficient adherence to the treatment of patients with primary glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2009;3:32–35 (In Russ.).]
4. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Исаков И.Н., Ширина М.А. Изучение причин врачебной инертности при лечении больных глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2013;6:58–61. [Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Isakov I.N., Shirina M.A. The study of the causes of medical inertness in the treatment of patients with glaucoma. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2013;6:58–61 (In Russ.).]
5. Weinreb R.N., Liebermann J. Медикаментозное лечение глаукомы. 7-й Консенсус Всемирной глаукомной ассоциации. СПб.: Издательство Н-Л, 2014. [Weinreb R.N., Liebermann J. *Drug treatment of glaucoma. 7th Consensus of the World Glaucoma Association*. Saint-Peterburg: Publishing house N-L, 2014 (In Russ.).]
6. Сычев Д.А., Рожков А.В., Алексеев И.Б. Фармакогенетика при лечении глаукомы: настоящее и будущее. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;1:13–17. [Sychev D.A., Rozhkov A.V., Alekseev I.B. Pharmacogenetics in the treatment of glaucoma: present and future. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics = Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2016;1:13–17 (In Russ.).]
7. Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Брежнев А.Ю., Антонов А.А., Витков А.А., Мураховская Ю.К. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Российский медицинский журнал. *Клиническая офтальмология*. 2019;2:81–86. [Yerichev V.P., Onishchenko A.L., Kuroedov A.V., Petrov S.Yu., Brezhnev A.Yu., Antonov A.A., Vitkov A.A., Murakhovskaya Yu.K. Ophthalmic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. Russian Medical Journal. *Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2019;2:81–86 (In Russ.).] DOI: 10.23264 / 2311-7729-2019-19-2-81-86
8. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Егоров Е.А., Кондракова И.В., Баранова Н.А., Горюничий В.В., Овчинников В.В., Захарова М.А., Гапонько О.В., Фомин Н.Е., Огородникова В.Ю. Производные характеристики офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой до и после оперативного лечения при круглосуточном мониторингировании с применением современных технологий (пилотное исследование). Российский медицинский журнал. *Клиническая офтальмология*. 2016;17(2):65–74. [Kuroedov A.V., Brezhnev A.Yu., Egorov E.A., Kondrakova I.V., Baranova N.A., Gorodnichy V.V., Ovchinnikov V.V., Zakharova M.A., Gaponko O.V., Fomin N.E., Ogorodnikova V.Yu. Derivative characteristics of ophthalmotonus in patients with primary open-angle glaucoma before and after surgical treatment during round-the-clock monitoring using modern technologies (pilot study). Russian Medical Journal. *Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2016;17(2):65–74 (In Russ.).] DOI: 10.21689 / 2311-7729-2016-16-2-65-74
9. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A., Keltner J. L., Miller J.P., Parrish R., Wilson M. R., Gordon M.O. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):701–713; discussion 829–830. DOI: 10.1001/archophth.120.6.701

А.Л. Онищенко, Н.В. Мальцева, А.Ш. Смирнова, О.М. Казанцева, С.И. Макогон

Контактная информация: Онищенко Александр Леонидович onishchenkoal@mail.ru

Персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы

10. Schwartz S.G., Puckett B.J., Allen R.C., Castillo I.G., Leffler C.T. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and clinical efficacy of betaxolol hydrochloride in normal volunteers. *Ophthalmology*. 2005 Dec; 112(12):2131–136. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.08.014
11. Nieminen T., Uusitalo H., Mäenpää J., Turjanmaa V., Rane A., Lundgren S., Ropo A., Rontu R., Lehtimäki T., Kähönen M.. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1 and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur. J Clin Pharmacol*. 2005 Dec;61(11):811–819. Epub 2005 Nov 17. DOI: 10.1007/s00228-005-0052-4
12. Schwartz S.G., Higashide T., Brantley M.A. Pharmacogenomics in Ophthalmology. Chapter from book *Omnics for Personalized Medicine*. 2013:761–772. DOI: 10.1007/978-81-322-1184-6 32
13. Rönkkö S., Rekonen P., Kaarniranta K., Puustjärvi T., Teräsvirta M., Uusitalo H. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007;245(5):697–704. DOI: 10.1007/s00417-006-0440-1
14. Kowalski M., Walczak A., Majsterek I. Matrix metalloproteinases (MMPs): modern molecular markers of open-angle glaucoma diagnosis and therapy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2008;Oct 31;62:582–592.
15. Markiewicz L., Majsterek I., Przybyłowska K., Dziłki L., Waszczyk M., Gacek M., Kaminska A., Szaflik J., Szaflik J.P. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1 β and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2013;91(7):516–523. DOI: 10.1111/aos.12149
16. Ahmad H., Singh S.V., Medh R.D., Ansari G. A., Kurosky A., Awasthi Y. C. Differential expression of alpha, mu and pi classes of isozymes of glutathione S-transferase in bovine lens, cornea, and retina. *Arch Biochem Biophys*. 1988;266(2):416–426. DOI: 10.1016/0003-9861(88)90273-1
17. Huang Q.L., Lou M.F., Straatsma BR, Horwitz J. Distribution and activity of glutathione-S-transferase in normal human lenses and in cataractous human epithelia. *Curr. Eye Res*. 1993;5:433–437. DOI: 10.3109/02713689309024625
18. Bhosale P., Larson A.J., Frederick J.M., Southwick K., Thulin C.D., Bernstein P.S. Identification and Characterization of a Pi Isoform of Glutathione S-Transferase (GSTP1) as a Zeaxanthin-binding Protein in the Macula of the Human Eye. *J. Biol. Chem*. 2004;279(47):49447–49454. DOI: 10.1074/jbc.M405334200
19. Eaton D.L., Bammler T.K. Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol Sci*. 1999;49:156–164. DOI: 10.1093/toxsci/49.2.156
20. Zimniak P., Nanduri B., Pikula S., Bendorowicz-Pikula J., Singhal S.S., Srivastava S.K., Awasthi S., Awasthi Y.C. Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ in enzymic properties. *Eur. J. Biochem*. 1994;224(3):893–899. DOI: 10.0.1111/j.1432-1033.1994.00893.x
21. Watson M.A., Stewart R.K., Smith G.B., Massey T. E.; Bell D. A. Human glutathione-S-transferase polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis*. 1998;19(2):275–280. DOI: 10.1093/carcin/19.2.275
22. Мельниченко М.А., Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф., Коньшева Т.В., Забелин В.И., Онищенко А.Л. Ассоциация генетических полиморфизмов глутатион-S-трансферазы- $\pi 1$ с офтальмопатологией у работников металлургического производства. *Молекулярная медицина*. 2011;1:22–27. [Melnichenko M.A., Maltseva N.V., Lykova O.F., Konysheva T.V., Zabelin V.I., Onishchenko A.L. Association of glutathione-S-transferase- $\pi 1$ genetic polymorphisms with ophthalmopathology in metallurgical workers. *Molecular medicine = Молекулярная медицина*. 2011;1:22–27 (In Russ.).]
23. Yu Y., Weng Y., Guo J., Chen G., Yao K. Association of glutathione S transferases polymorphisms with glaucoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54037. DOI: 10.1371/journal.pone.0054037

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Онищенко Александр Леонидович
доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2318-5509>

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мальцева Нина Васильевна
доктор биологических наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6857-7453>

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Смирнова Анна Шамильевна
младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Казанцева Ольга Михайловна
младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7677-5334>

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Макогон Светлана Ивановна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>

ABOUT THE AUTHORS

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Onishchenko Alexander L.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2318-5509>

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Maltseva Nina V.
Dr. of Biology, head of the Research laboratory of molecular biology
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6857-7453>

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Smirnova Anna S.
junior researcher of Research laboratory of molecular biology
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Kazantseva Olga M.
junior researcher of Research laboratory of molecular biology
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7677-5334>

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Makogon Svetlana I.
PhD, Associate Professor of the Department
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>