

УДК 617.7-007.681:575.191

Роль генов антиоксидантной защиты в развитии псевдоэксфолиативной глаукомы

БРЕЖНЕВ А.Ю., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии;**ИВАНОВ В.П.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии, медицинской генетики и экологии;**БАРАНОВ В.И.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии;**ПОЛОНИКОВ А.В.**, д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии;**БУШУЕВА О.Ю.**, к.м.н., доцент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии.ГБУ высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, 305041, Российская Федерация, Курск, ул. К. Маркса, 3.*Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.*

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить ассоциацию полиморфизма некоторых генов ферментов антиоксидантной защиты с развитием псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ).

МЕТОДЫ. Обследовано 224 пациента с ПЭГ и 152 офтальмологически здоровых лица, составивших контрольную группу. Проводилось генотипирование 3 полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной системы (АОС) — глутатион-S-трансферазы P1 I105V (GSTP1), глутатионпероксидазы 4 типа T718C (GPX4) и НАДФ(Н) хинон оксидоредуктазы Pro187Ser (NQO1) методами полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что мутантный аллель Val105 гена GSTP1 чаще встречался у лиц, страдающих псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) (OR=1,76, 95% CI 1,27-2,42). Частота генотипа Val105Val гена GSTP1 была более чем в 4 раза выше в группе больных ПЭГ, чем в контроле ($p < 0,001$). Генотип Val105Val ассоциировался с повышенным риском развития ПЭГ (OR=1,57, 95% CI 1,03-2,37). Генотип CC гена GPX4 оказался ассоциирован с риском развития ПЭГ с «ранним» возрастом манифеста ($\chi^2=4,65$, $p=0,03$; OR=1,88, 95% CI 1,06-3,36). Упомянутый ранее генотип Val105Val гена GSTP1 оказался фактором риска в обеих группах ($\chi^2=5,88$, $p=0,02$; OR=3,53, 95% CI 1,21-10,35 для «раннего» начала заболевания и $\chi^2=15,46$,

$p < 0,0001$; OR=5,69, 95% CI 2,29-14,15 — для «позднего»), причем во второй группе данный гомозиготный вариант встречался почти в 5 раз чаще, чем в контрольной. У этой же категории пациентов генотип Ile105Ile оказался фактором «антириска» ПЭГ ($\chi^2=5,00$, $p=0,03$; OR=1,68, 95% CI 1,06-2,64).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Впервые в популяции Центрального региона России изучена связь полиморфизмов некоторых генов антиоксидантной защиты с развитием ПЭГ. Установлено, что полиморфные варианты генов GSTP1 и GPX4 являются генетическими маркерами развития ПЭГ. Таким образом, показано, что наличие определенных генотипов по полиморфным локусам генов антиоксидантной защиты может оказывать влияние на предрасположенность к ПЭГ. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего изучения роли генов ферментов АОС в этиопатогенезе псевдоэксфолиативного процесса и могут быть использованы при формировании «групп риска» по данной нозологической форме в офтальмологической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псевдоэксфолиативный синдром, псевдоэксфолиативная глаукома, первичная открытоугольная глаукома, гены антиоксидантной системы, оксидативный стресс.

Для контактов:

Брежнев Андрей Юрьевич, e-mail: drbrezhnev@hotmail.com

Забота о раздраженных глазах



ХИЛОПАРИН-КОМОД® раствор увлажняющий офтальмологический

ХИЛОПАРИН-КОМОД® — комбинация натрия гиалуроната и гепарина при раздражении, покраснении, жжении и зуде

- Комбинация 0,1% раствора натрия гиалуроната и гепарина в системе «КОМОД»
- Гепарин усиливает увлажняющие свойства гиалуроната натрия
- Не содержит консервантов и фосфатов
- Применим при ношении контактных линз

Под № РЗН 2013/1010 внесено в государственный Реестр медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий.

ENGLISH

The role of antioxidant defense genes in pseudoexfoliative glaucoma

BREZHNEV A.YU., M.D., Ph.D., Associate professor of the Ophthalmology Department;

IVANOV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of the Department of Biology, Medical genetics and Ecology;

BARANOV V.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department;

POLONIKOV A.V., Med.Sc.D., Professor, Department of Biology, Medical genetics and Ecology;

BUSHUEVA O.YU., M.D., Ph.D., Associate professor of the Department of Biology, Medical genetics and Ecology.

Kursk State Medical University, 3 Karl Marx st., Kursk, Russian Federation, 305041.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To study association of some antioxidant defense genes polymorphisms with pseudoexfoliative glaucoma (PXG).

METHODS: 224 patients with PXG and 152 healthy controls were genotyped through polymerase chain reaction and restriction fragment length techniques for 3 antioxidant system genes polymorphisms: P11105V of the glutathione S-transferase P1 (GSTP1), T718C of the glutathione peroxidase (GPX4) and Pro187Ser of the quinone oxidoreductase type 1 (NQO1).

RESULTS: Presence of mutant allele Val105 of GSTP1 was associated with increased risk of PXG (OR=1.76, 95%CI 1.27-2.42). Val105Val genotype in PXG patients was determined four times more often than in control subjects ($p<0.001$) and was associated with increased risk of PXG (OR=1.57, 95%CI 1.03-2.37). CC genotype of GPX4 was associated with increased risk of «early» onset PXG ($\chi^2=4.65$, $p=0.03$;

OR=1.88, 95% CI 1.06-3.36). Val105Val genotype of GSTP1 presented a risk factor for both, «early» ($\chi^2=5.88$, $p=0.02$; OR=3.53, 95% CI 1.21-10.35) and «late» ($\chi^2=15.46$, $p<0.0001$; OR=5.69, 95% CI 2.29-14.15) onset of the disease. Genotype Ile105Ile of GSTP1 was determined as an anti-risk factor for «late» onset group of PXG ($\chi^2=5.00$, $p=0.03$; OR=1.68, 95% CI 1.06-2.64).

CONCLUSION: The correlation of polymorphisms of some antioxidant genes with PXG has been studied for the first time in Central Russian population. Polymorphic variants of GSTP1 и GPX4 were determined as genetic markers of PXG. The study results confirm the important role of the genes of antioxidant system in determining susceptibility to PXG, and may help in «risk» group formation.

KEY WORDS: pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative glaucoma, primary open-angle glaucoma, antioxidant system genes, oxidative stress.

Особый интерес исследователей к проблеме псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ), возросший в последние годы, обусловлен рядом факторов. В первую очередь он определяется клинической значимостью заболевания, характеризующегося в сравнении с другими формами глаукомного процесса более тяжелым течением с прогрессирующей деградацией зрительных функций, относительной резистентностью к медикаментозной терапии, нюансами интра- и послеоперационного течения антиглаукомной хирургии и др., обуславливающими в конечном итоге худший прогноз [1-8]. Важное значение имеют эпидемиологические характеристики псевдоэксфолиативного процесса, позволяющие отнести Центральный регион России к зонам с высокой распространенностью патологии [9, 10]. Наконец, получены новые сведения, в том числе фундаментального характера

(генетические, биохимические, иммунологические, патофизиологические), отражающие специфичность ПЭГ [11-15].

В настоящее время не подвергается сомнению роль свободнорадикального окисления в развитии возраст-ассоциированной патологии глаз. Важнейшим патогенетическим звеном развития глаукомной оптиконейропатии считается оксидативный стресс. Показано, что степень его выраженности и нарушение антиоксидантного статуса при ПЭГ достоверно выше. Это проявляется как снижением общего антиоксидантного потенциала, так и изменением концентрации ряда метаболитов влаги передней камеры: более выраженным, чем при ПОУГ, уменьшением уровня аскорбиновой кислоты, повышением активности фермента глутатионпероксидазы [16-19]. Важными компонентами защиты тканей от окислительного стресса являются

Распределение частот аллелей полиморфизмов генов GSTP1, GPX4 и NQO1 среди пациентов с ПЭГ и в контрольной группе

Исследуемые группы	Аллели	
	Ген GSTP1	Ile
ПЭГ	0,623	0,377
Контрольная группа	0,743	0,257
χ^2 (p)	11,95 (0,001)	
Ген GPX4	T	C
ПЭГ	0,384	0,616
Контрольная группа	0,451	0,549
χ^2 (p)	3,33 (0,068)	
Ген NQO1	P	S
ПЭГ	0,777	0,223
Контрольная группа	0,806	0,194
χ^2 (p)	0,92 (0,337)	

и контрольной группы использовали критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости составлял 0,05. Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к заболеванию судили по величине отношения шансов (odds ratio, OR) с 95% доверительным интервалом (CI). Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов Statistica 8.0 («StatSoft», США) и Excel-2010 (Microsoft, США).

Результаты

В ходе проведенного анализа показано, что все исследованные полиморфизмы находятся в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). В табл. 1 представлены частоты аллелей изучаемых локусов среди пациентов с ПЭГ и в группе сравнения. Статистически значимых различий в частотах аллелей по генам GPX4 и NQO1 не наблюдали ($p > 0,05$). Установлено, что мутантный аллель Val105 гена GSTP1 чаще встречался у лиц, страдающих ПЭГ (OR=1,76, 95%CI 1,27-2,42).

В табл. 2 представлены данные по распределению частот генотипов изучаемых генов АОС при ПЭГ и в группе сравнения. Статистически значимых различий по генотипам NQO1 не установлено. Генотип ТТ GPX4 встречался среди лиц без ПЭГ в 1,6 раза чаще, чем у пациентов с глаукомным процессом,

антиоксидантные ферменты, активность которых генетически детерминирована. Однако в литературе представлены единичные исследования о роли генов антиоксидантной системы в этиопатогенезе ПЭГ, причем нередко они носят противоречивый характер и имеют популяционную гетерогенность [20, 21].

Цель настоящего исследования — изучить ассоциацию полиморфизма некоторых генов ферментов антиоксидантной защиты с развитием ПЭГ.

Методы

Материалом для исследования послужила популяционная выборка неродственных индивидов жителей Центрального района России. Всего было обследовано 224 пациента с ПЭГ и 152 офтальмологически здоровых лица, составивших контрольную группу. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, периметрию, тонометрию, тонографию, пахиметрию, гониоскопию. Наличие псевдоэксфолиативного процесса устанавливалось по результатам биомикроскопического исследования при обнаружении псевдоэксфолиативных отложений по краю зрачка или на передней капсуле хрусталика в условиях обязательного медикаментозного мидриаза. Из исследования исключали пациентов с псевдофакией и сопутствующей глазной патологией, затруднявшей диагностику ПЭГ. Средний возраст больных основной группы составил $64,3 \pm 7,8$ года, группы сравнения — $67,6 \pm 8,2$ года. У всех пациентов проводили забор венозной крови. Выделение геномной ДНК осуществляли из размороженной венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции.

Пациентам проводили генотипирование 3 полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной системы (АОС) — глутатион-S-трансферазы P1 I105V (GSTP1), глутатионпероксидазы 4 типа T718C (GPX4) и НАДФ(Н) хиноноксидоредуктазы Pro187Ser (NQO1) методами полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа по методикам, опубликованным в литературе. Контроль качества генотипирования проверяли на 30 случайно отобранных образцах ДНК. Сопоставление результатов проверки качества генотипирования полностью соответствовало первоначальному данным.

В работе с пациентами соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000).

Для оценки соответствия распределения частот генотипов исследуемых полиморфизмов генов АОС ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга и для сравнения распределения генотипов и частот аллелей в выборках больных ПЭГ

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфизмов генов GSTP1, GPX4 и NQO1 среди пациентов с ПЭГ и в контрольной группе

Исследуемые группы	Генотип, n (%)		
	Ile105Ile	Ile105Val	Val105Val
Ген GSTP1			
ПЭГ	93 (41,5)	93 (41,5)	38 (17,0)
Контрольная группа	80 (52,6)	66 (43,4)	6 (3,9)
χ^2 (p)	4,50 (0,03)	0,13 (0,71)	14,85 (<0,001)
Ген GPX4	ТТ	ТС	СС
ПЭГ	31 (13,8)	110 (49,1)	83 (37,1)
Контрольная группа	33 (21,7)	71 (46,7)	48 (31,6)
χ^2 (p)	3,97 (0,05)	0,21 (0,65)	1,20 (0,27)
Ген NQO1	PP	PS	SS
ПЭГ	141 (62,9)	66 (29,5)	17 (7,6)
Контрольная группа	100 (65,8)	45 (29,6)	7 (4,6)
χ^2 (p)	0,32 (0,57)	0,00 (0,98)	1,35 (0,25)

впрочем, не достигая заданного уровня достоверности различий ($p=0,05$). Частота генотипа Val105Val гена GSTP1 была более чем в 4 раза выше в группе больных ПЭГ, чем в контроле ($p<0,001$). Генотип Val105Val ассоциировался с повышенным риском развития ПЭГ (OR = 1,57, 95%CI 1,03-2,37).

Генетические факторы нередко определяют клинические характеристики заболевания, в связи с чем представляется важным провести стратифицированный анализ ассоциации полиморфизмов изучаемых генов со сроками манифестации заболевания. Средний возраст установления диагноза глаукомы в обследованной нами выборке составил $62,9 \pm 8,3$ года (минимальный — 40 лет, максимальный — 86 лет). Возраст 60 лет был принят нами как пограничный для разделения больных ПЭГ на группы с ранним (40-59 лет, 71 пациент) и поздним (60 лет и старше, 153 пациента) манифестом. Сравнительный анализ позволил выявить ряд закономерностей. Так, генотип СС гена GPX4 оказался ассоциирован с риском развития ПЭГ с «ранним» возрастом манифеста ($\chi^2=4,65$, $p=0,03$; OR=1,88, 95%CI 1,06-3,36). Упомянутый ранее генотип Val105Val гена GSTP1 оказался фактором риска в обеих группах ($\chi^2=5,88$, $p=0,02$; OR=3,53, 95% CI 1,21-10,35 для «раннего» начала заболевания и $\chi^2=15,46$, $p<0,0001$; OR=5,69, 95% CI 2,29-14,15 —

для «позднего»), причем во второй группе данный гомозиготный вариант встречался почти в 5 раз чаще, чем в контрольной. У этой же категории пациентов генотип Ile105Ile оказался фактором «антириска» ПЭГ ($\chi^2=5,00$, $p=0,03$; OR=1,68, 95% CI 1,06-2,64). Не удалось выявить корреляций между клиническими особенностями заболевания и полиморфизмами гена NQO1.

Обсуждение

В последние годы активно разрабатываются фундаментальные аспекты широко распространенной ПЭГ, которая традиционно рассматривается как разновидность открытоугольной и развивается на фоне псевдоэксфолиативного синдрома. Анализ имеющихся литературных данных позволяет выделить несколько групп кандидатных генов, продукты экспрессии которых могут иметь непосредственное отношение к развитию ПЭГ. Исходя из современных представлений о патофизиологических и гистоморфологических механизмах развития псевдоэксфолиативного процесса, к числу генов-кандидатов правомерно отнести гены ферментов антиоксидантной защиты, нарушения структуры и функционирования которых могут вносить вклад в развитие данного заболевания.

Выбор генов для данного исследования обусловлен их ролью в функционировании антиоксидантной системы. НАД(Ф) Н-хиноноксидоредуктаза 1 (NQO1) — цитозольный фермент, предотвращающий образование свободных радикалов семихинона и активных кислородных молекул, защищая таким образом клетку от окислительного стресса [22]. У гомозиготных носителей аллельного варианта 187S не определяется активность NQO1 вследствие усиленной дегградации фермента, у гетерозигот имеет место существенное снижение его активности. Анализируя результат данного исследования, можно предположить, что исследуемый нами полиморфизм P187S гена NQO1 не оказывает существенного влияния на риск развития ПЭГ в исследуемой популяции. Однако необходимо продолжить изучение вовлеченности данного гена в формирование предрасположенности к заболеванию по причине наличия выраженных межпопуляционных различий в спектре полиморфных аллелей гена NQO1.

Одной из наиболее изученных групп ферментов и кодирующих их генов, имеющих отношение к АОС, является семейство глутатион-S-трансфераз, осуществляющих конъюгацию сульфгидрильной группы глутатиона с ксенобиотиками или их метаболитами, образовавшимися в первой фазе биотрансформации. Данная реакция играет ведущую роль в защите клеток от свободных радикалов. Наиболее частым объектом для молекулярно-генетических исследований являются классы GSTM1 и GSTT1. Показана взаимосвязь полиморфизма

генов GSTM1 и GSTT1 с первичной открытоугольной глаукомой, сенильной катарактой, экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации [23-29]. Однако в литературе представлены единичные исследования о вовлеченности генов GST в этиопатогенез ПЭС [30]. Ранее нами была показана связь делеционных полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 с риском развития ПЭС. Присутствие делеционного генотипа хотя бы одного из указанных генов может рассматриваться как фактор риска возникновения заболевания, а сочетание плюс-генотипов, напротив, как фактор устойчивости к нему [31]. В настоящем исследовании изучался еще один представитель данного семейства — ген GSTP1 кодирует аминокислотную последовательность фермента пи-1 глутатион-S-трансферазы, которая содержится в эритроцитах и участвует в метаболизме ксенобиотиков посредством присоединения глутатиона к субстратам. Полиморфизм гена GSTP1 может вызывать снижение его активности и, следовательно, увеличение накопления в организме токсичных веществ. В ходе работы была установлена ассоциация мутантного аллеля Val105 гена GSTP1, а также генотипа Val105Val с повышенным риском развития ПЭГ, что в очередной раз подтверждает важнейшую роль данного класса генов в этиопатогенезе изучаемого заболевания.

Одну из главных ролей в нейтрализации активных кислородных радикалов играет фермент глутатионпероксидаза. Существует несколько изоферментов, которые кодируются разными генами. Изоферменты отличаются по локализации в клетке и субстратной специфичности. Глутатионпероксидаза 4 (GPx4) имеет большое значение в метаболизме пероксидов липидов. Предметом нашего исследования стал наиболее изученный полиморфный вариант гена GPX4, который сопровождается экспрессией фермента глутатионпероксидазы с пониженной активностью. Выявлено, что генотип CC ассоциирован с риском развития ПЭГ, причем, возможно, играет модифицирующую роль, определяя ранний (40-59 лет) возраст манифестации заболевания.

Заключение

Впервые в популяции Центрального региона России выявлены генетические маркеры развития ПЭГ, которыми являются полиморфные варианты генов GSTP1 и GPX4. Таким образом, показано, что наличие определенных генотипов по полиморфным локусам генов антиоксидантной защиты может оказывать влияние на предрасположенность к ПЭГ. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего изучения роли генов ферментов АОС в этиопатогенезе псевдоэксфолиативного процесса и могут быть использованы при формировании «групп риска» по данной нозологической форме в офтальмологической практике.

Литература/References

1. Konstas A.G., Hollo G., Astakhov Y.S., Teus M.A. et al. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch ophthalmol* 2004; 122(1):29-33. doi:10.1001/archophth.122.1.29.
2. Konstas A.G., Stewart W.C., Stroman G.A., Sine C.S. Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg lasers* 1997; 28(2):111-117.
3. Ritch R., Schlotzer-Schrehard U., Konstas A.G. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retinal Eye Res* 2003; 22(3):253-275.
4. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в России и странах СНГ. *Офтальмология* 2013; 10(4):11-15. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in Russia and in CIS. *Ophthalmology* 2013; 10(4):11-15. (In Russ.)].
5. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. *Офтальмология* 2013; 10(3):5-8. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in the world. *Ophthalmology* 2013; 10(3):5-8. (In Russ.)].
6. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Жилина Н.М., Захарова А.В., Власенко А.Е. Заболеваемость первичной глаукомой, ее гендерные особенности среди жителей крупного промышленного города Сибири. *Офтальмология* 2014; 11(4):59-66. [Onischenko A.L., Kolbasko A.V., Zhilina N.M., Zacharova A.V., Vlasenko A.E. Primary glaucoma morbidity and its gender-specific aspects amongst the population of Siberian industrial town. *Ophthalmology* 2014; 11(4):59-66. (In Russ.)].
7. Петров С.Ю. Целевой уровень внутриглазного давления в оценке гипотензивной эффективности антиглаукомных операций. *Офтальмология* 2014; 11(4):4-9. [Petrov S.Yu. Target IOP as a measure of glaucoma surgery efficacy. *Ophthalmology* 2014; 11(4):4-9. (In Russ.)].
8. Петров С.Ю. Анатомия глаза и его придаточного аппарата. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003; 152 с. [Petrov S.Yu. Anatomy of the eye and adnexa. Moscow, GEOTAR-MED, 2003; 152 p.].
9. Баранов В.И., Брежнев А.Ю. Псевдоэксфолиативный синдром в Центральной России: клинико-эпидемиологическое исследование. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 5(1):22-24. [Baranov V.I., Brezhnev A.Yu. Pseudoexfoliation syndrome in Central Russia: a clinical and epidemiological study. *Russian Ophthalmological Journal* 2012; 5(1):22-24. (In Russ.)].
10. Курышева Н.И., Брежнев А.Ю., Капкова С.Г. Распространенность псевдоэксфолиативной глаукомы в Центральном и Центрально-Черноземном регионах России. *Глаукома* 2008 (3):11-15. [Kuryшева N.I., Brezhnev A.Yu., Kapkova S.G. The prevalence of pseudoexfoliative glaucoma in the Central and Central-Chernozem regions of Russia. *Glaucoma* 2008 (3):11-15. (In Russ.)].
11. Chen H., Chen L.J., Zhang M., Gong W. et al. Ethnicity-based subgroup meta-analysis of the association of LOXL1 polymorphisms with glaucoma. *Molecular vis* 2010; 16:167-177.
12. Ghanem A.A., Arafa L.F., El-Baz A. Connective tissue growth factor and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 in patients with exfoliative glaucoma. *Curr Eye Res* 2011; 36(6):540-545. doi:10.3109/02713683.2011.565541.

13. Schlotzer-Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma--new insights from LOXL1 gene associations. *Exper Eye Res* 2009; 88(4):776-785. doi:10.1016/j.exer.2008.08.012.
14. Thorleifsson G., Magnusson K.P., Sulem P., Walters G.B. et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007; 317(5843):1397-1400. doi:10.1126/science.1146554.
15. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю. Неперфоорирующая хирургия глауком. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2005; 5(1):5-13. [Shmireva V.F., Petrov S.Yu. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Cataract Refract Surg* 2005; 5(1):5-13. (In Russ.)].
16. Ferreira S.M., Lerner S.F., Brunzini R., Evelson P.A., Llesuy S.F. Antioxidant status in the aqueous humour of patients with glaucoma associated with exfoliation syndrome. *Eye* 2009; 23(8):1691-1697. doi:10.1038/eye.2008.352.
17. Koliakos G.G., Konstas A.G., Schlotzer-Schrehardt U., Bufidis T., Georgiadis N., Ringvold A. Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(6):879-883.
18. Koliakos G.G., Konstas A.G., Schlotzer-Schrehardt U., Hollo G. et al. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Brit J Ophthalmol* 2003; 87(3):353-356.
19. Schlotzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(5):921-937. doi:10.1016/j.ajo.2006.01.047.
20. Khan M.I., Micheal S., Akhtar F., Ahmed W. et al. The association of glutathione S-transferase GSTT1 and GSTM1 gene polymorphism with pseudoexfoliative glaucoma in a Pakistani population. *Molecular Vis* 2010; 16:2146-2152.
21. Unal M., Guven M., Devranoglu K., Ozaydin A. et al. Glutathione S transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are related to the risk of primary open-angle glaucoma: a study in a Turkish population. *Brit J Ophthalmol* 2007; 91(4):527-530. doi:10.1136/bjo.2006.102418.
22. Siegel D., Gustafson D.L., Dehn D.L., Han J.Y. et al. NAD(P) H:quinone oxidoreductase 1: role as a superoxide scavenger. *Molecular Pharmacol* 2004; 65(5):1238-1247. doi:10.1124/mol.65.5.1238.
23. Abu-Amero K.K., Morales J., Mohamed G.H., Osman M.N., Bosley T.M. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in Arab glaucoma patients. *Molecular Vis* 2008; 14:425-430.
24. Oz O., Aras Ates N., Tamer L., Yildirim O., Adiguzel U. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 gene polymorphism in exudative age-related macular degeneration: a preliminary report. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16(1):105-110.
25. Saadat M., Farvardin-Jahromi M. Occupational sunlight exposure, polymorphism of glutathione S-transferase M1, and senile cataract risk. *Occupational and environmental medicine* 2006; 63(7):503-504. doi:10.1136/oem.2005.022343.
26. Avetisov S.E., Novikov I.A., Bubnova I.A., Antonov A.A., Siplivyi V.I. Determination of corneal elasticity coefficient using the ORA database. *J Refract Surg* 2010; 26(7):520-524.
27. Аветисов С.Э., Липатов Д.В., Федоров А.А. Морфологические изменения при несостоятельности связочного аппарата хрусталика. *Вестник офтальмологии* 2002; 118(4):22-23. [Avetisov S.E., Lipatov D.V., Fedorov A.A. Morphological changes in failure of the lenticular ligamentous-capsular system. *Vestn Oftalmol* 2002; 118(4):22-23. (In Russ.)].
28. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н., Аветисов С.Э., Сидоренко Е.И., Сдобникова С.В., Асташева И.Б., Кафарская К.О. Принципы профилактики, диагностики и лечения ретинопатии недоношенных детей. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2003; 2(4):43-48. [Avetisov S.E., Degtjarev D.N., Bajbarina E.N., Avetisov S.Je., Sidorenko E.I., Sdobnikova S.V., Astasheva I.B., Kafarskaja K.O. The principles of prevention, diagnostics and treatment of retinopathy of prematurity. *Questions on Obstetrics, Gynecology and Perinatology* 2003; 2(4):43-48. (In Russ.)].
29. Аветисов С.Э., Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Кравчук Е.А. Влияние вазоактивных препаратов на зрительные функции и глазной кровотоков у больных с ранними проявлениями возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии* 2007; 123(3):26-28. [Avetisov S.E., Kiseleva T.N., Lagutina Yu.M., Kravchuk Ye.A. Effect of vasoactive agents on visual functions and ocular blood flow in patients with early manifestations of age-related macular degeneration. *Vestn Oftalmol* 2007; 123(3):26-28. (In Russ.)].
30. Yilmaz A., Tamer L., Ates N.A., Yildirim O., Yildirim H., Atik U. Is GST gene polymorphism a risk factor in developing exfoliation syndrome? *Curr Eye Res* 2005; 30(7):575-581. doi:10.1080/02713680590968123.
31. Брежнев А.Ю., Иванов В.П., Баранов В.И., Васильева О.В., Полоников А.В. Связь полиморфизма генов глутатион S-трансфераз M1 и T1 с развитием псевдоэксфолиативного синдрома. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2012; 1:57-60. [Brezhnev A.Yu., Ivanov V.P., Baranov V.I., Vasilyeva O.V., Polonikov A.V. The association of polymorphism of glutathione S-transferase GSTT1 and GSTM1 genes with pseudoexfoliation syndrome. *Kurskiy scientificall-practical herald «Persons and his health»*. 2012; 1:57-60. (In Russ.)].

Поступила 02.10.2014