

Пономарева М.Н., Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Лебедев И.А.,  
Кручинин Е.В., Алекина В.Н., Аутлев К.М., Климов Е.С., Алекберов Р.И., Козлов М.В.,  
Мокин Е.А., Тяпкин А.В., Соловьева Е.Н., Юшина К.А.

DOI 10.25694/URMJ.2019.09.11

## Генетические маркеры сосудистой патологии зрительного нерва

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Ponomareva M.N., Klyashev S.M., Klyashev Yu.M., Lebedev I.A., Alekina V.N., Autlev K.M.,  
Kruchinin E.V., Klimov E.S., Alekberov R.I., Kozlov, M.V, Mokin, E.A., Tyapkin A. V.,  
Solovieva E. N., Yushina K. A.

### Genetic markers of vascular pathology of the visual nerve

#### Резюме

c-fms у пожилых больных с ИБС, АГ и хронической мозговой недостаточностью. Материалы и методы. Проведено генотипирование у 200 пожилых больных с помощью аллель специфической ПЦР, по локусам del-425 и 3'-UTR гена c-fms в образцах ДНК, выделенных стандартным методом. В зависимости от наличия либо отсутствия сосудистой патологии зрительного нерва больные распределены на две группы. Результаты. Установлены генетические маркеры предрасположенности к сосудистой патологии зрительного нерва по полиморфизмам del-425 и 3'-UTR гена c-fms, взаимосвязь их с антропопопуляционным фактором. Заключение. Реализация генетической предрасположенности к патологии зрительного нерва наступает при наличии у больного ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии с проявлениями хронической сосудистой церебральной недостаточностью.

**Ключевые слова:** сосудистая патология зрительного нерва, пожилой возраст, генетические маркеры

#### Summary

Purpose. Perform genotyping on two polymorphisms: del-425 and 3'-UTR of the c-fms gene in elderly patients with coronary artery disease, hypertension and chronic cerebral insufficiency. Materials and methods. Genotyping was performed in 200 elderly patients using the allele of specific PCR at the del-425 and 3'-UTR loci of the c-fms gene in DNA samples isolated by the standard method. Depending on the presence or absence of vascular pathology of the optic nerve, patients are divided into two groups. Results. Genetic markers of predisposition to the vascular pathology of the optic nerve were determined according to del-425 and 3'-UTR polymorphisms of the c-fms gene, their relationship with the anthropopulation factor. Conclusion. Genetic predisposition to the pathology of the optic nerve occurs when the patient has coronary heart disease, arterial hypertension with manifestations of chronic vascular cerebral insufficiency.

**Key words:** vascular pathology of the optic nerve, advanced age, genetic markers

#### Введение

Характерные для нашего времени демографические сдвиги в сторону постарения населения, высокая частота развития в пожилом возрасте сосудистых поражений зрительного нерва, факторами риска развития которых являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), с проявлениями хронической сосудистой мозговой недостаточности (ХСМН) сделали изучение генетических механизмов развития глазного ишемического синдрома одной из важнейших медицинских и социальных проблем [5,6]. Атеросклеротические поражения сосудов занимают первостепенное место среди патогенетических механизмов ИБС, АГ и ХСМН [5]. Успехи в области молекулярной технологии привели

к идентификации многих генов [1,2], в том числе ответственных за наследственные болезни в офтальмологии [9]. Эти открытия способствуют пониманию патогенеза более распространенных офтальмологических проявлений, имеющих генетический компонент: открытоугольной глаукомы (ОУГ) [1,4,5,8], возрастной макулярной дегенерации [13], пигментных ретинопатий [18], ретинобластомы [17], наследственных невропатий ЗН [10,20], тромбоза вен сетчатки [19], нейроофтальмологии [16]. В литературе встречаются работы посвященные обзору генетических факторов заболеваний глаз [12, 15, 21]. Ген рецептора макрофаг-колонестимулирующего фактора c-fms характеризуется разносторонним плейотропным влиянием на важнейшие физиологические и патологиче-

ские функции в организме человека [7, 14]. В результате молекулярно-генетических исследований установлена информативность 3'-UTR и делеционного полиморфизма гена *c-fms* для оценки влияния неблагоприятных факторов среды на генетическое разнообразие в генофондах популяций человека. Изучены ассоциации генотипов и аллелей данных полиморфизмов гена *c-fms* с некоторыми заболеваниями, в патогенезе которых важную роль играют макрофаги (клинически выраженные формы атеросклероза, бактериальные и вирусные инфекции) [9]. Экспрессия *C-fms* имеет отношение к трансформации стенки сосудов в процессе атеросклероза, поскольку ассоциирована с процессом превращения макрофагов в пенные клетки в медиальном слое сосудов [7,9]. Ассоциативные связи сосудистой патологии зрительного нерва осуществляются на основе взаимодействия *C-fms* с различными белками и генами человека, так как он является белком, участвующим в пролиферации клеток и формировании многоклеточных структур. Изучение литературных данных по ассоциации генов с заболеваниями позволило выдвинуть гипотезу, что ген *C-fms* является потенциальными генами-кандидатами развития сосудистой патологии зрительного нерва, обусловленного атеросклеротическим процессом у лиц пожилого возраста.

**Цель.** Провести генотипирование по двум полиморфизмам: *del-425* и 3'-UTR гена *c-fms* у пожилых больных с ИБС, АГ и хронической мозговой недостаточностью.

## Материалы и методы

Генотипирование по полиморфизмам *del-425* и 3'-UTR гена *c-fms* проведено у 200 больных пожилого возраста (средний возраст 68,7 ± 5,3 года), среди которых было 119 мужчин и 81 женщина, страдающих ИБС, АГ (выявленной кардиологическим исследованием) с проявлениями хронической сосудистой церебральной недостаточности. Больные были распределены на две группы в зависимости от наличия сосудистой патологии зрительного нерва. В 1 группе у 102 пациентов была сосудистая патология зрительного нерва, из них 50(49,0%) мужчин, 52(51,0%) женщин, средний возраст 69,4±5,2 года. Во 2 группе у 98 пациентов сосудистая патология зрительного нерва не выявлена, из них 69(70,4%) мужчин, 29(29,6%) женщин, средний возраст 68,6±5,6 года. Проведено клиническое, офтальмологическое исследование (определение остроты зрения в стандартных условиях освещенности, поля зрения стандартной кинетической периметрией и статической периметрией, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза, тонометрия по Маклакову), лабораторное, функциональное, ультразвуковое обследование больных. Для генетического исследования у больных осуществлен забор крови с последующим аллель специфическим ПЦР по локусам *del-425* и 3'-UTR гена *c-fms* в образцах ДНК, выделенных стандартным методом фенолхлороформной экстракции. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета прикладных программ фирмы SPSS Inc., версия 11.5 и «STATISTICA for Windows», версия 6,0. Для оценки взаимосвязи между особенностями

распределения генотипов и аллелей (по локусам *del-425* и 3'-UTR гена *c-fms*) и сосудистой патологией зрительного нерва рассчитывали следующие показатели: частоту встречаемости генотипов и аллелей у больных; достоверность различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей рассчитывали с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Yates на непрерывность выборки; для определения силы ассоциации между генотипом и болезнью рассчитывали показатель относительного риска развития RR по формуле Haldane – Woolf; вычисляли атрибутивный риск или этиологическую фракцию EF [3].

## Результаты и обсуждение

Наиболее распространенной сердечно-сосудистой сопутствующей патологией у пациентов была АГ, которая встречалась на 20,8% чаще больных 1 группы (табл.1). Анализ структуры АГ показал, что в 1 группе была чаще выявлена АГ II стадии на 5,5% и АГ III стадии практически на 30,0% по сравнению с больными 2 группы. У пациентов 2 группы на 11,6% была чаще диагностирована АГ I стадии.

ИБС на 23,5% чаще встречалась у больных 1 группы, и на 18,6% постинфарктный кардиосклероз. У 66(64,7%) больных 1 группы и 20(20,4%) больных 2 группы имели сочетание АГ и ИБС. При изучении частоты распределения генотипов и аллелей по полиморфизмам *del-425* и 3'-UTR гена *c-fms* в двух группах больных не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости генотипов 11, 12, 22 и аллелей 1 и 2 у больных. Генотип 11 преобладал в обеих группах больных (соответственно 76,5%, 84,0%), далее следовал генотип 12 (соответственно 22,5%, 15,0%) и наиболее редко встречался генотип 22 (соответственно 2,0%, 1,0%). Преобладала 1 аллель относительно 2 аллели (соответственно 86,5%-91,0% и 13,5%-9,0%). В 1 группе отмечалась тенденция к увеличению частоты гетерозиготного генотипа 12 относительно 2 группы. Проанализировано влияние полового фактора на частоту генотипов и аллелей по полиморфизму *del-425* гена *c-fms* в исследуемых группах. Установлено, что у пожилых женщин с сосудистой патологией достоверно чаще встречается гетерозиготный генотип 12, чем у женщин без данной патологии (соответственно 28,8; 10,4%;  $p < 0,05$ ), у мужчин 1 группы (соответственно: 28,8; 14,0%;  $p < 0,05$ ). Для определения силы ассоциации генотипа 12 полиморфизма *del-425* гена *c-fms* с сосудистой патологией у пожилых женщин рассчитаны показатели RR и EF (условные единицы).

Анализ данных показателей позволяет предположить, что ассоциация генотипа 12 полиморфизма *del-425* гена *c-fms* с сосудистой патологией зрительного нерва усиливается в два раза у пожилых женщин при наличии у них сочетания ИБС, АГ и проявлениями хронической сосудистой церебральной недостаточности (RR: 3,5; 1,7), так же почти в два раза повышается этиологическая фракция (EF: 10,7; 6,2). Следовательно, генотип 12 полиморфизма *del-425* гена *c-fms* является потенциальным маркером ишемической нейрооптикопатии у пожилых женщин при условии наличия у них сочетания ИБС, АГ и проявле-

Таблица 1. Частота сопутствующей сердечно - сосудистой патологии в исследуемых группах

Сердечно-сосудистые заболевания	1 группа n=102(100%)	2 группа n=98(100%)
ИБС всего	77(75,5%)	51(52,0%)
ИБС напряжения I-II ф.к.	35 (34,3%)	18 (18,4%)
Постинфарктный кардиосклероз	23 (22,6%)	4 (4,0%)
Нарушение сердечного ритма	19(18,6%)	29(29,6%)
АГ всего	91 (89,2%)	67 (68,4%)
АГ I - степени	11 (10,8%)	22 (22,4%)
АГ II - степени	39 (38,2%)	32 (32,7%)
АГ III - степени	41 (40,2%)	13(13,3%)

ниями хронической сосудистой церебральной недостаточности, при отсутствии этой «триады» риск развития ишемической нейрооптикопатии уменьшается в два раза. Результаты генотипирования по полиморфизму 3'-UTR гена *c-fms* показали, что в группах больных преобладает частота генотипа 11 (63,7%, 67,4%) и аллель 1 (79,8%, 78,0%), реже встречаются генотипы 12 (31,4%, 22,4%) и генотипа 22 (4,9%, 10,2%) и аллель 2 (20,2%, 22,0%). Достоверных различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей в исследуемых группах не установлено. Изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма 3'-UTR гена *c-fms* в обследуемых группах в зависимости от пола позволило предположить вероятную ассоциацию генотипа 12 при сосудистой патологии зрительного нерва у пожилых мужчин. У мужчин 1 группы данный генотип обнаруживался достоверно чаще, чем у мужчин 2 группы (соответственно 38,0; 21,8%;  $p < 0,05$ ), у женщин 1 и 2 группы (соответственно 28,0; 25,0%;  $p < 0,05$ ). Для выявления силы ассоциации генотипа 12 с сосудистой патологией зрительного нерва у больных мужчин, рассчитаны показатели RR и EF. Показатель RR у мужчин 1 группы был в два раза выше (2,1), чем у мужчин 2 группы (1,1). Показатель EF был так же более значительным у пожилых мужчин 1 группы (10,5) относительно больных мужчин 2 группы (4,5). Полученные данные генотипирования по двум полиморфизмам *del-425* и 3'-UTR гена *c-fms* подтвердили выдвинутую гипотезу о возможном определенном вкладе формирования наследственной предрасположенности к развитию сосудистой патологии зрительного нерва у пожилых лиц отдельных генотипов в зависимости от пола и взаимосвязь сосудистого поражения зрительного нерва с наиболее частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями: ИБС, АГ при условии наличия проявлений хронической сосудистой церебральной недостаточностью. В качестве потенциальных генетических маркеров предрасположенности к сосудистой патологии зрительного нерва у лиц пожилого возраста, в зависимости от пола, установлены: генотип 12 полиморфизмов *del-425* у лиц женского пола и 3'-UTR гена *c-fms* у лиц мужского пола. Выявленную особенность ассоциации сосудистой патологии зрительного нерва с генотипом 12 разных полиморфизмов *del-425* и 3'-UTR гена *c-fms* в зависимости от пола и появление риска развития сосудистого поражения зрительного нерва при наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваниях (ИБС, АГ) можно объяснить существующим неравновесным сцеплением гена *c-fms* с генами контролирующими пол и развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

## Заключение

1. Генетическими маркерами предрасположенности к развитию сосудистой патологии зрительного нерва у пожилых людей являются гетерозиготные генотипы 12 двух полиморфизмов *del-425* и 3'-UTR гена *c-fms*. 2. На взаимосвязь сосудистой патологии зрительного нерва с генетическими маркерами влияет половой фактор. Предрасположенность к сосудистой патологии зрительного нерва у мужчин ассоциируется с гетерозиготным генотипом 12 полиморфизма 3'-UTR гена *c-fms*, у женщин – с гетерозиготным генотипом 12 делеционного полиморфизма *del-425* того же гена. 3. Реализация генетической предрасположенности к возникновению сосудистой патологии зрительного нерва осуществляется при условии развития триады сочетания ИБС, АГ и хронической сосудистой церебральной недостаточности. ■

*Понамарева Мария Николаевна д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии Института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Кляшев Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Кляшева Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Алексина Виктория Николаевна – врач-офтальмолог офтальмологического отделения детского стационара ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. Климов Е. С. Аутилев Казбек Междидович, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИИПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Климов Евгений Сергеевич, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Кручинин Евгений Викторович, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Алекберов Ровшан Ибни оглы, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Козлов Максим Владиславович, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тю-*

мень. **Мокин Егор Алексеевич**, студент 6 курса лечебно-го факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Юшина Ксения Александровна**, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Тяпки Александр Владимирович**, студент 6 курса лечебно-

факультет ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Соловьёва Екатерина Николаевна**, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Адрес для переписки — 625023, Россия, г. Тюмень ул. Одесская д.54

## Литература:

1. Астахов Ю.С. Мутации и полиморфизмы генов миоплина и оптиневрина: значение для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы. //Ю.С. Астахов, В.Б. Васильев, В.В. Рахманов // Клиническая офтальмология. 2005. Т. 6. № 2. С. 48–51
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М: ГЭОТАР-Медиа. 2006. С.480.
3. Бондаренко А.Л. HLA и болезни. Киров. 1999. С. 44–46.
4. Валгарева Е.А. Роль меланоцитов сосудистой оболочки глаза в патогенезе глаукомы // Вестник Оренбургского государственного университета. 2007. № 78. С. 55–57
5. Иванова М.В. Генетическая диагностика глаукомы в России. // М.В. Иванова, Э.Н. Эскина // Российский офтальмологический журнал. 2014. Т. 7. № 1. С. 79–84
6. Калипина В.Л., Бреднева А.И., Криночкина И.Р. Клинические случаи атипичных форм инфаркта миокарда. // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18. № 2 (90). С. 95–98.
7. Кузнецова, Т.Н. Генетическая информативность 3'-UTR (ТС→СА)- и del 425- полиморфизмов гена c-fms человека: Дис...канд. биол. наук: 03.00.15: Новосибирск, 2004 138 с.
8. Молекулярно-генетический анализ и его значение в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. / Бикбов М.М., Суркова В.К., Калентьева А.З. и др. // Российский офтальмологический журнал. 2010. Т. 3. № 1. С. 4–7
9. Полиморфизм генов ГЕНОВ c-fms, ITGB3, CCR2 И DBH в популяциях староверов Тюмени и Русских Новосибирска. / М. А. Губина, В. Н. Бабенко, Д. Е. Иваношук, А. К. Шуряева, О. О. Латышева, И. Г. Соловьева, М. Н. Пономарева, Н. А. Коновалова, В. Н. Максимов, М. И. Воевода. // Молекулярная биология. Там 50. № 2. 2016 С. 246-254
10. A novel mutation of the OPA1 gene responsible for isolated autosomal dominant optic atrophy in two brothers / R. Macarez [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 30, No 2. – P. 161-164.
11. Boring L., Gosling J., Cleary M., Charo. // Nature. 1998. V. 394. P. 894-897.
12. Carelli, V. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies / V. Carelli, F. N. Ross-Cisneros, A. A. Sadun // Prog. Retin. Eye Res. – 2004. – Vol. 23, No 1. – P. 53-89.
13. Della, N. G. The revolution in molecular genetics and its impact on ophthalmology / N. G. Della // Aust. N. Z. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 24, No 2. – P. 85-95.
14. Effect of all-trans-retinoic acid on c-fms proto-oncogene (colony-stimulating factor 1 (M-CSF) receptor) expression and M-CSF-induced invasion and anchorage-independent growth of human breast carcinoma cells / E. Sapi [et al.] // Cancer Res. - 1999. - Vol. 59, No 21. - P. 5578-5585.
15. Egan, R. A. Survey of genetic neuro-ophthalmic disorders / R. A. Egan, J. B. Kerrison // Ophthalmol. Clin. North. Am. – 2003. – Vol. 16, No 4. – P. 595-605.
16. Kerrison, J. B. Neuro-ophthalmic genetics / J. B. Kerrison, I. H. Maumenee // Curr. Opin. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 8, No 6. – P. 35-40.
17. Molecular diagnostics of genetic eye diseases / B. J. Fan [et al.] // Clin. Biochem. – 2006. – Vol. 39, No 3. – P. 231-239.
18. Molecular genetics of pigmentary retinopathies : identification of mutations in CHM, RDS, RHO, RPE65, USH2A and XLR51 genes / C. P. Hamel [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 23, No 10. – P. 985-995.
19. MTHFR C677T mutation, factor II G20210A mutation and factor V Leiden as risks factor for youth retinal vein occlusion / F. Cruciani [et al.] // Clin. Ter. – 2003. – Vol. 154, No 5. – P. 299-303.
20. Newman, N. J. Hereditary optic neuropathies / N. J. Newman, V. Bioussé // Eye. – 2004. – Vol. 18, No 11. – P. 1144-1160.
21. Thermolabile MTHFR genotype and retinal vascular occlusive disease / M. Cahill [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 85, No 1. – P. 88-90.