УДК 617.7-007.681:572.9

А.И. Белоусова, Ю. А. Витковский

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Проблема глаукомы в настоящее время остается наиболее актуальной в современной офтальмологии. До настоящего времени в литературе приводились данные H.Quigley, согласно которым число больных глаукомой на земном шаре составляет 66,8 млн., из них слепых на оба глаза - 6,7 млн. (Quigley H.et al., 1996). Вместе с тем, по последним данным, эти цифры значительно выросли и составляют соответственно 105 млн. и 9,1 млн. (Goldberg I., Weinreb R., 2000). Распространенность и медико-социальная значимость этого заболевания крайне велика. Выявление особенностей глаукомы в зависимости от этнической и расовой принадлежности является одной из приоритетных задач современной офтальмологии.

В Европе первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) встречается приблизительно в десять раза чаще, чем закрытоугольная глаукома (ЗУГ), и составляет 6,9 млн. и 0,6 млн., соответственно. В Африке соотношение открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и закрытоугольной (ЗУГ) - 7,0 и 0,05 млн. (Kosoko O. et al., 1998). В Индии эти цифры одинаковы: в среднем по 5,6 млн. больных приходится на каждую из указанных форм. В Китае эта пропорция составляет 7,4 млн. и 22,3 млн. (Fingert J.H. et al., 1999). Среди населения Японии превалирует глаукома нормального давления (Iwase A. et al., 2004). В целом, в мире количество больных закрытоугольной и открытоугольной глаукомой приблизительно одинаково.

Глаукома представляет собой группу генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся развитием прогрессирующей оптической нейропатии, гибелью клеток ретинальных ганглиев и возникновением типичных дефектов полей зрения. Большинство типов глаукомы - мультифакторные заболевания, в основе которых лежит взаимодействие различных генов и факторов окружающей среды (Richard T. L., 2005). Все гены, отвечающие за развитие данной патологии, можно разделить на две большие группы: контролирующие уровень внутриглазного давления и отвечающие за выживаемость клеток ретинальных ганглиев. Вместе с тем, исследование, проведенное M. Leonieke, демонстрирует генетическую детерменированность толщины слоя ретинальных нервных волокон и параметров диска зрительного нерва (Leonieke M. et al, 2007).

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной формой среди представителей европеоидной и негроидной рас. Частота встречаемости ПОУГ среди населения составляет 1,5-2,0% (Туйчибаева Д.М. с соавт., 2004). Среди пробандов первой степени родства ПОУГ наблюдается в 10-15% случаев (Turacli M.E. et al., 1992). По данным различных источников, для ПОУГ характерен как аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный, моногенетический (включающий один ген) тип наследования, так и полигенный тип. Аутосомно-доминантный тип наследования более характерен для врожденной глаукомы (Gencik A., 1989).

Все гены, ассоциированные с ПОУГ, имеют приставку GLC1 и различные окончания, указывающие на временное пребывание гена в том виде, когда он индентифицируется. До настоящего времени, 14 генетических локусов для ПОУГ были определены и три "причинных" гена идентифицированы: ген миоцилина (MYOC), ген оптиневрина (OPTN) и WD (WDR36). Мутации в этих генах ответственны за развитие от 2% до 20% случаев данного заболевания, а их носители имеют риск развития ПОУГ в течение жизни, варьирующий от 60 до 100% (Leung Y.F. et al., 2003). Кодируемые этими локусами белки миоцилин и оптиневрин важны для нормального развития и функционирования глаза, однако их роль в патогенезе глаукомы не вполне ясна.

Ген GLC1A локализован на длинном плече первой хромосомы (1q24.3-q25.2) и содержит 3 экзона размером 604, 126 и 782bp. Белковый продукт гена известен как миоцилин (TIGR/MYOC), состоящий из 504 аминокислот. Мутации в гене GLC1A приводят к образованию миоцилина, не специфически взаимодействующего с компонентами трабекулярной сети, в результате чего возникает нарушение оттока внутриглазной жидкости и, как следствие, ПОУГ (Gong G. et al., 2004).

B. C. Park и M. Tibudan оценили возможные молекулярные взаимодействия между MYOC и OPTN генами. Авторы индуцировали экспрессию MYOC и исследовали ее влияние на уровень эндогенного OPTN в клетках трабекуллярного аппарата, а также обратное взаимодействие. Результаты эксперимента показали, что экспрессия MYOC не воздействует на уровень протеина

OPTN, в то время как уровень MYOC - белка находится в прямой зависимости от экспрессии OPTN гена (Park B. C., Tibudan M., Samaraweera M. et al., 2007).

К настоящему времени описано более 70 мутаций в гене MYOC/TIGR и несколько мутаций в гене OPTN. Однако спектр выявленных мутаций в этих генах является специфичным для отдельных популяций и этнических групп. По данным Ю.С. Астахова, у больных ПОУГ в г. Санкт-Петербурге в третьем экзоне гена миоцилина (MYOC/TIGR) были обнаружены пять ранее описанных вариантов нуклеотидной последовательности, а именно: нонсенс-мутация Q368X и четыре полиморфизма T285T, T325T, Y347Y, и K398R. При нонсенс-мутации Q368X (c. 1102 C>T) происходит замена цитозина на тимин и образование стоп-кодона. Результатом этого является синтез укороченного белка. Синтезируемый с мутантной мРНК протеин содержит 367 аминокислотных остатков вместо 504. Таким образом, мутантный белок оказывается лишенным значительной части ольфактомедин-подобного домена, необходимого для нормального функционирования миоцилина. N. Jacobson с соавт. (2001), Y. Liu с соавт. (2004) показали, что мутантный белок становится нерастворимым, накапливается внутри клеток трабекулярной сети, вызывая их дистрофические изменения и последующую гибель клеток посредством апоптоза. Следствием этих процессов является увеличение сопротивления оттоку внутриглазной жидкости и повышение внутриглазного давления (ВГД). Так как миоцилин экспрессируется в ганглиозных клетках сетчатки, астроцитах, при мутации он может напрямую приводить к апоптозу без повышения внутриглазного давления. В настоящее время показано, что аккумулирование и агрегация неправильно уложенного белка является центральным звеном в инициации клеточной гибели при ряде наследственных нейродегенеративных заболеваний (хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера), которые, как и глаукома, ассоциированная с мутациями в гене MYOC/TIGR, наследуются по аутосомно-доминантному типу и имеют отсроченное начало (Jana N.R., 2007). На долю мутации Q368X приходится 40% от всех найденных в мире мутаций в гене MYOC/TIGR. Это изменение наблюдается у 1,6% больных ПОУГ европеоидной расы (Faucher M. et al., 2002). Таким образом, встречаемость мутации Q368X в Санкт-Петербурге близка к таковой в других европейских популяциях (Астахов Ю.С. с соавт., 2005).

По данным A.Kumar, среди представителей индийской когорты полиморфизм CYP1B1 и OPTN генов вносит незначительный вклад в развитие первичной открытоугольной глаукомы (Kumar A.et al., 2005). В то же время S.Chakrabarti отмечает, что мутация Gln48His MYOC гена является потенциальным фактором риска возникновения ПОУГ в индийской популяции. Среди представителей Южной Индии были идентифицированы две патогенные мутации: впервые выявленная мутация - Ser331Thr, а также широко распространенная мутация Pro370Leu, кореллирующая с тяжестью течения заболевания. Автор отмечает большую частоту патогенных мутаций среди населения Каниакумарского района (южный регион), по сравнению с представителями восточных районов Индии (Chakrabarti S., Kaur K. et al, 2007). В целом, частота патогенных мутации MYOC гена среди населения Индии составляет 2% и соответствует наблюдаемой в западных популяциях.

По данным R. Rose, мутация Gln368Stop не встречается как среди пациентов с ПОУГ, так и среди здоровых индивидуумов в индийской популяции. Также не сообщалось о наличии данной мутации среди представителей других азиатских популяций, в частности среди японцев (Rose R. et al., 2004).

Противоречивые данные предлагает B.Ashima: мутация Gln368Stop MYOC гена была найдена им в двух индийских семьях, не имевших родственных связей с представителями европейских популяций (Ashima B., Moulinath A., Arijit M. et al., 2007).

F.Lopez-Martinez среди пациентов с ПОУГ в испанской популяции идентифицировал шесть ранее известных полиморфизмов в области промотера MYOC гена (-1000C>G, -387C>T, -306G>A, -224T>C, -126T>C, -83G>A) и четыре новых мутации. Примечательно, что ни один из этих вариантов не ассоциировался ни с ПОУГ, ни с внутриглазной гипертензией. Также было выделено три патогенные мутации, две из них, Gln368Stop и Ala445Val, ранее описаны, и мутация Tyr479His выявлена впервые. Среди всех обследуемых было найдено только два полиморфизма гена OPTN, не связанных с ПОУГ. Таким образом, по мнению исследователей, мутации OPTN гена не ассоциируются с ПОУГ в испанской популяции (Lopez-Martinez F., Lopez-Garrido M. P., Sanchez-Sanchez F., 2007).

По данным ряда китайских исследователей,

полиморфизм OPTN гена также не коррелирует с первичной открытоугольной глаукомой среди представителей китайской когорты (Fan B. J., Leung D.Y., Wang D.Y. et al., 2006).

В то же время, полиморфизм Thr34Thr OPTN гена в значительной степени ассоциирован с ПОУГ в японской популяции. Частота TNF /-857T и 412A OPTN гена в большей степени отмечена среди пациентов с ПОУГ, чем в группе контроля. Частота TNF /-863A и OPTN/603A также была выше среди больных ПОУГ или глаукомой нормального давления (ГНД). Эти результаты демонстрируют наличие ассоциации полиморфизма гена OPTN с ПОУГ и ГНД среди представителей японской когорты. По мнению T. Funayama, взаимодействие мутантных аллелей генов OPTN и TNF играет существенную роль в этиологии глаукомы в японской популяции (Funayama T., Ishikawa K., Ohtake Y. et al., 2006).

Ряд исследователей рассматривают TNF , как потенциальный медиатор гибели клеток ретинального ганглия при глаукоме. Эксперименты in vitro и in vivo выявляют TNF -ассоциированую смерть клеток под действием повышения внутриглазного давления и ишемии. L. A. Levin отмечает трехкратное увеличение экспрессии гена TNF при повышении внутриглазного давления. Увеличение уровня этого цитокина в нервной ткани при различных стрессовых влияниях демонстрирует его важную роль в нейродегенеративных процессах (Tezel G., 2001).

По данным китайских исследователей, существует ассоциативная связь между полиморфизмом гена TNF -308 и ПОУГ. Аллель A(-308) TNF -308, вероятно, связана с первичной открытоугольной глаукомой в китайской популяции и может использоваться как генетический маркер для картографии болезни (Lin H. J., Tsai F. J., Chen W. C. et al., 2007).

Вместе с тем, результаты исследований австрийских ученых опровергают наличие какой-либо связи между полиморфизмами гена TNF -308 (TNF-alpha-308G>A и -238G>A) и первичной открытоугольной глаукомой в кавказской популяции (Mossbock G., Weger M., Moray M. et al., 2006).

Исследования полиморфизма OPTN гена, ассоциированного с ПОУГ, среди представителей европейских и американских популяций дают противоречивые результаты. Впервые мутация E50K (c. 458G>A) в четвертом экзоне гена оптиневрина была найдена T. Rezaie у 13,5% больных ПОУГ, из которых 81,6 % страдали глаукомой нормального давления. Необходимо отметить, что все известные носители этой мутации были британского происхождения (Rezaie T. et al., 2002). Однако в ряде других работ сообщается о недостатке ассоциации между OPTN и ПОУГ/ ГНД (Wiggs J.L. et al., 2003).

В германской популяции мутация M98K гена OPTN ассоциировалась с глаукомой нормального давления. Кроме того, два новых полиморфизма были выявлены только среди пациентов с ГНД. Несмотря на это, статистический анализ показал, что мутации генов оптиневрина (OPTN) и миоциллина (MYOC) лежат в основе лишь небольшого числа случаев возникновения ГНД среди представителей германской когорты (Weisschuh N., Neumann D., Wolf S. et al., 2007).

Вопрос о роли полиморфизма гена WDR36 в патогенезе ПОУГ в различных популяциях остается спорным. Мутантные варианты WDR36 были первоначально найдены у 65% пациентов, страдающих первичной открытоугольной глаукомой, и 35% пациентов с глаукомой нормального давления, но имелась относительно слабая статистическая ассоциация для этого гена (John H. F. et al., 2007). Исследование родословных, проведенное Monemi S. et al., не выявило связи ПОУГ с ассоциированными вариантами гена WDR36. Существует предположение, что мутации в некодируемой области гена WDR36 могут быть ответственны за развитие ПОУГ в ряде семей с аутосомно-доминантным наследованием этого заболевания (Kramer P. L. et al., 2006).

Среди представителей австралийской популяции мутантный вариант D658G WDR36 гена, ранее описанный как "причинный" ген, был идентифицирован как среди пациентов с ПОУГ, так и среди здоровых индивидуумов, не имеющих отягощенной наследственности по глаукоме. Таким образом, D658G WDR36 - нейтральный вариант полиморфизма среди австралийского населения (Hewit A. W., Dimasi D. P., Mackey D. A. et al., 2006).

Аналогичное исследование проведено в США: выявленные мутации WDR36 гена в американской популяции не были ассоциированы с ПОУГ. Однако взаимодействие ряда аллельных вариантов WDR36 с другими генетическими дефектами может вносить определенный вклад в развитие и тяжесть течения заболевания (Hauser M. A., Allingham R. R., Linkroum K. et al., 2007).

В японской популяции среди больных ПОУГ выявлен мутантный вариант p.S664L и ассоциация аллельных вариантов I264V и 1965-30A>G

WDR36 гена. По мнению A. Miyazawa et al., эти полиморфизмы вносят существенный вклад в риск развития ПОУГ среди представителей японской когорты (Miyazawa A., Fuse N., Mengkegale M. et al., 2007).

Ряд исследователей отмечает, что в основе повышения внутриглазного давления и развития как врожденной глаукомы, так и первичной открытоугольной глаукомы, лежит дисгенез переднего отрезка глаза. Протеин CYP1B1 принимает участие в метаболизме стероидов, ретинола, мелатонина и арахидоновой кислоты. Есть данные о наличии мРНК CYP1B1 в цилиарном теле, роговице, пигментном эпителии сетчатки взрослых индивидуумов, а также в нейроэпителии, цилиарном теле, радужной оболочке и пигментном эпителии эмбриональных глаз. Первоначально локализуясь в непигментированном эпителии цилиарного тела, протеин CYP1B1 играет важную роль в развитии многих внутриглазных элементов. Аномалии или отсутствие этого ключевого эндогенного субстрата неблагоприятно воздействует на развитие трабекуллярного аппарата других структур глаза. Таким образом, аномалии CYP1B1 могут вызывать дисгенез переднего отрезка глаза, что может служить предпосылкой развития врожденной глаукомы и, в некоторых случаях, первичной открытоугольной глаукомы (Doshi M., Marcus C., Bejjani B. A. et al., 2007).

A. L.Vincent et al. рассматривают CYP1B1 как модификатор MYOC экспрессии и отмечают взаимодействие этих двух генов через общие патогенетические пути. Ген CYP1B1 (MIM 601771), расположенный на хромосоме 2p21 в GLC3A локусе (MIM 231300), кодирует 543-аминокислоту диоксин-индуцибильной части цитохрома p450. Мутации в этом гене наследуются по аутосомно-рецессивному типу (Vincent A.L., Billingsley G., Buys Y. et al., 2002). В смешанных этнических группах ассоциированные аллельные варианты найдены у 20%-30% пациентов с врожденной глаукомой (Heon et al., 2000; Kakiuchi-Matsumoto et al., 2001), в то время как в близкородственных группах частота мутаций может возрастать до 85 % (Stoilov et al., 1997; Bejjani et al., 1998; Plasilova et al., 1999).

Среди представителей индийской популяции три ранее известных полиморфизма (Pro193Leu, Glu229Lys, Arg368His) и один впервые выявленный (Met292Lys) - найдены в CYP1B1 гене. Частота мутаций Glu229Lys и Arg368His у пациентов с ПОУГ составила 5,12% и 3,98%, соответственно, в то время как у представителей группы контроля 5% и 2%. Отсутствие аллельного разделения для D2S177, D2S1346, D2S2974 и D2S2331 предполагает различное происхождение для Glu229Lys и Arg368His вариантов. В целом, полученные результаты демонстрируют малую частоту встречаемости CYP1B1 мутаций у пациентов с ПОУГ в индийской популяции (Kumar A., Basavaraj M.G., Gupta S. K. et al., 2005). Примечательно, что частота CYP1B1 полиморфизмов была сравнительно ниже в индийской популяции, чем у представителей Саудовской Аравии и Турции. Возможно, данное явление связано с большой генетической разнородностью индийских поселений (Reddy A.B., Kaur K., Mandal A.K. et al., 2007).

Вместе с тем, по данным M. P. Lopez-Garrido et al., мутантные варианты CYP1B1 увеличивают риск развития ПОУГ в испанской популяции. Авторы идентифицировали три ранее описанных полиморфизма (Ala189Pro, Ala330Ser и Ala443Gly) у 8.1% пациентов с внутриглазной гипертензией и семь различных мутаций (Ser28Trp, Gly61Glu, Tyr81Asn, Gln144His, Arg145Trp, Glu229Lys, Val409Phe) у 10.9% пациентов с ПОУГ. Четыре полиморфизма уже были отмечены у пациентов с ПОУГ или первичной конгенитальной глаукомой (ПКГ), другие выявлены впервые (Ser28Trp, Gln144His, Val409Phe). Частота встречаемости этих аллельных вариантов выше у пациентов, страдающих глаукомой, чем у представителей группы контроля. Все мутации представлены гетерозиготами. Таким образом, гетерозиготные варианты CYP1B1 мутаций увеличивают риск развития ПОУГ в испанской популяции (Lopez-Garrido M. P., Lopez-Martinez F., Sanchez-Sanchez F., 2007).

Исследование, проведенное среди представителей французской когорты, также показало наличие высокого риска заболеваемости ПОУГ у носителей мутантных вариантов CYP1B гена (Melki R., Colomb F., Lefort N. et al., 2007).

По мнению S. Chakrabarti, выраженные ассоциации определенных гаплотипов с CYP1B1 мутациями, лежащими в основе первичной конгенитальной глаукомы (ПКГ) и первичной открытоугольной глаукомы, и наблюдаемые в определенных географических и этнических группах, очевидно, возникли в результате эффекта основателя. Маловероятно, что ассоциированные мутации возникали многократно в различных популяциях в процессе эволюционного развития. Аналогичные мутации, найденные в нескольких географических регионах, возможно, являются

результатом миграции различных групп населения. Например, E387K мутация CYP1B1гена, широко распространенная среди романской группы пациентов с ПКГ, выявляется с низкой частотой среди пациентов в Соединенных Штатах и Бразилии. Вероятно, этот полиморфизм несли романские и бразильские эмигранты в Соединенные Штаты Америки, что поддерживало его ассоциацию с аналогичным гаплотипом (G-T-C-C-A) во всех трех странах. Также известно, что существовали древние движения населения от Аравийского полуострова до Индии. Иммигранты в Индию, несли G61E мутацию, которая является высоко распространенной в Саудовской Аравии. Эта мутация ассоциирована в обеих странах с одинаковым гаплотипом (C-G-G-T-A). К сожалению, реконструкция истории древних движений населения не достаточна, чтобы дать полное объяснение наблюдаемым географическим распределениям ассоциированных с глаукомой генов (Chakrabarti S., Kaur K., Kaur I. et al., 2006).

Таким образом, принимая во внимание, что дальнейшие исследования наследственности глаукомы будут направлены на открытие новых генов, мутаций, ассоциированных с ними фенотипов, и формирование базы данных полиморфизмов, которая может использоваться для диагностических и терапевтических целей, необходимо учитывать генетическую гетерогенность различных популяций. Выявление спектров патогенных мутаций, специфичных для отдельных географических и этнических групп, может быть полезно не только для прогнозирования результатов проводимых исследований, но и для поиска новых путей ранней диагностики различных форм глаукомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов Ю.С., Васильев В.Б., Рахманов В.В. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрина: значение для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы // Русский медицинский журнал. - 2005. - №2. - С. 48 - 52.
2. Туйчибаева Д.М., Худайбердиев А.Р., Махкамова Ш.Г. Прогнозирование частоты распространенности глаукомы в республике Узбекистан // Вестн. Офтальмологии. - 2004. - № 3.- С. 47 - 48.
3. Alward W.L., Kwon Y.H., Kawase K., Craig J.E., Hayreh S.S. Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma //Am. J. Ophthalmol. - 2003. - Vol. 136. - P. 904 - 910.
4. Ashima B., Moulinath A., Arijit M. et al. Myocilin Variants in Indian Patients With Open-angle Glaucoma // Arch. Ophthalmol. - 2007. - Vol.125. - P. 823-829.
5. Budde W.M. Heredity in primary open-angle glaucoma // Curr. Opin. Ophthalmol. - 2000.- Vol. 11.- No. 2. - P. 101-106.
6. Chakrabarti S., Kaur K., Komatireddy S.Gln48His is the prevalent myocilin mutation in primary open angle and primary congenital glaucoma phenotypes in India // Mol.Vis.- 2007.- Apr. 2. - Vol.13.- P. 493-507.
7. Chakrabarti S., Kaur K., Kaur I. et al. Globally, CYP1B1 Mutations in Primary Congenital Glaucoma Are Strongly Structured by Geographic and Haplotype Backgrounds // Investigative Ophthalmology and Visual Science. -2006. - Vol. 47. - P. 43-47.
8. Dandona L., Dandona R., Mandal P. et al. Angle-closure glaucoma in an urban population in southern India. The Andhra Pradesh eye disease study // Ophthalmology.- 2000.- Vol. 107.- P. 1710-1716.
9. Doshi M., Marcus C., Bejjani B. A. et al. Immunolocalization of CYP1B1 in normal, human, fetal and adult eyes // Mol. Vis. - 2007. - Aug. 27. - Vol. 13. - P. 1458-1468.
10. Edwards J. Familial predisposition in man // Br. Med. Bull.- 1969.- Vol. 25.- No. 1.- P. 58-64.
11. Fan B. J., Leung D.Y., Wang D.Y. et al. Novel myocilin mutation in a Chinese family with juvenile-onset open-angle glaucoma // Arch. Ophthalmol. - 2006. - Vol.1. - P. 102-106.
12. Faucher M., Anctil J.L., Rodrigue M.A. et al. Founder TIGR/myocilin mutations for glaucoma in the Quebec population // Hum. Mol. Genet. - 2002. - Vol. 11. - P. 2077-2090.
13. Fingert J.H., Heon E., Liebmann J.M., Yamamoto T., Craig J.E., Rait J. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations // Hum. Mol. Genet. - 1999. - Vol. 8. - P. 899-905.
14. Funayama T., Ishikawa K., Ohtake Y. et al.Variants in Optineurin Gene and Their Association with Tumor Necrosis Factor- Polymorphisms in Japanese Patients with Glaucoma //Investigative Ophthalmology and Visual Science. - 2006. - Vol.47. - P. 5368-5375.
15. Gencik A. Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia. Description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance // Dev. Ophthalmol. -1989.- Vol. 16.- No. 76.- P.115.
16. Gerinec A., Gerinec A., Ferak V., Plasilova M. 2 clinico-genetic types of primary congenital glaucomas in Slovakia // Cesk. Slov. Oftalmol. - 1998.- Vol. 54.- No. 5.- P. 289-293.
17. Goldberg I., Weinreb R., Kitazawa Y., Krieglstein G., eds. Glaucoma in the 21th Century. Hartcourt Health Communications // Mosby Int: London, 2000.- P. 4-8.
18. Gong G., Kosoko-Lasaki O., Haynatzki G.R., Wilson

M.R. Genetic dissection of myocilin glaucoma // Hum. Mol. Genet. - 2004. - Vol. 13. - P.91R-102R.
19. Hewit A. W., Dimasi D. P., Mackey D. A. et al. A Glaucoma Case-control Study of the WDR36 Gene D658G sequence variant // Investigative Ophthalmology and Visual Science. - 2006. - Vol.47. - P.2542-2546.
20. Iwase A., Suzuki Y., Araie M., Yamamoto T., Abe H., Shirato S., Kuwayama Y., Mishima H.K., Shimizu H., Tomita G., Inoue Y., Kitazawa Y., Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese // Ophthalmology. - 2004. - Vol.111. - P. 1641- 1648.
21. Jacobson N., Andrews M., Shepard A.R. et al. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocilin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor // Hum. Mol. Genet. - 2001. - Vol. 10. - P. 117-125.
22. Jana N.R., Tanaka M., Wang G., Nukina N. Polyglutamine lengthdependent interaction of Hsp40 and Hsp70 family chaperones with truncated N-terminal huntingtin: their role in suppression of aggregation and cellular toxicity // Hum. Mol. Genet. - 2000. - Vol. 9. - P. 2009-2018.
23. John H. F., Wallace L. M., Young H. K. et al. No Association Between Variations in the WDR36 Gene and Primary Open-Angle Glaucoma //Arch. Ophthalmol.- Vol.125. P. 456 - 467.
24. Kosoko O., Quigley H., Vitale S. et al. Risk factors for noncompliance with glaucoma followup visits in a residents' eye clinic // Ophthalmology.- 1998.- Vol. 105.- P. 2105-2111.
25. Kramer P. L., Samples J.R., Monemi S. et al. The Role of the WDR36 Gene on Chromosome 5q22.1 in a Large Family With Primary Open-Angle Glaucoma Mapped to This Region //Arch. Ophthalmol.- 2006. -Vol.124. - P. 1328-1331.
26. 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 // Mol.Vis.- 2005.- Feb. 30. - Vol. 11.- P. 111-113.
27. Leonieke M. E. van Koolwijk, Dominiek D.G. Despriet, Cornelia M. van Duijn et al. Genetic Contributions to Glaucoma: Heritability of Intraocular Pressure, Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, and Optic Disc Morphology //Genes to Cells. - 2007. - Vol. 12. - P. 969-979.
28. Leung Y.F., Fan B.J., Lam D.S.C. et al. Different optineurin mutation pattern in primary open-angle glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2003. - Vol. 44. - P. 3880-3884.
29. Lin H. J., Tsai F. J., Chen W. C. et al. Association of tumour necrosis factor alpha -308 gene polymorphism with primary open-angle glaucoma in Chinese // Science. - 1997. - Vol. 275. - P. 668 - 670.
30. Lopez-Martinez F., Lopez-Garrido M. P., Sanchez-Sanchez F. Role of MYOC and OPTN sequence variations in Spanish patients with primary open-angle glaucoma // Mol.Vis.- 2007.- Apr. 30. - Vol.13. - P. 667-676.
31. Melki R., Colomb F., Lefort N. et al. CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma // Mol. Vis. - 2007. - Aug. 27. - Vol. 13. - P. 945-968.
32. Mitchell P., Rochtchina E., Lee A., Wang J. Bias in self-reported family history and relationship to glaucoma: the Blue Mountains Eye Study // Ophthalmic Epidemiol.- 2002.- Vol. 9.- No. 5.- P. 333-345.
33. Miyazawa A., Fuse N., Mengkegale M. et al. Association between primary open-angle glaucoma and WDR36 DNA sequence variants in Japanese // Mol. Vis. - 2007. - Vol. 13. - P. 1912-1919.
34. Mossbock G., Weger M., Moray M. et al. TNF-promoter polymorphisms and primary open-angle glaucoma // Eye. - 2006. - Vol. 20. - P. 1040-1043.
35. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide // Br. J. Ophthalmol. - 1996. - Vol. 80. - P. 389-393.
36. Park B. C., Tibudan M., Samaraweera M. et al. Interaction between two glaucoma genes, optineurin and myocilin // Genes to Cells. - 2007. - Vol. 10. - P. 769-789.
37. Popa D.P., Albu C.C., Popescu L.E. Genetic considerations in chronic simple glaucoma // Oftalmologia.- 1998.- Vol. 42. - No. 1.- P. 26-30.
38. Reddy A.B., Kaur K., Mandal A.K. et al. Mutation spectrum of the CYP1B1 gene in Indian primary congenital glaucoma patients // Mol. Vis. - 2007. - Vol. 10. - P. 696 - 702.
39. Rezaie T., Child A., Hitchings R., Brice G., Miller L. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin // Science. - 2002. - Vol. 295. - P. 1077-1079.
40. Richard T. L., Douglas B. G., Michael G. A., Simon W.M. Complex genetics of glaucoma susceptibility // Annual Review of Genomics and Human Genetics. - 2005. - Vol. 6. - P.15-44.
41. Rose R. et al. Myocilin Rose mutations among primary open angle glaucoma patients of Kanyakumari district, South India // Clin. Genet. - 2004. - Apr.4. - P.333-337.
42. Seye N.C., Ba E.A., Ndiaye M.R. et al. Congenital glaucoma (apropos of 58 cases) // Dakar Med.- 1994.- Vol. 39.- No. 1.- P. 87-93.
43. Shimizu S., Lichter P.R,, Johnson A.T., Zhou Z., Higashi M,, Gottfredsdottir M., Othman M., Moroi S.E. Age-dependent prevalence of mutations at the GLC1A locus in primary open-angle glaucoma //Am. J. Ophthalmol. - 2000. - Vol. 130. - P. 165-177.
44. Shiose Y., Kitazawa Y., Tsukahara S., Akamatsu T., Mizokami K., Futa R., Katsushima H., Kosaki H. Epidemiology of glaucoma in Japan - a nationwide glaucoma survey // Jpn. J. Ophthalmol. - 1991. - Vol.

35. - P. 133- 155.
45. Tezel G. TNF-a and TNF-a Receptor-1 in the Retina of Normal and Glaucomatous Eyes // Ophthalmol Vis Sci. - 2001. - Vol. 42. - P. 1787-1794.
46. Turacli M.E., Aktan S.G., Sayli B.S., Akarsu N. Therapeutical and genetical aspects of congenital glaucomas // Int. Ophthalmol.- 1992.- Vol. 16.- No. 4-5.- P. 359-362.
47. Weisschuh N., Neumann D., Wolf S. et al.Prevalence of myocilin and optineurin sequence variants in German normal tension glaucoma patients // Mol.Vis.- 2007.- Jun 14. - Vol. 13. - P. 862-872.
48. Wiggs J.L., Auguste J., Allingham R.R., Flor J.D., Pericak-Vance M.A. et al. Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma //Arch. Ophthalmol. - 2003. - Vol. 121. - P. 181- 1183.
49. Wiggs J.L., Allingham R.R., Vollrath D., Jones K.H., De La Paz M., Kern J., Patterson K., Babb V.L., Del Bono E.A., Broomer B.W,, Pericak-Vance M.A., Haines J.L. Prevalence of mutations in TIGR/ Myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma // Am. J. Hum. Genet. - 1998. - Vol. 63. - P. 1549-1552.
50. Vasiliou V., Gonzalez F. J. Role of CYP1B1 in Glaucoma // Exp. Eye Res.- 2006. - Jan.82. - P. 24-32.
51. Vincent A.L., Billingsley G., Buys Y. et al. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene // Am. J. Hum. Genet. - 2002. - Vol. 2. - P. 448-460.