

УДК 575.174.015.3: 617.713-007.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma95944>

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ КАТАЛАЗЫ (rs7943316), ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ-1 (rs1050450) И ТРАНСФЕРРИНА (rs8177178) ПРИ КЕРАТОКОНУСЕ НА ПРИМЕРЕ ОГРАНИЧЕННОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

А.И. Соловьев<sup>1</sup>, С.В. Чурашов<sup>1</sup>, А.Н. Куликов<sup>1</sup>, А.В. Булеев<sup>2</sup>, А.А. Крутикова<sup>2</sup>,  
А.Р. Арюков<sup>1</sup>, В.Ю. Кравцов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Лаборатория молекулярной генетики Всероссийского научно-исследовательского института генетики и разведения сельскохозяйственных животных, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Проведено пилотное исследование ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами в генах каталазы (rs7943316), глутатионпероксидазы-1 (rs1050450) и трансферрина (rs8177178) с риском развития кератоконуса в выборке российской популяции. Генотипирование проводилось путем анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов с использованием полимеразной цепной реакции. Материалом служили пробы венозной крови 25 пациентов с диагностированным кератоконусом, проходивших лечение в клинике офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2019 и 2020 гг. Контрольная группа включала 20 пациентов, не имевших клинических признаков этого заболевания. Влияние однонуклеотидного полиморфизма rs7943316 гена каталазы на риск развития заболевания не установлено. Аллель Т гена глутатионпероксидазы-1, содержащий полиморфизм rs1050450, незначительно увеличивает риск кератоконуса по сравнению с аллелем С (отношение шансов = 1,91; 95% доверительный интервал = 0,75–4,85;  $p = 0,17$ ). Выявлена умеренная связь аллеля А гена трансферрина, содержащего полиморфизм rs8177178, с возникновением кератоконуса, а также увеличение частоты встречаемости заболевания, связанное с генотипом AG (отношение шансов = 5,67; 95% доверительный интервал = 1,07–30;  $p = 0,12$ ). Таким образом, при обследовании ограниченной группы представителей российской популяции, больных кератоконусом, не удалось выявить связь между заболеванием и однонуклеотидными полиморфизмами каталазы rs7943316 и глутатионпероксидазы-1 rs1050450. Связь между полиморфизмом гена трансферрина rs8177178 (аллель А и генотип AG) и риском развития кератоконуса оказалась слабой и статистически незначимой. Целесообразно расширение выборки обследуемых и дополнительное изучение полиморфизмов гена трансферрина, влияющих на структуру фермента и снижающих эффективность антиоксидантной защиты роговицы.

**Ключевые слова:** каталаза; глутатионпероксидаза-1; трансферрин; кератоконус; однонуклеотидный полиморфизм; анализ полиморфизма длин рестриционных фрагментов; генотипирование; полимеразная цепная реакция; антиоксидантная защита.

## Как цитировать:

Соловьев А.И., Чурашов С.В., Куликов А.Н., Булеев А.В., Крутикова А.А., Арюков А.Р., Кравцов В.Ю. Генетические полиморфизмы каталазы (rs7943316), глутатионпероксидазы-1 (rs1050450) и трансферрина (rs8177178) при кератоконусе на примере ограниченной группы пациентов российской популяции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma95944>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma95944>

# GENETIC POLYMORPHISMS OF CATALASE (rs7943316), GLUTATHIONE PEROXIDASE-1 (rs1050450), AND TRANSFERRIN (rs8177178) IN KERATOCONUS ON A LIMITED GROUP OF RUSSIAN PATIENTS

A.I. Solovev<sup>1</sup>, S.V. Churashov<sup>1</sup>, A.N. Kulicov<sup>1</sup>, A.V. Buleyev<sup>2</sup>, A.A. Krutikova<sup>2</sup>, A.R. Arukov<sup>1</sup>, V.Yu. Kravtsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> All-Russian Research Institute of Genetics and Farm Animal Breeding, Saint Petersburg, Russia

**ABSTRACT:** A pilot study of the association of single nucleotide polymorphisms in catalase (rs7943316), glutathione peroxidase-1 (rs1050450), and transferrin (rs8177178) genes with the risk of keratoconus development was conducted in a sample of Russian patients. Genotyping was performed by analyzing the polymorphism of the lengths of restriction fragments using a polymerase chain reaction. Venous blood samples from 25 patients with keratoconus treated at the Ophthalmology Clinic of the Kirov Military medical Academy in 2019 and 2020 were examined. The control group included 20 patients who had no clinical signs of keratoconus. The effect of the single nucleotide polymorphism rs7943316 of the catalase gene on the risk of keratoconus development has not been established. The T allele of the glutathione peroxidase-1 gene containing the rs1050450 polymorphism slightly increases the risk of keratoconus compared with the C allele (odds ratio = 1.91; 95% confidence interval = 0.75–4.85;  $p = 0.17$ ). A moderate association of the A allele of the transferrin gene containing rs8177178 polymorphism with the occurrence of keratoconus and an increase in the incidence of the disease associated with the AG genotype was revealed (odds ratio = 5.67; 95% confidence interval = 1.07–30;  $p = 0.12$ ). Thus, when examining a limited sample of Russian patients with keratoconus, it was not possible to identify a link between the disease and single nucleotide polymorphisms of catalase rs7943316 and glutathione peroxidase-1 rs1050450. The relationship between the polymorphism of the transferrin rs8177178 gene (allele A and genotype AG) and the risk of keratoconus development was weak and not significant. Thus, expanding the study sample and further studying the polymorphisms of the transferrin gene that affect the structure of the enzyme and reduce the effectiveness of antioxidant protection of the cornea were recommended.

**Keywords:** catalase; glutathione peroxidase-1; transferrin; keratoconus; single nucleotide polymorphism; analysis of restriction fragment length polymorphism; genotyping; polymerase chain reaction; antioxidant protection.

**To cite this article:**

Solovev AI, Churashov SV, Kulicov AN, Buleyev AV, Krutikova AA, Arukov AR, Kravtsov VYu. Genetic polymorphisms of catalase (rs7943316), glutathione peroxidase-1 (rs1050450), and transferrin (rs8177178) in keratoconus on a limited group of russian patients. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):17–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma95944>

Received: 04.01.2022

Accepted: 15.02.2022

Published: 20.03.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус (КК) — генетически детерминированное заболевание, связанное с дистрофией роговицы глаза, ее истончением, растяжением с последующим конусо-видным выпячиванием, помутнением и рубцеванием, что приводит к значительному снижению остроты зрения и нередко инвалидизации. Количество больных колеблется от 4 до 600 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от географического региона [1, 2]. Лечение КК продолжительное и сложное. С этой целью применяются высокотехнологичные хирургические методики (кросслинкинг, имплантация стромальных колец, кератопластика в различных модификациях), которые предупреждают дальнейшее прогрессирование клинических признаков, не устраняя причину заболевания [3, 4]. При этом прогноз последующего развития симптоматики нередко остается неопределенным [5, 6].

Одним из ведущих механизмов патогенеза при КК считается окислительный стресс. Этот процесс может развиваться в структурах роговой оболочки глаза как результат наследственно обусловленной несостоятельности ферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту, а также регулирующих другие механизмы естественной детоксикации. Среди генетических факторов, ассоциированных с развитием КК, исследованы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) таких генов, как каталаза (*CAT*), глутатионпероксидаза-1 (*GPX-1*), трансферрин (*TF*) [7].

Каталаза является распространенным ферментом, который содержится в клеточных пероксисомах. Этот фермент представляет собой тетрамер с молекулярной массой около 240 кДа с четырьмя группами гема на тетрамер [8, 9]. Дефицит каталазы может вызвать повышенные концентрации перекиси водорода и увеличить риск развития окислительного стресса [10]. Ген *CAT* расположен в локусе хромосомы 11p13 и включает 13 экзонов. Наиболее изучен полиморфизм rs7943316 (A/T), локализованный в области промотора [11].

Глутатионпероксидаза-1 — селенсодержащий фермент, который является внутриклеточным антиоксидантом и защищает организм от окислительного повреждения. Ген *GPX-1*, расположен в хромосоме 3p21.3 [12, 13]. Среди SNP-мутаций этого гена, наибольшее клинически подтвержденное значение имеет полиморфизм rs1050450 (C > T), который изменяет аминокислоту пролин (PRO) на лейцин (LEU) в положении 197. Мутантный аллель этого гена ассоциируется со сниженной способностью поглощать активные формы кислорода (АФК).

Трансферрин относится к ферментам антиоксидантной защиты и представляет собой гликозилированный белок, обеспечивающий гомеостаз железа в клетках. Выводя ионы железа за пределы клеточной оболочки, *TF* контролирует их вовлечение в индукцию окислительного стресса. Ген *TF* находится в участке третьей хромосомы 3q21. Множественные мутации гена *TF* определяют

выраженную этническую полиморфность кодируемого им белка [14]. С развитием КК в европейской популяции наиболее ассоциирован полиморфизм rs8177178 (G > A).

Насколько нам известно, комплексные исследования роли полиморфизмов генов антиоксидантной защиты у российских пациентов, страдающих КК, до настоящего времени не проводились. В связи с этим настоящее исследование было направлено на оценку влияния полиморфизмов *CAT* rs7943316 A/T, *GPX-1* rs1050450 C/T и *TF* rs8177178 (G>A) у пациентов, страдающих КК, в выборке населения европейской части России. Эти полиморфизмы могут изменять антиоксидантную способность ферментов, приводя к синергическим эффектам с КК, вызванным окислительным повреждением.

В популяции населения центрального азиатского региона генотип AA и аллель A rs7943316 A/T в гене *CAT* значительно снижают риск развития КК. Кроме того, *GPX-1* rs1050450 C/T аллель T связан с повышенным риском КК. Генетические вариации в антиоксидантной защите могут снижать антиоксидантную способность или усиливать окислительный стресс и изменять риск развития КК у пациентов. SNP и варианты генов предполагают сложную этиологию или конвергенцию нескольких путей заболевания. Повышение окислительного стресса от SNPs в специфических антиоксидантных ферментах, возможно, связано с заболеванием [15].

**Цель исследования** — изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах *CAT* (rs7943316), *GPX-1* (rs1050450) и *TF* (rs8177178) с риском КК в выборке российской популяции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 25 пациентов с диагностированным КК (23 мужчины и 2 женщины в возрасте от 21 до 49 лет, средний возраст  $27,76 \pm 1,75$  лет), проходивших лечение в клинике офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2019 и 2020 гг. В контрольную группу были включены 20 здоровых лиц, не страдающих этой патологией (6 мужчин и 14 женщин в возрасте от 23 до 40 лет, средний возраст  $24,9 \pm 0,6$  лет). Все обследованные представляли выборку населения европейской части России. Исследования проводились в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP) и принципами Хельсинкской декларации [16, 17]. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Диагностика КК осуществлялась на основании данных объективного обследования в соответствии с общепринятыми критериями [18].

Толщина роговицы определялась путем кератотопографии с использованием прибора «Pentacam» фирмы «Oculus» (Соединенные Штаты Америки — США).

Результаты измерения оценивались в проекции центра зрачка.

Материалом исследования служила венозная кровь в пробирках с этилендиаминтетрауксусной кислотой. В работе использовали пробы крови, взятой у пациентов в момент их поступления на стационарное лечение. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) из проб крови выделяли стандартным фенол-хлороформным способом с использованием протеиназы К. Клеточный детрит, содержащий ДНК, получали путем центрифугирования 2 мл венозной крови (5000 об/мин, 15 мин). Надосадочную жидкость сливали и добавляли 1 мл буфера N — [трис (гидроксиметил) метил] -2-аминоэтансульфоновой кислоты (TES-буфер), перемешивали и вновь центрифугировали. Эту процедуру повторяли дважды. Полученный материал разводили в 1 мл TES-буфера и добавляли по 10 мкл протеиназы-К (20 мг/мл), после ресуспендирования в каждую пробу добавляли по 25 мкл 10% додецилсульфата натрия (SDS), до концентрации в растворе 0,5%. После инкубирования при температуре 58 °С в течение 2 ч в образцы вносили по 0,5 мл фенола (рН = 8), перемешивали на ротаторе в течение 10 мин, центрифугировали (10 тыс. об/мин — 10 мин). Супернатант отбирали в пробирки, в каждую из которых добавляли по 30 мкл NaCl и по 1 мл 96% этилового спирта, интенсивно перемешивали. После центрифугирования (10 тыс. об/мин — 5 мин) использовали осадок, добавляя к нему по 1 мл 70% этилового спирта. Вновь перемешивали и центрифугировали (10 тыс. об/мин — 5 мин). Для полного испарения спирта открытые пробирки с пробами инкубировали в течение 20 мин. Содержащий выделенную ДНК осадок, разводили TE буфером (по 50–300 мкл буфера в соответствии с количеством выделенной ДНК) и растворяли на ротаторе в течение 24 ч. Качественную и количественную оценку выделенной ДНК проводили с помощью спектрофотометра «NanoDrop 2000» фирмы «Thermo Fisher Scientific» (США) и в дальнейшем хранили при температуре –20 °С.

Генотипирование проводилось путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

При проведении амплификации реакционная смесь для полимеразной цепной реакции включала следующие реактивы: деионизированная вода — 6 мкл.; 5-кратный Taq Red-буфер научно-производственной организации (НПО) «Евроген» (Россия) — 2 мкл.; dNTPs НПО «Евроген» (Россия) — 1,2 мкл 2,5 мМ; прямой и обратный праймеры — по 0,1 мкл 20 мкМ (табл. 1); Taq-ДНК-полимераза НПО «СибЭнзим» (Россия) — 0,2 мкл, 1 U, матрица выделенной ДНК — 0,4 мкл. В работе использовали амплификатор «С1000» фирмы «BioRad» (США). Амплификацию проводили при следующих режимах: начальная денатурация — 95 °С, 5 мин; основная денатурация — 95 °С, 20 с; отжиг праймеров —  $T_m$  °С, 20 с; элонгация — 72 °С, 20 с; финальная элонгация — 72 °С, 5 мин. Этапы со 2-го по 4-й повторялись циклически 35 раз.

Выявление SNP мутаций в полученном после амплификации материале проводили с использованием эндонуклеаз рестрикции, подобранных к нуклеотидным последовательностям точек мутации. В пробы добавляли по 2–5 ед. активности фермента и инкубировали. Образованные в результате рестрикции фрагменты разделяли посредством электрофореза на 2% агарозном геле с использованием электрофоретической камеры «Sub-Cell GT» фирмы «BioRad» (США). В работе использовали агарозу LE фирмы «ThermoFisher» (США), разведенную на TBS-буфере с добавлением этидия бромид (biotechnology Grade). Размер рестрикционных фрагментов ДНК оценивали с помощью стандартных маркеров длин ДНК (100 bp и 50+ bp DNA Ladder). Учет результатов электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора «ECX-20M» фирмы «Vilber Lourmat» (Франция). Результаты фиксировали с помощью системы гель-документации (рис.).

На основании полученных данных (количество и величина рестрикционных фрагментов) определяли генотип обследованных пациентов (табл. 2).

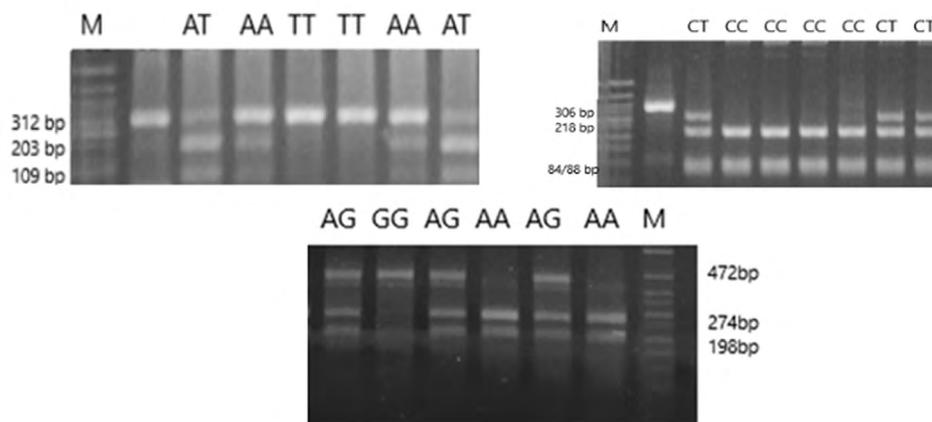
Сравнение количественных вариантов между группами оценивалось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Частоты аллелей и генотипов анализировались с использованием хи-квадрата и точного теста Фишера.

**Таблица 1.** Характеристика использованных праймеров

**Table 1.** Characteristics of the primers used

Ген/полиморфизм	Праймер (прямой/обратный)	$T_m^*$ (°С)/продукт амплификации, п. н.
CAT rs7943316 — A/T	5-CTTCCAATCTTGGCCTGCCTAG-3 5-CCGCTTTCTAAACGGACCTTCG-3	95/312
GPX-1 rs1050450 — C/T	5-TTATGACCGACCCCAAGCTC-3 5-GACACCCGGCACCTTATTAGTG-3	95/349
TF-2 rs8177179 — A > G	5-AGCTGTATGTGTGCATGCTGCTC-3 5-GGGCCAATTCACACATTCAAT-3	60,5/472

Примечание: \* —  $T_m$  — температура отжига праймеров; п. н. — пар нуклеотидов.



**Рис.** Схемы электрофореза для обнаружения SNP и идентификации генотипов в генах *CAT*, *GPX-1* и *TF*: *a* — *CAT* rs7943316, бенды фрагментов рестрикции 109, 203, 312 bp соответствуют гетерозиготному генотипу, фрагменты 203, 312 bp — гомозиготный генотип AA, фрагмент 312 bp — генотип TT; *b* — *GPX-1* rs1050450, CT — гетерозигота (84/88, 218, 306bp), CC — гомозигота (84/88, 218bp); *c* — *TF* rs7943316, AG — гетерозигота (472/274/198 bp), AA — гомозигота (274/198 bp), GG — гомозигота (472 bp); M — маркер ДНК (100 bp)

**Fig.** Electrophoresis schemes for SNP detection and genotype identification in *CAT*, *GPX-1*, and *TF* genes: *a* — *CAT* rs7943316; AT genotype — 109, 203, and 312 bp bands; AA genotype — 203 and 312 bp bands; AA genotype — 203 and 312 bp bands; TT genotype — 312 bp band; *b* — *GPX-1* rs1050450; CT genotype — 84/88, 218, and 306 bp; CC — 84/88 and 218bp; *c* — *TF* rs7943316; AG — 472/274/198 bp; AA — 274/198 bp; GG — 472 bp; M — DNA marker (100 bp). SNP — single nucleotide polymorphism; *GPX-1* — glutathione peroxidase-1, *CAT* — catalase; *TF* — transferrin

**Таблица 2.** Условия проведения рестрикционного анализа и интерпретация результатов

**Table 2.** Restriction analysis conditions and interpretation of results

Ген/полиморфизм	Эндонуклеаза и условия инкубации, °С/ч	Генотип: рестрикционные фрагменты, п. н.
<i>CAT</i> rs7943316 — A/T	<i>Hinf I</i> 37/3	AA: 203, 312; AT: 109, 203, 312; TT: 312
<i>GPX-1</i> rs1050450 — C/T	<i>Apa I</i> 37/3	CC: 84, 88, 218; CT: 84, 88, 218, 306; TT: 84, 306
<i>TF-2</i> rs8177179 — A > G	<i>BssT1 I</i> 60/3	AA: 274, 198; AG: 472, 274, 198; GG: 472

Также оценивались отношения шансов (odds ratio — OR) и 95% доверительные интервалы (ДИ),  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения толщины роговицы у больных КК были достоверно ниже, чем у здоровых лиц и составляли  $470,5 \pm 4,9$  мкм и  $533,7 \pm 3,6$  мкм соответственно ( $p < 0,05$ ).

Частотные распределения *CAT* rs7943316 генотипов А/Т у пациентов, страдающих КК, имели следующие значения: ТТ — 40%, ТА — 52% и АА — 8%; среди здоровых: ТТ — 35%, ТА — 55%, и АА — 2,7%. Нам не удалось выявить существенной связи этого SNP с развитием КК. Ни один из аллелей (А и Т) не имел существенно значения в снижении риска развития КК (OR = 0,78; 95% ДИ = 0,33–1,88  $p = 0,59$ ) (табл. 3).

Распределения частот генотипов СС и СТ полиморфизма гена *GPX-1* rs1050450 С/Т у пациентов, страдающих КК, составили: 56 и 44%, а у здоровых лиц — 30 и 70%

соответственно. Аллель Т был слабо связан с КК и незначительно увеличивал риск КК по сравнению с аллелем С, однако достоверность этих показателей была недостаточной, чтобы расценивать их как значимые (OR = 1,91; 95% ДИ = 0,75–4,85;  $p = 0,17$ ).

Генотипы и аллели гена *TF* rs8177179 у пациентов, страдающих КК, имели следующее распределение: АА — 20%, АГ — 40%, GG — 40%; а в контрольной группе — 40, 10 и 50% соответственно. Присутствие в генотипе аллеля А увеличивало частоту встречаемости КК, при этом аллель G уменьшал его. Наблюдалось увеличение частоты встречаемости КК, связанное с генотипом АГ полиморфизма rs8177179 (OR = 5,67, 95% ДИ = 1,07 — 30,00;  $p = 0,12$ . Корреляционной связи между генотипом GG и встречаемостью КК не обнаружено (OR = 0,74; 95% ДИ = 0,22–2,47;  $p = 0,62$ ).

В целом анализ полученных нами результатов не позволил выявить связь с КК ни одного из генотипов и аллелей *CAT* rs7943316 А/Т. Анализ распределения частот генотипов гена *GPX-1* rs1050450 С/Т показал слабую связь

**Таблица 3.** Генотипы и аллельное распределение в генах *CAT*, *GPX-1* и *TF* среди больных кератоконусом и здоровых  
**Table 3.** Genotypes and alleles of the *CAT*, *GPX-1*, and *TF* genes among patients with keratoconus and healthy individuals

Вариант	Пациенты, <i>n</i> (%)	Контрольная группа, <i>n</i> (%)	OR (95% ДИ)	<i>p</i> *	Сила связи **
<i>rs7943316, CAT</i>					
ТТ	10 (40)	7 (35)	1,78 (0,36–4,18)	0,73	несущественная
ТА	13 (52)	11 (55)	0,88 (0,27–2,88)	0,84	несущественная
АА	2 (8)	2 (10)	0,78 (0,10–6,10)	0,86	несущественная
Аллель Т	34 (68)	25 (62,5)	0,78 (0,33–1,88)	0,59	несущественная
Аллель А	16 (32)	15 (37,5)			
<i>rs1050450, GPX-1</i>					
СС	14 (56)	6 (30)	2,97 (0,86–10,3)	0,47	несущественная
СТ	11 (44)	14 (70)			
ТТ	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Аллель С	39 (78)	26 (65)	1,91 (0,75–4,85)	0,17	слабая
Аллель Т	11 (22)	14 (35)			
<i>rs8177179, TF</i>					
АА	5 (20)	8 (40)	0,34 (0,09–1,31)	0,11	средняя
АG	10 (40)	2 (10)	5,67 (1,07–30,0)	0,12	средняя
GГ	10 (40)	10 (50)	0,74 (0,22–2,47)	0,62	несущественная
Аллель А	20	24	0,44 (0,19–1,04)	0,06	слабая
Аллель G	30	16			

Примечание: \* — уровень значимости  $\chi^2$ ; \*\* — на основе  $\phi$ -критерия.

аллеля Т с КК, его присутствие в генотипе повышало относительный риск возникновения клинических признаков заболевания. Отсутствие значимой связи КК с мутациями в генах антиоксидантных ферментов *CAT* и *GPX-1* может объясняться тем, что ультрафиолетовое излучение, являясь причиной появления активных форм кислорода, как этиологический фактор в патогенезе КК играет незначительную роль в условиях европейской части России. Однако малое количество наблюдений не дает оснований делать однозначные утверждения.

Известно, что антиоксидантная защита структурных элементов роговицы может обеспечиваться за счет трансферрина. Вариации в гене *TF* могут способствовать повышению уровня несвязанного железа, что приводит к окислительным повреждениям и развитию КК [19]. В некоторых европейских популяциях, в частности в выборке популяции Центральной и Восточной Польши генотип А/А и аллель А полиморфизма g.3296G > А гена *TF* связаны с увеличением частоты встречаемости КК [20]. Нами выявлена слабая и умеренная корреляционная связь *TF* rs8177179 с развитием КК среди обследованных пациентов. Наблюдалось незначительное увеличение частоты встречаемости КК у гетерозиготных пациентов (генотип АG). Риск клинических проявлений заболевания

имел слабую тенденцию к росту в присутствии аллеля А полиморфизма rs8177179, однако с отсутствием статистической значимости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные нами, содержат предварительные данные изучения связи между развитием КК и полиморфизмами генов ферментов антиоксидантной защиты в российской популяции. При этом они имеют некоторые ограничения. Например, рассмотрен только один полиморфизм каждого гена, связанного с КК, и не исследованы разные этнические группы.

В целом полученные нами данные позволяют предположить, что этиологические факторы в патогенезе КК для российской популяции могут иметь больше сходства с европейским населением, чем с популяцией центрального азиатского региона. Для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования с участием представителей различных этнических групп и национальностей. Целесообразно более подробное изучение полиморфизмов гена *TF* (в частности rs8177178), способных модулировать риск КК за счет изменения гомеостаза железа и индукции окислительного стресса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rabinowitz Y.S. Keratoconus // *Surv Ophthalmol*. 1998. Vol. 42. No. 4. P. 297–319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
2. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Оганесян К.Х., и др. Роль генетических факторов в развитии кератоконуса // *Генетика*. 2017. Т. 53, № 5. С. 517–525. DOI: 10.7868/S0016675817040026
3. Скородумова Л.О., Белодедова А.В., Шарова Е.И., Малюгин Б.Э. Поиск генетических маркеров для уточняющей диагностики кератоконуса // *Биомедицинская химия*. 2019. Т. 65, № 1. С. 9–20. DOI: 10.7868/S0016675817040026
4. Abu-Amero K.K., Al-Muammar A.M., Kondkar A.A. Genetics of keratoconus: where do we stand? // *J Ophthalmol*. 2014. Vol. 2014. ID 641708. DOI: 10.1155/2014/641708
5. Gordon-Shaag A., Millodot M., Shneor E., Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus // *Biomed Res Int*. 2015. Vol. 2015. ID 795738. DOI: 10.1155/2015/795738
6. Chang H.-Y., Chodosh J. The genetics of keratoconus // *Semin Ophthalmol*. 2013. Vol. 28. No. 5-6. P. 275–280. DOI: 10.3109/08820538.2013.825295
7. Соловьев А.И., Куликов А.Н., Чурашов С.В., и др. Генетическая эпидемиология наследственной предрасположенности к кератоконусу // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021. № 3. С. 11–16. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16
8. Kirkman H.N., Gaetani G.F. Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984. Vol. 81. No. 14. P. 4343–4347. DOI: 10.1073/pnas.81.14.4343
9. Sabet E.E., Salehi Z., Khodayari S., et al. Polymorphisms of glutathione peroxidase 1 (GPX1 Pro198Leu) and catalase (CAT C-262T) in women with spontaneous abortion // *Syst Biol Reprod Med*. 2014. Vol. 60. No. 5. P. 304–307. DOI: 10.3109/19396368.2014.892651
10. Vitai M., Fátrai S., Rass P., et al. Simple PCR heteroduplex, SSCP mutation screening methods for the detection of novel catalase mutations in Hungarian patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin Chem Lab Med*. 2005. Vol. 43. No. 12. P. 1346–1350. DOI: 10.1515/CCLM.2005.230
11. Flekac M., Skrha J., Hilgertova J., et al. Gene polymorphisms of superoxide dismutases and catalase in diabetes mellitus // *BMC Med Genet*. 2008. Vol. 2008. No. 9. ID 30. DOI: 10.1186/1471-2350-9-30
12. Crawford A., Fassett R.G., Geraghty D.P., et al. Relationships between single nucleotide polymorphisms of antioxidant enzymes and disease // *Gene*. 2012. Vol. 501. No. 2. P. 89–103. DOI: 10.1016/j.gene.2012.04.011
13. Nemoto M., Nishimura R., Sasaki T., et al. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography // *Cardiovasc Diabetol*. 2007. Vol. 2007. No. 6. ID 23. DOI: 10.1186/1475-2840-6-23
14. Yang F., Lum J.B., McGill J.R., et al. Human transferrin: cDNA characterization and chromosomal localization // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984. Vol. 81. No. 9. P. 2752–2756. DOI: 10.1073/pnas.81.9.2752
15. Yari D., Saravani R., Saravani S., et al. Genetic Polymorphisms of Catalase and Glutathione Peroxidase-1 in Keratoconus // *Iran J Public Health*. 2018. Vol. 47. No. 10. P. 1567–1574. PMID: 30524988.
16. Rickham P.P. Human experimentation. Code of ethics of the world medical association. Declaration of Helsinki // *Br Med J*. 1964. Vol. 5402. No. 2. P. 177. DOI: 10.1136/bmj.2.5402.177
17. Kimmelman J., Weijer C., Meslin E.M. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials // *The Lancet*. 2009. Vol. 373. No. 9657. P. 13–14. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61936-4
18. Saravani R., Hasanian-Langroudi F., Validad M.H., et al. Evaluation of possible relationship between COL4A4 gene polymorphisms and risk of keratoconus // *Cornea*. 2015. Vol. 34. No. 3. P. 318–322. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000356
19. Baudouin C., Brignole F., Fredj-Reygrobelle D., et al. Transferrin receptor expression by retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992. Vol. 33. No. 10. P. 2822–2829. PMID: 1382045
20. Wójcik K.A., Synowiec E., Jiménez-García M.P., et al. Polymorphism of the transferrin gene in eye diseases: keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy // *Biomed Res Int*. 2013. Vol. 2013. ID 247438. DOI: 10.1155/2013/247438

## REFERENCES

1. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297–319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
2. Bikbov MM, Usubov EL, Oganisyan KK, et al. Genetic aspects of keratoconus development. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(5):517–525. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0016675817040026
3. Skorodumova LO, Belodedova AV, Sharova EI, Malyugin BE. Search for genetic markers for precise diagnostics of keratoconus. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2019;65(1):9–20. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0016675817040026
4. Abu-Amero KK, Al-Muammar AM, Kondkar AA. Genetics of keratoconus: where do we stand? *J Ophthalmol*. 2014;2014:641708. DOI: 10.1155/2014/641708
5. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795738. DOI: 10.1155/2015/795738
6. Chang H-Y, Chodosh J. The genetics of keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(5-6):275–280. DOI: 10.3109/08820538.2013.825295
7. Solovev AI, Kulicov AN, Churashov SV, et al. Genetic epidemiology of hereditary predisposition to keratoconus. *Pacific Medical Journal*. 2021;(3):11–16. (In Russ.). DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16
8. Kirkman HN, Gaetani GF. Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(14):4343–4347. DOI: 10.1073/pnas.81.14.4343
9. Sabet EE, Salehi Z, Khodayari S, et al. Polymorphisms of glutathione peroxidase 1 (GPX1 Pro198Leu) and catalase (CAT C-262T) in women with spontaneous abortion. *Syst Biol Reprod Med*. 2014;60(5):304–307. DOI: 10.3109/19396368.2014.892651
10. Vitai M, Fátrai S, Rass P, et al. Simple PCR heteroduplex, SSCP mutation screening methods for the detection of novel catalase mutations in Hungarian patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(12):1346–1350. DOI: 10.1515/CCLM.2005.230
11. Flekac M, Skrha J, Hilgertova J, et al. Gene polymorphisms of superoxide dismutases and catalase in diabetes mellitus. *BMC Med Genet*. 2008;2008(9):30. DOI: 10.1186/1471-2350-9-30

12. Crawford A, Fassett RG, Geraghty DP, et al. Relationships between single nucleotide polymorphisms of antioxidant enzymes and disease. *Gene*. 2012;501(2):89–103. DOI: 10.1016/j.gene.2012.04.011
13. Nemoto M, Nishimura R, Sasaki T, et al. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;2007(6):23. DOI: 10.1186/1475-2840-6-23
14. Yang F, Lum JB, McGill JR, et al. Human transferrin: cDNA characterization and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(9):2752–2756. DOI: 10.1073/pnas.81.9.2752
15. Yari D, Saravani R, Saravani S, et al. Genetic Polymorphisms of Catalase and Glutathione Peroxidase-1 in Keratoconus. *Iran J Public Health*. 2018;47(10):1567–1574. PMID: 30524988.
16. Rickham PP. Human experimentation. Code of ethics of the world medical association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*. 1964;5402(2):177. DOI: 10.1136/bmj.2.5402.177
17. Kimmelman J, Weijer C, Meslin EM. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials. *The Lancet*. 2009;373(9657):13–14. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61936-4
18. Saravani R, Hasanian-Langroudi F, Validad MH, et al. Evaluation of possible relationship between COL4A4 gene polymorphisms and risk of keratoconus. *Cornea*. 2015;34(3):318–322. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000356
19. Baudouin C, Brignole F, Fredj-Reygrobellet D, et al. Transferrin receptor expression by retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(10):2822–2829. PMID: 1382045
20. Wójcik KA, Synowiec E, Jiménez-García MP, et al. Polymorphism of the transferrin gene in eye diseases: keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:247438. DOI: 10.1155/2013/247438

## ОБ АВТОРАХ

\***Алексей Иванович Соловьев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: solopiter@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3731-1756

**Сергей Викторович Чурашов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: churashoff@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1197-9237

**Алексей Николаевич Куликов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexey.kulikov@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5274-6993

**Адриан Викторович Булеев**, аспирант; e-mail: adlerpro2008@gmail.com

**Анна Алексеевна Крутикова**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; e-mail: anntim2575@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2561-145X

**Артем Русланович Арюков**, аспирант; e-mail: arukov.artem@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8774-5467

**Вячеслав Юрьевич Кравцов**, доктор биологических наук, профессор; e-mail: kvyspb@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3910-5160

## AUTHORS INFO

**Alexey I. Solovev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: solopiter@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3731-1756

**Sergey V. Churashov**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: churashoff@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1197-9237

**Alexey N. Kulikov**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexey.kulikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5274-6993

**Adrian V. Buleev**, graduate student; e-mail: anntim2575@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2561-145X

**Anna A. Krutikova**, candidate of biological sciences, senior researcher; e-mail: anntim2575@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2561-145X

**Artem R. Arukov**, graduate student; e-mail: arukov.artem@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8774-5467

**Viacheslav Y. Kravtsov**, doctor of biological sciences, professor; e-mail: kvyspb@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3910-5160

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author