

## ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНАЯ ГЛАУКОМА И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВИТАМИНА D

© И.С. Белецкая<sup>1</sup>, С.Ю. Астахов<sup>1</sup>, Т.Л. Каронова<sup>2</sup>, О.В. Галкина<sup>1</sup>,  
Е.О. Богданова<sup>1</sup>, Е.Л. Акопов<sup>1</sup>, А.А. Козырева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Белецкая И.С., Астахов С.Ю., Каронова Т.Л., и др. Псевдоэксфолиативная глаукома и молекулярно-генетические особенности обмена витамина D // Офтальмологические ведомости. — 2018. — Т. 11. — № 2. — С. 19–28. doi: 10.17816/OV11219-28

Поступила в редакцию: 28.03.2018

Принята к печати: 04.05.2018

✧ **Цель работы** — изучить возможную ассоциацию уровня 25-гидроксивитамина D и полиморфизмов *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D (*VDR*) с клиническими проявлениями псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ). **Методы.** Обследовано 160 жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области в возрасте от 55 до 75 лет: 72 мужчины (45 %) и 88 женщин (55 %). Основную группу составили 122 пациента с диагнозом ПЭГ, группу контроля — 38 человек без ПЭГ, первичной открытоугольной глаукомы и псевдоэксфолиативного синдрома. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа. Детекцию аллельных полиморфизмов *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D проводили методом полимеразной цепной реакции — полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). **Результаты.** У пациентов с ПЭГ обнаружена более низкая концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови по сравнению с группой контроля ( $39,3 \pm 1,2$  и  $52,7 \pm 2,1$  нМоль/л соответственно,  $p < 0,01$ ). Количество больных с дефицитом витамина D в группе ПЭГ было значительно выше, чем в контрольной группе (86,4 и 59,5 % соответственно,  $p < 0,01$ ). Выявлено, что у пациентов с ПЭГ чаще встречался *b*-аллель ( $p < 0,001$ ) и *bb*-генотип ( $p < 0,001$ ) полиморфизма *BsmI* и *f*-аллель и *ff*-генотип ( $p < 0,05$ ) полиморфизма *FokI* гена *VDR* по сравнению с общей популяцией. Установлено, что у носителей F-аллеля полиморфизма *FokI* толщина роговой оболочки была больше, чем у носителей *ff*-генотипа ( $547,3 \pm 4,1$  и  $502,1 \pm 25,8$  мкм соответственно,  $p < 0,01$ ). Было выявлено, что генотипы *bb* и *Bb* полиморфизма *BsmI* и генотип *ff* полиморфизма *FokI* ассоциированы с увеличением риска ПЭГ (OR = 8,2, CI 95 %: 3,4–19,9; OR = 3,9, CI 95 %: 1,7–9,0 и OR = 2,3, CI 95 %: 1,2–4,5 соответственно). **Выводы.** В результате проведенного исследования впервые показана ассоциация между полиморфизмами *BsmI* и *FokI* гена рецептора витамина D и псевдоэксфолиативной глаукомой.

✧ **Ключевые слова:** псевдоэксфолиативная глаукома; 25(ОН)D; полиморфизм гена рецептора витамина D.

## PSEUDOEXFOLIATIVE GLAUCOMA AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF VITAMIN D METABOLISM

© I.S. Beletskaya<sup>1</sup>, S.Yu. Astakhov<sup>1</sup>, T.L. Karonova<sup>2</sup>, O.V. Galkina<sup>1</sup>, E.O. Bogdanova<sup>1</sup>,  
E.L. Akohov<sup>1</sup>, A.A. Kozyreva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Beletskaya IS, Astakhov SYu, Karonova TL, et al. Pseudoexfoliative glaucoma and molecular genetic characteristics of vitamin D metabolism. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(2):19-28. doi: 10.17816/OV11219-28

Received: 28.03.2018

Accepted: 04.05.2018

✧ **Purpose.** To study the possible association of 25-hydroxyvitamin D level, and vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms (*BsmI*, *Apal*, *TaqI*, *FokI*) with pseudoexfoliative glaucoma (PEG) clinical manifestations. **Methods.** We examined 160 subjects (72 males (45%), and 88 females (55%)) aged from 55 to 75 years, residents of St. Petersburg and Leningrad region. 122 patients with PEG were enrolled in the main study group, the control group comprised 38 subjects without PEG, primary open angle glaucoma (POUG) and pseudoexfoliation syndrome (PES). 25(OH)D serum levels were assessed by chemiluminescent immunoassay (CLIA) method. Detection of VDR gene allele polymorphisms (*Apal*, *BsmI*, *FokI*, and *TaqI*) was carried out using polymerase chain reaction – restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique. **Results.** Patients with PEG had lower 25(OH)D serum levels compared to patients in the control group ( $39.3 \pm 1.2$  and  $52.7 \pm 2.1$  nMol/l, respectively,  $p < 0.01$ ). The prevalence of vitamin D deficiency was found to be higher among PEG patients than among healthy subjects (86.4% and 59.5%, respectively,  $p < 0.01$ ). The prevalence of *b* allele ( $p < 0.001$ ) and *bb* genotype ( $p < 0.001$ ) (*BsmI* polymorphism), as well as of *f* allele and *ff* genotype ( $p < 0.05$ ) (*FokI* polymorphism) in PEG patients were higher compared to healthy subjects. We found that the *F* allele carriers (*FokI* polymorphism) had greater corneal thickness than the *ff* genotype carriers ( $547.3 \pm 4.1$   $\mu$ m and  $502.1 \pm 25.8$   $\mu$ m, respectively,  $p < 0.01$ ). It was revealed, that *bb* genotype, *Bb* genotype (*BsmI* polymorphism), and *ff* genotype (*FokI* polymorphism) were associated with the increased risk of PEG (OR = 8.2, CI 95%: 3.4-19.9; OR = 3.9, CI 95%: 1.7-9.0; OR = 2.3, CI 95%: 1.2-4.5, respectively). **Conclusions.** Results of this study for the first time ever showed the association between *BsmI* and *FokI* VDR gene polymorphisms and pseudoexfoliative glaucoma.

✧ **Keywords:** pseudoexfoliative glaucoma; 25(OH)D; vitamin D receptor gene polymorphisms.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что псевдоэкзофолиативная глаукома (ПЭГ) — наиболее агрессивная и трудно поддающаяся медикаментозному и хирургическому лечению форма первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Несмотря на почти повсеместную распространённость, наиболее часто этот вид глаукомы встречается в странах Скандинавского полуострова, Северо-Западном и Центральном регионах Российской Федерации (РФ) [7]. Выявлено, что большое значение в патогенезе псевдоэкзофолиативного синдрома (ПЭС) и ПЭГ имеют нарушения процессов функционирования экстрацеллюлярного матрикса, окислительный стресс, иммунологические нарушения, апоптоз, генетические детерминанты и факторы окружающей среды [22, 24, 27].

Витамин D является жирорастворимым витамином и по механизму действия и химическому строению относится к классу стероидов, гидроксилированные производные которого обладают гормональной активностью [6]. Выявлено, что помимо своего основного воздействия — участия в регуляции кальций-фосфорного гомеостаза, витамин D оказывает целый ряд плеiotропных эффектов, включая регуляцию воспалительных и иммунных процессов, контроль клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза в различных тканях, в том числе органа зрения [14, 18].

Процессы синтеза витамина D хорошо изучены. Известно, что его предшественники — колекальциферол (синтезируется в коже под действием УФ-В лучей длиной волны 270–310 нм из 7-дегидрохолестерола) и эргокальциферол (поступает в организм человека с пищей) — не являются активными. Первый этап активации предшественников витамина D происходит в печени, где под действием фермента 25-гидроксилазы (CYP27A1 и CYP2R1) образуется кальцидиол или 25-гидроксивитамин D (25(OH)D) — основная циркулирующая в крови форма. Именно 25(OH)D определяет статус витамина D в организме человека [6]. Далее, при участии фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) кальцидиол превращается в активную форму — 1,25-дигидроксивитамин-D, или кальцитриол (1,25(OH)<sub>2</sub>D) — D-гормон). Хорошо известно, что второй этап гидроксилирования происходит в почках [8]. Однако ферменты гидроксилирования и, соответственно, возможность образования активного D-гормона были обнаружены также в клетках других органов и тканей. Так, в ходе экспериментальных и клинических исследований способность к эндогенной продукции 1,25(OH)<sub>2</sub>D была выявлена у клеток эндотелия роговицы (ЭР), беспигментного эпителия цилиарного тела (БЭЦТ), пигментного эпителия сетчатки и фибробластов склеры (ФС) [10]. Оказалось, что способность барьерных эпители-

альных клеток глаза к синтезу активной формы витамина D сопоставима с таковой у метаболически активных тканей, включая респираторный эпителий, эпителий мочевого пузыря и молочной железы [10, 19, 28].

Известно, что большинство своих биологических эффектов  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  осуществляет через специфический ядерный рецептор (NR1H1, VDR) [15]. Доказано, что VDR является ДНК-связывающим транскрипционным фактором и имеет большое значение в регуляции ряда физиологических процессов, включая клеточную дифференцировку, процессы апоптоза, иммунную регуляцию, метаболизм липидов и углеводов, тем самым выполняя функцию защитного фактора в развитии кардиоваскулярных, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний [1, 4, 14, 23].

К настоящему времени имеются единичные исследования, подтверждающие возможность наличия рецептора витамина D в тканях глаза. Так, мРНК рецептора витамина D была обнаружена в роговичном и лимбальном эпителии [19, 28]. Кроме этого, в исследовании, проведенном J.A. Alsalem et al. [10], было выявлено, что клетки пограничных областей глазного яблока (ФС, ЭР, БЭЦТ и пигментного эпителия сетчатки) способны к экспрессии мРНК и самого VDR-протеина. Необходимо отметить, что наиболее выраженная экспрессия была характерна для культур клеток ЭР и БЭЦТ, играющих важную роль в продукции водянистой влаги [10].

Считается, что генетически детерминированное состояние VDR может вовлекаться в патогенез различных, в том числе глазных, заболеваний [1, 2, 17, 23]. В этом отношении наиболее изучены следующие единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) в последовательности гена VDR: *Cdx-2* (*rs11568820*) — в 1-м экзоне, *FokI* (*rs10735810*) — во 2-м экзоне, *BsmI* (*rs1544410*) и *Apal* (*rs7975232*) — в 8-м интроне, *TaqI* (*rs731236*) — в 9-м экзоне [12, 26]. Так, показана связь указанных полиморфизмов с болезнью Паркинсона, сахарным диабетом, онкологической патологией, болезнью Альцгеймера [17, 23, 26]. В настоящее время имеются лишь единичные исследования, посвященные установлению ассоциаций между полиморфизмами VDR и патологией органа зрения [2, 20]. Таким образом, понимание механизмов развития открытоугольной глаукомы (в том числе ПЭГ и ПОУГ) и действия витамина D поможет расширить знания в этой области.

Целью нашей работы было изучить возможную ассоциацию уровня 25-гидроксивитамина D и полиморфизмов *BsmI*, *Apal*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D с клиническими проявлениями псевдоэксфолиативной глаукомы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 160 жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области в возрасте от 55 до 75 лет (72 мужчины (45 %) и 88 женщин (55 %)) европейского происхождения, которые подписали информированное согласие на участие в исследовании. Все участники были разделены на две группы. Основную группу составили 122 пациента (42 % мужчин и 58 % женщин) с наличием псевдоэксфолиативной глаукомы I–III стадий, 38 человек (55 % мужчин и 45 % женщин) без ПЭГ, ПОУГ и ПЭС составили группу контроля.

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе сахарный диабет, онкологические и аутоиммунные заболевания, тяжёлую сопутствующую патологию различных систем и органов, получающие лечение глюкокортикоидами, иммуносупрессорами, препаратами витамина D. Со стороны органа зрения критерием не включения было наличие в анамнезе увеитов, острых нарушений кровообращения в системах центральной артерии и центральной вены сетчатки, травм, заболеваний роговицы, влажной формы возрастной макулярной дегенерации.

Офтальмологическое обследование проводили в поликлинике с КДЦ и на кафедре офтальмологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, выполняли авторефрактометрию, визометрию, тонометрию по Маклакову, биомикроофтальмоскопию, компьютерную периметрию. Параметры диска зрительного нерва (ДЗН) оценивали при помощи гейдельбергской ретинальной томографии (HRT-II), длину передне-задней оси (ПЗО) глазного яблока и центральную толщину роговицы (ЦТР) измеряли на ультразвуковом био- и кератопахиметре AL-3000 (Tomey Corporation, Япония).

Молекулярно-генетическое и биохимическое обследования проводили в лаборатории биохимического гомеостаза человека НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа при помощи тест-систем 25-OH Vitamin D Abbott (США) на анализаторе Abbott Architect i2000 SR (США). Согласно клиническим реко-

Структура олигопраймеров для определения аллельных полиморфизмов *FokI*, *ApaI*, *BsmI* и *TaqI* в гене *VDR* Таблица 1  
 Primers for *VDR* gene polymorphisms (*FokI*, *ApaI*, *BsmI* and *TaqI*) Table 1

Ген	Локализация	Полиморфизм	Структура олигопраймеров
VDR	12q13-14	<i>FokI</i> (T>C)	F: 5-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGGCTCT3 R: 5-ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3
		<i>ApaI</i> (A>C)	F: 5-GTATCACCGGTCAGCAGTCATAGA-3 R: 5-TGTACGTCTGCAGTGTGTTGGA-3
		<i>BsmI</i> (A>G)	F: 5-GAGCCCAGTTTCACGCAAGAG-3 R: 5-GGGGGGATTCTGAGGAAGTAGATA-3
		<i>TaqI</i> (C>T)	F: 5-GTATCACCGGTCAGCAGTCATAGA-3 R: 5-TGTACGTCTGCAGTGTGTTGGA-3

мендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015), за нормальную обеспеченность витамином D принимали значения 25(ОН)D в сыворотке крови, равные или превышающие 75 нМоль/л; за недостаточную — значения от 50 до 75 нМоль/л; значения ниже 50 нМоль/л рассценивали как дефицит витамина D [6].

Полиморфизмы *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена *VDR* были определены у 120 пациентов (50 мужчин, 70 женщин), имеющих ПЭГ. Детекцию аллельных полиморфизмов *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* и *FokI* проводили методом полимеразной цепной реакции — полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) с применением эндонуклеаз рестрикции (SibEnzyme, Новосибирск): *FokI* — с визуализацией в 3 % агарозном геле, *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* — с визуализацией в 12 % полиакриламидном геле. Размеры полученных фрагментов определяли с помощью «ДНК-маркера 100bp+50bp» (SibEnzyme, Новосибирск). Постановку ПЦР осуществляли на амплификаторе iCycler (BioTeck, Великобритания). Специфичность праймеров проверяли при помощи программы PrimerBLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>) (табл. 1).

Длину ампликона и расположение сайта распознавания эндонуклеазы рестрикции определяли при помощи ресурсов NCBI и NebCutter. Полиморфизмы *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* представлены по стандартной номенклатуре, согласно которой при отсутствии рестрикционных сайтов аллели обозначаются заглавными буквами (*B*, *A*, *T*, *F*), при наличии области для рестрикционного фермента — строчными (*b*, *a*, *t*, *f*) [12].

Результаты молекулярно-генетического исследования, полученные в группе больных ПЭГ, сравнивали с данными, полученными при обследовании 212 здоровых доноров (145 мужчин и 67 женщин), обследованных в ФМИЦ

им. В.А. Алмазова [4]. Группу сравнения рассматривали как общую популяцию.

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с использованием программной системы STATISTICA для Windows (версия 9). Частотные характеристики качественных показателей анализировали с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп) и критерия Фишера. Количественные параметры в исследуемых группах сравнивали с использованием критериев Манна—Уитни, Вальда, медианного  $\chi^2$  и модуля ANOVA. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR) и доверительный интервал (CI, интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95 % находится ожидаемое значение OR). Как отсутствие ассоциации рассматривали OR = 1, как положительную ассоциацию — OR > 1, а OR < 1 — как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием (пониженный риск развития патологии). Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывали с применением точного метода Фишера. Характеристики выборок были представлены в виде среднего значения  $\pm$  ошибка среднего значения ( $M \pm m$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов измерения биометрических показателей (длина ПЗО глазного яблока (мм), ЦТР (мкм) и площадь ДЗН (мм<sup>2</sup>)) у пациентов основной и контрольной групп показал отсутствие достоверных различий всех исследуемых параметров в обеих группах (табл. 2).

Результаты биохимического исследования продемонстрировали, что для пациентов с ПЭГ характерна более низкая концентрация 25(ОН)D в сы-

Таблица 2

Длина передне-задней оси глазного яблока, толщина роговицы в центре и площадь диска зрительного нерва у больных псевдоэкзофалиативной глаукомой и в группе контроля

Table 2

The eye length, central cornea thickness and optic nerve head area in patients with pseudoexfoliative glaucoma and in control group

Параметр	Группа с псевдоэкзофалиативной глаукомой	Группа контроля	<i>p</i>
Передне-задняя ось, мм	22,5 ± 0,4	22,3 ± 0,6	> 0,05
Центральная толщина роговицы, мкм	537,8 ± 7,9	560,3 ± 5,9	0,09
Площадь диска зрительного нерва, мм <sup>2</sup>	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	> 0,05

Таблица 3

Распределение генотипов и встречаемость аллелей полиморфизмов *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D у пациентов с псевдоэкзофалиативной глаукомой и в общей популяции

Table 3

*BsmI*, *ApaI*, *TaqI*, and *FokI* VDR gene polymorphisms genotypes distribution, and allele frequencies in patients with PEG and general population

Полиморфизмы	Распределение генотипов (%) и встречаемость аллелей					<i>p</i>
<i>BsmI</i>	<i>BB</i>	<i>bb</i>	<i>Bb</i>	<i>B</i> -аллель	<i>b</i> -аллель	
Группа с псевдоэкзофалиативной глаукомой	5,8	43,3	50,8	0,31	0,69	< 0,001
Контроль	24,1	21,7	54,2	0,51	0,49	
<i>ApaI</i>	<i>AA</i>	<i>aa</i>	<i>Aa</i>	<i>a</i> -аллель	<i>a</i> -аллель	
Группа с псевдоэкзофалиативной глаукомой	17,5	27,5	55,0	0,45	0,55	> 0,05
Контроль	26,0	22,6	51,4	0,52	0,48	
<i>TaqI</i>	<i>TT</i>	<i>tt</i>	<i>Tt</i>	<i>T</i>	<i>t</i>	
Группа с псевдоэкзофалиативной глаукомой	39,2	15,0	45,8	0,62	0,38	> 0,05
Контроль	45,3	9,4	45,3	0,68	0,32	
<i>FokI</i>	<i>FF</i>	<i>ff</i>	<i>Ff</i>	<i>F</i>	<i>f</i>	
Группа с псевдоэкзофалиативной глаукомой	25,0	25,0	50,0	0,5	0,5	< 0,05
Контроль	34,0	14,6	51,4	0,6	0,4	

воротке крови по сравнению с группой контроля ( $39,3 \pm 1,2$  и  $52,7 \pm 2,1$  нМоль/л соответственно,  $p < 0,01$ ). Выявлено, что количество больных с дефицитом витамина D в группе ПЭГ было значительно выше, чем в контрольной группе (86,4 и 59,5 % соответственно,  $p < 0,01$ ). Кроме того, в отличие от группы контроля у 12,6 % больных ПЭГ наблюдался тяжёлый дефицит витамина D ( $< 25$  нМоль/л).

Распределение генотипов и встречаемость аллелей полиморфизмов *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена *VDR* у больных ПЭГ и в общей популяции представлены в табл. 3.

Распределение генотипов всех изучаемых полиморфизмов гена *VDR* соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. С учётом данных,

представленных в табл. 3, не было найдено достоверных различий в распределении генотипов и встречаемости аллелей полиморфизмов *ApaI* и *TaqI* гена *VDR*. В то же время у обследованных пациентов с ПЭГ чаще встречались *b*-аллель ( $p < 0,001$ ) и *bb*-генотип ( $p < 0,001$ ) полиморфизма *BsmI* и *f*-аллель и *ff*-генотип ( $p < 0,05$ ) полиморфизма *FokI* гена рецептора витамина D по сравнению с общей популяцией. При этом установлено, что для группы обследованных нами пациентов с ПЭГ не имеется различий в распределении генотипов по половому признаку в сравнении с общей популяцией ( $p > 0,05$ ).

При оценке концентрации 25(OH)D у больных ПЭГ, носителей различных генотипов гена *VDR*,



Таблица 4

Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови у больных псевдоэкзофолиативной глаукомой, носителей различных генотипов полиморфизмов *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D

Table 4

25(ОН)D concentration in PEG patients, carriers of different *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*, and *FokI* VDR gene polymorphisms genotypes

Полиморфизмы	25(ОН)D, нМоль/л			<i>p</i>
<i>BsmI</i>	<b>BB</b>	<b>Bb</b>	<b>bb</b>	> 0,05
	30,4 ± 6,2	39,5 ± 1,6	40,05 ± 2,0	
<i>ApaI</i>	<b>AA</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>	> 0,05
	40,4 ± 4,2	39,1 ± 1,4	38,6 ± 2,7	
<i>TaqI</i>	<b>TT</b>	<b>Tt</b>	<b>tt</b>	> 0,05
	39,9 ± 2,2	39,1 ± 1,6	37,7 ± 3,7	
<i>FokI</i>	<b>FF</b>	<b>Ff</b>	<b>ff</b>	> 0,05
	41,9 ± 2,1	38,5 ± 1,8	38,0 ± 2,9	

Таблица 5

Длина передне-задней оси глазного яблока, центральная толщина роговицы и площадь диска зрительного нерва у больных псевдоэкзофолиативной глаукомой, носителей различных генотипов полиморфизмов *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D

Table 5

The eye length, central cornea thickness and optic nerve head area in carriers of different *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*, and *FokI* VDR gene polymorphisms genotypes

Параметры	Генотипы			<i>p</i>
<i>BsmI</i> -полиморфизм гена рецептора витамина <i>D</i>				
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	
ПЗО, мм	23,4 ± 0,3	22,1 ± 0,7	22,8 ± 0,5	> 0,05
ЦТР, мкм	544,8 ± 8,6	538,6 ± 8,6	533,7 ± 11,5	> 0,05
Площадь ДЗН, мм <sup>2</sup>	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	> 0,05
<i>ApaI</i> -полиморфизм гена рецептора витамина <i>D</i>				
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	
ПЗО, мм	21,9 ± 1,2	22,3 ± 0,6	23,2 ± 0,2	> 0,05
ЦТР, мкм	546,3 ± 9,9	530,9 ± 12,6	543,1 ± 6,5	> 0,05
Площадь ДЗН, мм <sup>2</sup>	1,48 ± 0,2	1,66 ± 0,1	1,69 ± 0,1	> 0,05
<i>TaqI</i> -полиморфизм гена рецептора витамина <i>D</i>				
	<i>TT</i>	<i>Tt</i>	<i>tt</i>	
ПЗО, мм	22,7 ± 0,5	22,1 ± 0,8	23,2 ± 0,2	> 0,05
ЦТР, мкм	532,9 ± 0,2	533,8 ± 11,7	556,8 ± 8,4	> 0,05
Площадь ДЗН, мм <sup>2</sup>	1,7 ± 0,1	1,65 ± 0,1	1,48 ± 0,2	> 0,05
<i>FokI</i> -полиморфизм гена рецептора витамина <i>D</i>				
	<i>FF</i>	<i>Ff</i>	<i>ff</i>	
ПЗО, мм	23,2 ± 0,2	22,1 ± 0,7	22,6 ± 0,8	> 0,05
ЦТР, мкм	543,3 ± 5,4	536,8 ± 10,7	530,7 ± 19,9	> 0,05
Площадь ДЗН, мм <sup>2</sup>	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	> 0,05
Примечние: ПЗО — передне-задняя ось; ЦТР — центральная толщина роговицы; ДЗН — диск зрительного нерва				

Примечание: ПЗО — передне-задняя ось; ЦТР — центральная толщина роговицы; ДЗН — диск зрительного нерва

нами не было выявлено достоверных различий (табл. 4)

У больных ПЭГ, носителей различных генотипов полиморфизмов *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена *VDR*, были рассчитаны показатели ПЗО, ЦТР и площади ДЗН (табл. 5).

Как видно из представленных данных, различий в исследуемых показателях в зависимости от генотипа гена *VDR* у больных ПЭГ выявлено не было. В то же время установлено, что у носителей F-аллеля полиморфизма *FokI* толщина роговой оболочки была больше, чем у носителей

*ff*-генотипа ( $547,3 \pm 4,1$  и  $502,1 \pm 25,8$  мкм соответственно,  $p < 0,01$ ).

На основании полученных в ходе исследования данных был рассчитан риск ПЭГ в зависимости от генотипов изучаемых полиморфизмов гена рецептора витамина D. Выявлено, что носительство *bb*-генотипа полиморфизма *BsmI* гена *VDR* ассоциировано с увеличением риска ПЭГ в 8,2 раза [CI 95 %: 3,4–19,9], а носительство *Bb*-генотипа — в 3,9 раза [CI 95 %: 1,7–9,0]. Таким образом, наличие ПЭГ ассоциировано с носительством *b*-аллеля полиморфизма *BsmI* гена *VDR*. Кроме того, установлено, что носительство *ff*-генотипа полиморфизма *FokI* ассоциировано с увеличением риска ПЭГ в 2,3 раза [CI 95 %: 1,2–4,5].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что наличие тонкой роговой оболочки может быть одним из факторов риска глаукомы [13]. Результаты исследований продемонстрировали, что для больных ПЭС/ПЭГ также характерно уменьшение ЦТР. Предполагают, что такая особенность роговицы при наличии указанной патологии может быть связана с уменьшением плотности клеток стромы и потерей клеток эндотелия [9, 25]. В проведенном нами исследовании, несмотря на то, что у пациентов с ПЭГ ЦТР была ниже, чем в группе контроля ( $537,8 \pm 7,3$  и  $560,3 \pm 5,9$  мкм), различия были недостоверны ( $p = 0,09$ ).

Об истинной встречаемости дефицита витамина D у больных различными формами глаукомы в настоящее время сложно судить в связи с малочисленностью имеющихся работ. Результаты проведенных нами исследований показали, что пациенты с ПЭГ, ПОУГ, ПЭС имеют более низкий уровень 25(ОН)D в сыворотке крови и более высокую распространенность дефицита витамина D по сравнению с пациентами без глаукомы и ПЭС ( $p < 0,01$ ) [3]. Результаты, полученные в ходе данной работы, сопоставимы с результатами других исследователей. Так, при оценке уровня 25(ОН)D у 314 больных ПОУГ во Франции было обнаружено, что для пациентов с глаукомой независимо от времени года характерна более низкая концентрация и высокая распространенность той или иной степени недостатка витамина D. Кроме того, авторы показали, что повышение уровня 25(ОН)D на каждые 10 нМоль/л уменьшает риск встречаемости ПОУГ, а дефицит витамина D ассоциирован с увеличением риска ПОУГ в 2,1 раза [CI 95 %: 1,06–4,12] [16]. Вместе с тем

результаты исследования, проведенного корейскими учеными (6094 человека старше 45 лет), также убедительно показали, что низкий уровень витамина D значительно увеличивает риск развития глаукомы и взаимосвязан с клиническими проявлениями дисфункции зрительного нерва у больных ПОУГ [29].

Как видно из результатов нашего исследования, для больных ПЭГ, так же как и для больных ПОУГ, характерна более частая встречаемость дефицита витамина D и степень его выраженности (86,4 % — ПЭГ, 59,5 % — группа контроля,  $p < 0,01$ ). Учитывая известные механизмы патогенеза глаукомы и ПЭС, витамин D, в условиях его дефицита, может оказывать влияние на скорость и степень обновления внеклеточного матрикса, прогрессию апоптоза ганглиозных клеток сетчатки, а также на состояние эндотелия и базальных мембран сосудов и структур, имеющих отношение как к гидродинамике глаза, так и к продукции псевдоэкзофоллиативного материала, приводя к нарушениям, выявляемым при ПЭС/ПЭГ [10, 18, 21, 30].

Учитывая известную связь генетических особенностей рецептора витамина D с различными заболеваниями [12, 17, 23], нами были изучены четыре полиморфизма гена *VDR* у больных ПЭГ. Было установлено, что в группе обследованных нами пациентов с ПЭГ нет различий в распределении генотипов по половому признаку в сравнении с общей популяцией, что согласуется с данными отечественной литературы [4]. Вместе с тем нами впервые было выявлено, что для больных ПЭГ характерно носительство *b*-аллеля и *bb*-генотипа полиморфизма *BsmI* и *ff*-генотипа полиморфизма *FokI* гена *VDR*. Молекулярно-генетические исследования по изучению связи между геном рецептора витамина D и глазными болезнями ранее были сосредоточены на диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации и миопии [2, 23]. У больных с глаукомой такие работы остаются единичными. Так, в работе китайских ученых, посвященной изучению полиморфизмов *BsmI*, *TaqI*, *FokI* и *Cdx-2* гена *VDR* у пациентов с ПОУГ (71 человек китайской народности Хан), было показано преобладание *Bb*-генотипа и *B*-аллеля полиморфизма *BsmI* ( $p = 0,001$  и  $p = 0,002$  соответственно) и *Tt*-генотипа и *t*-аллеля полиморфизма *TaqI* ( $p = 0,013$  и  $p = 0,018$  соответственно) по сравнению с группой здоровых добровольцев (73 человека) [20]. В изученной нами популяции, так же как и в представленной выше работе, выявлена связь с полиморфизмом *BsmI*. Однако у больных ПЭГ

европеоидной расы преобладало носительство *bb*-генотипа полиморфизма данного гена. Также в российской популяции больных ПЭГ выявлены различия по распределению аллелей и генотипам полиморфизма *FokI*. Возможно, такие отличия носят этнический характер, что подтверждается литературными данными, в том числе в Российской Федерации [5].

Необходимо отметить, что ни один изученный нами генотип не был ассоциирован с уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и полученные связи между генотипами и наличием ПЭГ установлены на фоне высокого распространения дефицита витамина D как среди больных глаукомой, так и в контрольной группе.

Исследуя показатели длины ПЗО и площади ДЗН, нами не было обнаружено отличий у больных ПЭГ — носителей различных генотипов полиморфизмов *BsmI*, *Apal*, *TaqI* и *FokI* гена *VDR*. В то же время при оценке центральной толщины роговицы было выявлено, что носители *ff*-генотипа полиморфизма *FokI* имели более тонкую роговицу, чем носители *F*-аллеля ( $502,05 \pm 141,72$  и  $547 \pm 37,97$  мкм соответственно,  $p < 0,01$ ). Такую закономерность, вероятно, можно объяснить особенностями *VDR*-белка при полиморфизме *FokI*. Известно, что полиморфизм *FokI* (*rs10735810*) находится в кодирующем регионе гена *VDR*, определяет структуру *VDR*-белка и рассматривается как независимый маркер в гене рецептора витамина D [12, 26]. При этом установлено, что короткая форма *VDR*-белка (424 аминокислоты, соответствует *F*-аллели) обладает более высокой (в 1,7 раза) транскрипционной активностью, чем длинная (427 аминокислот, соответствует *f*-аллели), что, возможно, может повлиять на транскрипционном и посттрансляционном уровнях на синтез и функционирование ряда веществ (включая различные типы коллагена, матриксные металлопротеиназы, трансформирующие факторы роста), имеющих значение в патогенезе как ПОУГ, так и ПЭГ [11].

Оценивая связь ПЭГ с изучаемыми полиморфизмами гена *VDR*, мы установили, что носительство *bb*- и *Bb*-генотипов полиморфизма *BsmI* гена *VDR* обуславливает увеличение риска ПЭГ в 8,24 и 3,9 раза соответственно; наличие *ff*-генотипа полиморфизма *FokI* — в 2,3 раза, что позволяет выделить данные генотипы как неблагоприятные по развитию глаукомного процесса. Предполагают, что полиморфизм *BsmI*, находящийся в нетранслируемом 3'-регионе, способен оказывать влияние на функцию рецептора ви-

тамина D и, таким образом, может быть связан с развитием заболеваний вследствие сцепления с неизвестными важными аллельными областями, локализованными отдаленно или в соседнем гене. Исследователи также не исключают возможности, что полиморфизмы, находящиеся в нетранслируемом регионе гена *VDR*, так же как и *FokI*-полиморфизм (*ff*-генотип), могут оказывать влияние на стабильность мРНК, транскрибируемой с гена рецептора витамина D, способствуя тем самым развитию ряда заболеваний, в том числе органа зрения [12, 26].

## ВЫВОДЫ

В результате проведенного нами исследования установлено, что у больных ПЭГ европейского происхождения, жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области, концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови в основном соответствует дефициту или тяжёлому дефициту витамина D и не связана с носительством различных генотипов полиморфизмов *BsmI*, *Apal*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D.

Продemonстрировано наличие ассоциации носительства *ff*-генотипа полиморфизма *FokI* гена рецептора витамина D с меньшими значениями показателя центральной толщины роговицы.

Впервые найдена ассоциация носительства *bb*- и *Bb*-генотипов полиморфизма *BsmI*, а также *ff*-генотипа полиморфизма *FokI* гена *VDR* с риском ПЭГ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабенко С.А., Алиферова В.М., Орлова Ю.Ю., Пузырёв В.П. Связь аллельных вариантов гена *VDR* с рассеянным склерозом // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — Т. 7. — № 5-1. — С. 40–45. [Babenko SA, Aliferova VM, Orlova YY, Puzyrev VP. Allelic variants of the *VDR* gene with multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian medicine*. 2008;7(5-1):40-45. (In Russ.)]
2. Баннур Р., Войтович А.Н., Ларионова В.И. Роль рецептора к витамину D и его генетического полиморфизма в прогнозировании течения миопии у детей // Офтальмологические ведомости. — 2010. — Т. 3. — № 3. — С. 27–33. [Bannur R, Voytovich AN, Larionova VI. The role of vitamin d receptor and of its genetic polymorphism in prognosis of myopia course in children. *Ophthalmology Journal*. 2010;3(3):27-33. (In Russ.)]
3. Белецкая И.С., Каронова Т.Л., Астахов С.Ю. Уровень 25-гидроксивитамина D и матриксных металлопротеиназ-2 и -9 у больных первичной открытоугольной глаукомой и псевдоэкзофолиативной глаукомой/синдромом // Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 1. — С. 10–16. [Beletskaya IS, Karonova TL, Astakhov SY. 25-Hydroxyvitamin D and matrix metalloproteinases-2, -9 level in patients with pri-



- mary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma/syndrome. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(1):10-16. (In Russ.)] doi: 10.17816/OV10110-16.
4. Каронова Т.Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2014. [Karonova TL. Metabolic and molecular genetic aspects of vitamin D metabolism and the risk of cardiovascular disease in women. [dissertation] Saint Petersburg; 2014. (In Russ.)]
  5. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения Европейской России и Приуралья // Пермский медицинский журнал. — Т. 33. — № 5. — С. 60–66. [Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene in sampling of European Russia and Priuraliye population. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2016;33(5):60-66. (In Russ.)]
  6. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — № 4. — С. 60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662460-84.
  7. Руководство по клинической офтальмологии / Под ред. А.Ф. Бровкиной, Ю.С. Астахова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2014. [Brovkina AF, Astakhov YS, editors. Guidelines for Clinical Ophthalmology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014. (In Russ.)]
  8. Щербак И.Г. Биологическая химия. — СПб.: Из-во СПбГМУ, 2005. [Shcherbak IG. Biological chemistry. Saint Petersburg: Izdatel'stvo SPbGMU; 2005. (In Russ.)]
  9. Akdemir MO, Kirgiz A, Ayar O, et al. The Effect of Pseudoexfoliation and Pseudoexfoliation Induced Dry Eye on Central Corneal Thickness. *Curr Eye Res*. 2016;41(3):305-310. doi: 10.3109/02713683.2015.1030505.
  10. Alsalem JA, Patel D, Susarla R, et al. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(4):2140-2147. doi: 10.1167/iovs.13-13019.
  11. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol*. 2009;200(2):207-221. doi: 10.1677/JOE-08-0241.
  12. Berlanga-Taylor AJ, Knight JC. An integrated approach to defining genetic and environmental determinants for major clinical outcomes involving vitamin D. *Mol Diagn Ther*. 2014;18(3):261-272. doi: 10.1007/s40291-014-0087-2.
  13. European Glaucoma Prevention Study Group (Miglior S, Pfeiffer N, et al). Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007;114(1):3-9. doi: 10.1016/j.opthta.2006.05.075.
  14. Garcion E, Sindji L, Nataf S, et al. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> leads to early effects within the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2003;105(5):438-48. doi: 10.1007/s00401-002-0663-0.
  15. Germain P, Staels B, Dacquet C, et al. Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol Rev*. 2006;58(4):685-704. doi: 10.1124/pr.58.4.2.
  16. Goncalves A, Milea D, Gohier P, et al. Serum vitamin D status is associated with the presence but not the severity of primary open angle glaucoma. *Maturitas*. 2015;81(4):470-474. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.05.008.
  17. Kim JS, Kim YI, Song C, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci*. 2005;20(3):495-498. doi: 10.3346/jkms.2005.20.3.495.
  18. Kutuzova GD, Gabelt BT, Kiland JA, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) and its analog, 2-methylene-19-nor-(20S)-1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) (2MD), suppress intraocular pressure in non-human primates. *Arch Biochem Biophys*. 2012;518(1):53-60. doi: 10.1016/j.abb.2011.10.022.
  19. Lin Y, Ubels JL, Schotanus MP, et al. Enhancement of vitamin D metabolites in the eye following vitamin D<sub>3</sub> supplementation and UV-B irradiation. *Curr Eye Res*. 2012;37(10):871-878. doi: 10.3109/02713683.2012.688235.
  20. Lv Y, Yao Q, Ma W, et al. Associations of vitamin D deficiency and vitamin D receptor (Cdx-2, Fok I, Bsm I and Taq I) polymorphisms with the risk of primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:116. doi: 10.1186/s12886-016-0289-y.
  21. Sappington RM, Sidorova T, Long DJ, Calkins DJ. TRPV1: contribution to retinal ganglion cell apoptosis and increased intracellular Ca<sup>2+</sup> with exposure to hydrostatic pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(2):717-728. doi: 10.1167/iovs.08-2321.
  22. Schlotzer-Schrehardt U, Hammer CM, Krysta AW, et al. LOXL1 deficiency in the lamina cribrosa as candidate susceptibility factor for a pseudoexfoliation-specific risk of glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1832-1843. doi: 10.1016/j.opthta.2012.03.015.
  23. Taverna MJ, Selam JL, Slama G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4803-4808. doi: 10.1210/jc.2004-2407.
  24. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, 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.
  25. Tomaszewski BT, Zalewska R, Mariak Z. Evaluation of the endothelial cell density and the central corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Ophthalmol*. 2014;2014:123683. doi: 10.1155/2014/123683.
  26. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):187-193. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.083.

27. Wiggs JL. The cell and molecular biology of complex forms of glaucoma: updates on genetic, environmental, and epigenetic risk factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(5):2467-2469. doi: 10.1167/iov.12-9483e.
28. Yin Z, Pinte V, Lin Y, et al. Vitamin D enhances corneal epithelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7359-64. doi: 10.1167/iov.11-7605.
29. Yoo TK, Oh E, Hong S. Is vitamin D status associated with open-angle glaucoma? A cross-sectional study from South Korea. *Public Health Nutr*. 2014;17(4):833-843. doi: 10.1017/S1368980013003492.
30. Zhivotovsky B, Orrenius S. Calcium and cell death mechanisms: a perspective from the cell death community. *Cell Calcium*. 2011;50(3):211-221. doi: 10.1016/j.ceca.2011.03.003.

#### Сведения об авторах

**Инесса Станиславовна Белецкая** — врач-офтальмолог. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: glaziki@list.ru.

**Сергей Юрьевич Астахов** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

**Татьяна Леонидовна Каронова** — д-р мед. наук, заведующая НИЛ Клинической эндокринологии Института эндокринологии. ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: karonova@mail.ru.

**Ольга Владимировна Галкина** — канд. биол. наук, доцент, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ovgalkina@mail.ru.

**Евдокия Олеговна Богданова** — младший научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

**Евгений Леонидович Акопов** — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: elacop@mail.ru.

**Александра Анатольевна Козырева** — старший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики. ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: fairb@yandex.ru.

#### Information about the authors

**Inessa S. Beletskaya** — Ophthalmologist, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glaziki@list.ru.

**Sergey Yu. Astakhov** — MD, PhD, Professor, Head of the Department. Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.

**Tatiana L. Karonova** — MD, PhD, Head of Clinical Endocrinology Laboratory. Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karonova@mail.ru.

**Olga V. Galkina** — PhD, Head, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Scientific Research Institute of Nephrology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ovgalkina@mail.ru.

**Evdokia O. Bogdanova** — Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Scientific Research Institute of Nephrology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

**Evgeniy L. Akopov** — PhD, Assistant Professor. Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elacop@mail.ru.

**Alexandra A. Kozyreva** — Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics. Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: fairb@yandex.ru.