

ПЕРВИННА ВІДКРИТОКУТОВА ГЛАУКОМА: МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ. Огляд

Майденко К.М. <http://orcid.org/0000-0001-8650-8187>

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

maidenko_km@ukr.net

Актуальність. Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) є прогресуючою нейропатією зорового нерва з втратою гангліозних клітин сітківки (ГКС) та звуженням полів зору в очах з гоніоскопічно відкритим кутом. Основними механізмами цього вважаються підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ), порушення кровообігу, трабекулярної сітки (ТС), ішемічні порушення метаболізму та хронічне запалення. Разом з тим, питання щодо ролі генетичної схильності ПВКГ лишаються відкритими.

Ціль: аналіз сучасних даних щодо механізмів патогенезу прогресуючої нейропатії при ПВКГ та ролі генетичної схильності.

Методи. Проведено аналіз наукових публікацій у відкритих міжнародних електронних наукометричних базах даних Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, SID, MagIran, IranMedex, IranDoc, ScienceDirect, Embase за ключовими словами (загалом 67 джерел). Глибина пошуку – 10 років (2012-2022).

Результати. У світі налічується понад 60 мільйонів хворих на глаукому, 20 % з яких мають її невиліковну стадію. До 2040 року прогнозується збільшення кількості хворих до 112 мільйонів, при цьому на ПВКГ буде припадати 75 % випадків. Серед основних механізмів виникнення глаукоми важлива роль належить хронічному запаленню та імунним пошкодженням, які виникають у відповідь на ішемічне ураження. Затяжний запальний процес призводить до гіперсекреції медіаторів запалення та інфільтрації запальних клітин в ішемізовану тканину, що обтяжує вплив підвищення ВОТ та ішемії. Відомо, що мутації у гені Toll-подібного рецептора 4 (*TLR4*) пов'язані як з інфекційними, так і неінфекційними захворюваннями і, у тому числі, ПВКГ: активація *TLR4* ініціює фіброз ТС, викликає підвищення ВОТ, активує апоптоз ГКС у моделі гострої глаукоми. Такі ліганди *TLR4*, як білки теплового шоку та ліпополісахариди є антигенами-кандидатами виникнення глаукоми. Надекспресовані на мікроглії сітківки та астроцитах *TLR4* індуюють вроджену імунну відповідь через активацію NF-κB, що посилює експресію прозапальних цитокінів.

Висновки. Перспективним напрямком є вивчення внеску мутацій *TLR4* у механізми ПВКГ, що дозволить виявити шляхи імунних порушень та встановити генетичний ризик окремих мутацій у різних етнічних групах.

Ключові слова: глаукома, метаболізм, імунні порушення, *TLR4*.

Актуальність. Глаукома – група очних захворювань з багатофакторною оптичною дегенеративною нейропатією, що характеризується хронічною прогресуючою незворотною дегенерацією диска зорового нерва, виникненням характерного звуження полів зору, загибеллю гангліозних клітин сітківки (ГКС) та їх аксонів [28, 63].

Актуальність і складність проблеми лікування ПВКГ полягає в тому, що сучасні лікувальні заходи не завжди є ефективними. Це пояснюється складністю патогенетичних механізмів розвитку захворювання і нерідко симптоматичним, а не патогенетичним підходом до його профілактики та лікування. Високий рівень недіагностованих випадків і прогресуючий перебіг захворювання, що призведе до невиліковної сліпоти та інвалідності, значні економічні витрати на лікування, які збільшуються у багато разів у розвинутій стадії захворювання, говорять про необхідність проведення скринінгу ПВКГ і, у тому числі, визначення генетичної схильності з переглядом та розробкою нових принципів та підходів на організаційному, методичному, лікувально-діагностичному етапах, а також на етапі диспансерного спостереження [30, 58].

Ціль: аналіз сучасних даних щодо механізмів патогенезу прогресуючої нейропатії при ПВКГ та ролі генетичної схильності.

МЕТОДИ

Проведено аналіз наукових публікацій у відкритих міжнародних електронних наукометричних базах даних Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, SID, MagIran, IranMedex, IranDoc, ScienceDirect, Embase за ключовими словами. Глибина пошуку – 10 років (2010-2022).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Медична та соціальна значущість проблеми

У світі налічується понад 60 мільйонів хворих на глаукому, 20 % з яких мають невиліковну стадію хвороби [46]. До 2040 року прогнозується збільшення кількості хворих на глаукому до 112 мільйонів, при цьому на первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ) буде припадати 75 % випадків [4, 5, 65]. За уточненими даними, загальна популяція людей, які страждають на ПВКГ, у світі в 2020 році становила 68,56 млн осіб, більше 53 %

з них припадало на Азію, 15,58 % – на Африку, 13,43 % – на Європу, 5,69 % – на Південну Америку, 8,8 1% – на Північну Америку [59, 66]. Кількість хворих на глаукому у всьому світі, в тому числі в Україні, збільшується на 20 млн. кожні 10 років [2].

В Україні на даний час поширеність глаукоми досягає 612,7 на 100 тис. населення і виходить на перше місце серед інвалідизуючих офтальмологічних захворювань [1]. Внаслідок тривалої безсимптомної течії глаукома може залишатися недіагностованою протягом тривалого часу, тому справжню картину захворюваності оцінити досить важко.

Часткова втрата працездатності через глаукому за останні 25 років збільшилася на 122 % з піком у 60 років [3]. В Україні протягом останніх років глаукома входила до трійки лідерів серед основних причин інвалідності по зору та становила 0,32 на 10 тис. населення. Основною причиною інвалідизації від глаукоми є нездатність хворих оплачувати вагомі витрати на ефективне лікування [3].

Необоротна втрата зору, пов'язана з глаукомою, призводить до зниження якості життя, погіршення фізичного, психоемоційного стану та соціального становища, а також суттєво збільшує витрати сімейного бюджету та витрати в системі охорони здоров'я [26, 38]. Так, у більшості пацієнтів виникають дефекти центрального та периферичного зору, що впливає на їх здатність читати, ходити, розпізнавати обличчя та водити машину, пацієнти також схильні до високого ризику розвитку депресії [17].

У представників усіх рас розповсюдженість ПБКГ збільшується з віком: населення старше 80 років має найвищий ризик розвитку ПБКГ (9,2 %) серед усіх вікових груп, що пов'язано з вищим внутрішньоочним тиском (ВОТ) та меншою товщиною центральної частини рогівки [60]. У 2020 р. глаукома спричинила 11 % усіх випадків сліпоти у світі у віковій групі старше 50 років [55], а глобальна поширеність глаукоми серед людей віком від 40 до 80 років оцінювалася у 3,5 % [27].

Чоловіча стать також є значним фактором ризику ПБКГ: чоловіки більш сприйнятливі до захворювання, ніж жінки [66]. Точні причини цього залишаються неясними, можливо, це пов'язано з більшою осьовою довжиною та більшою глибиною передньої камери, можливо, з більшою часткою серцево-судинної патології та курінням серед чоловіків [29].

Класифікація та періодизація глаукоми

Розрізняють кілька підтипів глаукоми – первинна відкритокутова, первинна закритокутова,

вторинна відкритокутова, вторинна закритокутова та глаукома з нормальним тиском [15]. ПБКГ є прогресуючою нейропатією зорового нерва з втратою ГКС та погіршенням полів зору в очах з гоніоскопічно відкритими кутами, з підвищеним ВОТ або без нього; анатомічно ПБКГ викликається ушкодженням трабекулярної сітки (ТС) [31, 32].

Визначення ПБКГ у міжнародних керівництвах робить більший акцент на її патологічній сутності, що вказує на те, що ПБКГ не є окремим захворюванням, а може містити кілька патологічних станів, загальною характеристикою яких є первинна поразка ГКС та їх аксонів. Так, відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Глаукома первинна відкритокутова. Первинна та вторинна медична допомога». (затверджено Наказом МОЗ України від 23 листопада 2011р. № 816), ПБКГ класифікується: за стадіями – на початкову (I), що далеко зайшла (II), запущену (III), термінальну (IV); за рівнем ВОТ – з нормальним станом (A), помірно підвищеним (B), високим (C); по динаміці зорових функцій – зі стабілізованою та нестабілізованою функцією; по різновиду – на звичайну, псевдоексfolіативну та пігментну; за місцем основного блокування відтоку – у трабекулярній, інтрасклеральній зоні, шоломовому каналі. В окремі форми виділено підозру на глаукому, преглаукому та змішану форму (з комбінованим ураженням місць основного відтоку). Діагноз ПБКГ встановлюється на підставі характерних дегенеративних змін у диску зорового нерва, що супроводжуються прогресуючим порушенням полів зору, розвитком скотом або сліпих плям у полі зору.

Основні патогенетичні механізми ПБКГ

До основних етіопатогенетичних факторів ПБКГ відносяться короткозорість, порушення ВОТ та кровопостачання зорового нерва, хоча її патофізіологічні механізми досі остаточно не з'ясовані [48]. Тривала очна гіпертензія корелює із загибеллю ГКС та їх аксонів, що призводить до втрати зору [45]. Хоча механізми, за допомогою яких ВОТ сприяє прогресуванню глаукоми, до кінця не вивчені, високий ВОТ, поряд з такими факторами ризику, як діабет, короткозорість, вік, обтяжений сімейний анамнез, етнічна приналежність, відіграють провідну роль у розвитку ПБКГ [61].

Загалом існує кілька теорій виникнення ПБКГ: судинна, механічна (ретенційна, гідромеханічна), дистрофічна (теорія первинної склеропатії), метаболічна, концепція лікворної гіпертензії, кон-

цепція індивідуальної норми внутрішньоочного тиску. Відомі й нові гіпотези та теорії, що пояснюють патогенез глаукоми: «гіпотеза безпечного ВОР» та «теорія градієнта очно-черепного тиску», що пояснюють взаємозв'язки між ВОР та розвитком ПВКГ [34].

Серед них основними вважаються дві теорії, що найчастіше використовуються для пояснення патогенезу глаукоми – механічна та судинна, і в обох ключова роль відведена окислювальному стресу [14]. Крім того, генетичні аномалії ініціюють каскад подій, що призводять до глаукоматозного пошкодження та ремоделювання зорового нерва [22].

Більшість випадків необоротної сліпоти, що спостерігаються при глаукомі та багатьох інших нейродегенеративних захворюваннях, виникають у задньому сегменті ока і пов'язані, в основному, із запаленням та окисним стресом за рахунок утворення активних форм кисню та азоту, які є метаболітами з високою здатністю посилювати процеси аутофагії та макрофігії, стимулювати дисфункцію, некроз, апоптоз і загибель клітин [52].

Встановлено, що при глаукомі дегенерація ТС, що індукована окислативним пошкодженням, може спричинити порушення шляхів відтоку водянистої вологи та подальше підвищення ВОР, причому окислативний стрес у цьому випадку є обтяжуючим фактором у механічній теорії патогенезу глаукоми [14].

Відповідно до механістичної теорії, пов'язаної з ВОР, підвищена компресія аксональних волокон з деформацією гратчастої пластинки і порушенням струму аксоплазми призводить до загибелі ГКС, викликає зміни в мітохондріях за допомогою їх власного поділу, що стимулює вироблення активних форм кисню (АФК), прискорює утворення окисних аддуктів, збільшує концентрацію гемоксигенази-1, викликає аномальну втрату крист, продукцію цитохрому С, ретроградне нейротрофічне інгібування та зниження рівня АТФ, підвищує рівень нітритів та перекисного окиснення ліпідів сітківки, а також знижує рівень антиоксидантів сітківки та стимулює глутаматергічну нейротоксичність [37].

Окислювальний стрес так само пов'язаний з ТС, що розташована в склерокорнеальному куті, який омивається водянистою вологою, і є найбільш вразливою тканиною передньої камери до окислювального пошкодження, зважаючи на постійний вплив світла, дуже високу мітохондріальну активність і схильність до запалення. Підвищення окислативно-антиоксидантного дисбалансу знижує

захист супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, викликаючи порушення клітин ТС, опосередковане АФК. Дегенерація ТС відбувається внаслідок зниження клітинної адгезії до сусіднього позаклітинного матрикса, надмірної експресії фібронектину, що знижує проникність клітин ТС, прямого пошкодження ДНК та зниження локальної антиоксидантної активності [37]. Крім цього, ендотелій ТС може виділяти оксид азоту, який у поєднанні з вільними радикалами погіршує метаболізм клітин ТС та змінює їхню рухливість.

Оксид азоту стимулює синтез глутамату та інших міжклітинних месенджерів та змінює активність АТФ-залежних Na^+/K^+ насосів з деполяризацією мембран, що є одним із патогенетичних механізмів глаукоми [14]. Зміна циклу глутамат/глутамін під впливом окисного стресу призводить до підвищення в сітківці нейротоксичного рівня глутамату, що спричиняє пошкодження клітинних компонентів та опосередковується кальцієм, спричиняючи деполяризацію мембран та надмірне утворення АФК.

Оксид азоту також може реагувати з атомарним киснем (O^\cdot) з утворенням потужного пероксинітритного нейротоксичного радикалу (ONOO^\cdot) в нейронах сітківки. Аніон-супероксидний радикал ($\text{O}_2^{\cdot-}$) та найбільш реактивний вільний гідроксильний радикал (OH^\cdot), вступаючи в реакцію із сусідніми молекулами ДНК, ліпідів або білків, змінюють структуру клітинної мембрани ТС [14].

Апоптоз ГКС при глаукоматозному пошкодженні сам по собі викликає гіперпродукцію АФК, що сприяє окисному стресу, який ушкоджує сітківку, викликаючи вторинну дегенерацію ГКС та генеруючи цикл позитивного зворотного зв'язку [14]. Окисний стрес також може посилювати синтез ряду цитокінів, у тому числі інтерлейкінів, інтерферону- γ та α -фактору некрозу пухлини ($\text{TNF-}\alpha$), що сприяє подальшому пошкодженню аксонів [56].

Судинна теорія базується на вивченні ролі патології кровообігу в судинах сітківки, що призводить до ішемії та подальшому продукуванню гідроксильних радикалів, що є основною причиною ушкодження сітківки. Ці фактори активують сигнальні молекули, такі як мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК) і ядерний фактор каппа В ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), які індукують вироблення АФК, подальший ангиогенез та нейрональний апоптоз, які пов'язані з імунними відповідями [25, 51].

Існують також дані про загальні шляхи окисного стресу, що пов'язують судинну і механічну

теорії. Згідно з цими даними, зниження кровотоку може бути викликане механічним стиском судинних стінок внаслідок підвищеного ВОТ. Цей процес впливає на кровопостачання ламінарних сегментів, пошкоджує аксони ГКС, викликає дизрегуляцію судин сітківки внаслідок надлишкової продукції АФК та збільшення експресії НАДФН-оксидази-2 та окисленого рецептора ЛПНП1 (LOX1) лектинового типу та ендотеліальної дисфункції в артеріолах сітківки [64].

З іншого боку, судинна дизрегуляція може бути пов'язана з ушкодженням ТС, що специфічним чином пов'язано з гіперпродукцією вільних радикалів внаслідок ендогенного аеробного метаболізму [14]. Ендотелій ТС може вивільняти ендотеліні, які здатні викликати вазоконстрикцію, змінювати рухливість ТС, проникність судин та зміни ВОТ [21]. Крім того, ендотелій ТС індукуює ішемію, не пов'язану з конструкцією судин, шляхом зниження активності АТФ-залежного Na^+/K^+ -насоса [21, 64].

Точкою ініціації ПВКГ можуть бути самі тіла ГКС, їх аксони або і ті, й інші внаслідок ендогенних дефектів (генетичних або епігенетичних змін) та/або дії екзогенних шкідливих факторів, серед яких найважливіше значення має запалення [34]. При ПВКГ запалення виникає у відповідь на ішемічне ураження, при цьому затяжний запальний процес призводить до гіперсекреції медіаторів запалення та інфільтрації запальних клітин в ішемізовану тканину, і може впливати на ГКС, викликаючи проапоптотичні реакції [42]. Найчастіше це відбувається у стресових ситуаціях, таких як підвищення ВОТ або зниження перфузії внаслідок низького артеріального тиску та ішемії. Порушення процесів ауторегуляції кровотоку викликає періоди відносної ішемії, що призводить до реперфузійного пошкодження при відновленні нормального кровотоку, і, як результат – у уражених ділянках може збільшитись концентрація медіаторів запалення [42].

Дослідження вмісту прозапальних цитокінів показали підвищення IL-4, IL-12, IL-15, фактору зростання фібробластів (FGF), зниження рівня запального білка макрофагів (MIP-1 α) у зразках сльози та підвищення IL-5, IL-12, IL-15, IFN- γ та MIP-1 α у водянистій волозі пацієнтів з ПВКГ [10]. Визначено також підвищення вмісту IL-12, IL-13 і моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 [62], TGF β 2 та SFRP1 [23], GM-CSF, інтерферону- γ , IL-1 β , IL-2, -4, -5, -6, -7, -10, -12, TNF- α [41].

Підвищена концентрація АФК індукуює активацію NF- κ B як у сітківці, так і в ТС, що стимулює

експресію прозапальних біомаркерів, включаючи молекулу адгезії ендотеліальних лейкоцитів-1 (ELAM-1), інтерлейкін-1 α (IL-1 α), інтерлейкін-6 (IL-6) та інтерлейкін-8 (IL-8) [10, 31].

Необхідно зазначити, що при ПВКГ запалення супроводжує розвиток метаболічних порушень сітківки та має характер низькоінтенсивного хронічного паразапалення (мета-запалення), що посилює відповідь на стресові стимули, особливо хронічний окисний стрес. Надмірне неконтрольоване паразапалення може викликати гострі запальні реакції з вивільненням різних медіаторів, у тому числі, цитокінів та хемокінів, що потенціюють пошкодження нервових елементів сітківки [8].

Прогресування окисного стресу протягом тривалого часу може призвести до порушення регуляції місцевої захисної імунної відповіді, яка опосередковується гліальними клітинами [45]. Втрата імунного контролю та нейрозахисту резидентними гліальними клітинами у шарі гангліозних клітин та/або у внутрішньому плексіформному шарі сітківки призводить до нейродегенерації.

Нейрозапалення і активація мікроглії так само пов'язані зі старінням сітківки та нейродегенеративними захворюваннями, а збільшення прозапальних факторів у сітківці, що старіє, може вказувати на підвищене залучення в цей процес мікроглії [23]. Активація мікроглії пов'язана з вивільненням цитокінів, хемокінів та факторів росту, що визначає механізми розвитку патологічних процесів. Виконуючи функції «професійних» фагоцитів сітківки, мікроглія відповідає за кліренс патогенів, омертвілих клітин та білкових агентів [19]. Однак з віком їх фенотипова різноманітність та фагоцитарна здатність помітно знижуються, що може призвести до накопичення білкових агентів та залишків мієліну, які провокують нейрозапалення та нейродегенерацію сітківки. Таким чином, при ПВКГ стресові стимули, включаючи окисний, токсичний та ішемічний стрес через TLR зрушують фізіологічний імунний баланс, що призводить до хронічного запального дегенеративного процесу у сітківці.

В нормі паразапалення викликає швидке усунення пошкоджених клітин, клітинного дедриту та інших продуктів окисного стресу. Цей процес здійснюється за допомогою розпізнавання шкідливих метаболітів толл-подібними рецепторами (TLR), які експресовані на гліальних клітинах, з подальшою їх активацією та вивільненням цитокінів, хемокінів, факторів апоптозу, активації комплементу, що спрямовано на відновлення гомеостазу сітківки [18, 33]. Але стійкі оксида-

тивні порушення протягом тривалого часу викликають більш високий ступінь хронічного паразитизації, яке переростає у патогенетичний чинник ПБКГ [43].

Ендогенні ліганди TLR (патерни, що пов'язані з пошкодженнями – damage associated molecular pattern, DAMP), активують два сигнальні шляхи – ядерний фактор-кВ (NF-кВ) і MyD88-залежний шлях TLR [33, 53]. Активована мікроглія продукує прозапальні цитокіни (TNF- α та IL-1 β), експресує основний комплекс гістосумісності класу II (MHC-II), що посилює рухливість мікроглії, фагоцитоз та проліферацію [47].

Роль генетичних факторів у виникненні ПБКГ

Оскільки обтяжений сімейний анамнез є фактором ризику ПБКГ, яка зустрічається у більш ніж одного члена сім'ї у 4-16 % випадків, вважається, що захворювання має генетичну, спадкову основу [16, 44]. Однак ця генетична основа є досить складною і не демонструє чітких шляхів успадкування [16]. Останніми роками генетичні та геномні дослідження показали обнадійливі докази можливого генетичного внеску до патогенезу глаукоми [67].

Починаючи з вивчення варіантів одного гена, генетичний аналіз розширився до повноекзомного секвенування (WES), повногеномних асоціативних досліджень (GWAS) та оцінки генетичного/полігенного ризику (G/PRS) як методів для виявлення можливих генетичних факторів ризику, що лежать в основі глаукоми [30, 57]. Ці дослідження значною мірою прояснили деякі аспекти патогенезу глаукоми як захворювання зі складним типом спадкування [30]. На сьогодні приблизно 5 % ПБКГ пов'язують із моногенними, чи менделевськими, формами глаукоми [58].

Успадкування ПБКГ можна розділити на дві основні категорії: прямий зв'язок (підвищений ризик ПБКГ) та непрямий (підвищений ризик фенотипового прояву – компонента захворювання). Перший стосується кількох генів, пов'язаних з ПБКГ шляхом сімейного генетичного зчеплення, основними прикладами якого є гени міоциліну (*MYOC*), оптиневрину (*OPTN*), домену, що повторюється WD36 (*WDR36*), цитохрому P450, сімейства 1 підродино В поліпептида 1 (*CYP11B1*), нейротрофіну 4 (*NTF4*) [58]. При успадкуванні від 0 (немає генетичного впливу) до 1 (фенотип визначається генами), цим генам приписують успадкування ПБКГ на рівні близько 0,81.

Друга група факторів відноситься до ознак ендотипу та є успадкованими, поліморф-

ними та пов'язаними з патогенезом ПБКГ [58]. Показовими прикладами є BOT, товщина центральної частини рогівки, вертикальне співвідношення чашки та диска (ВСЧД), площа чашки та площа диска [58]. BOT і ВСЧД є справжніми ендотипами ПБКГ, тоді як центральна товщина рогівки може і не бути фізіологічно значущою ознакою, оскільки молекулярні механізми, що лежать в основі генетичного регулювання цієї ознаки, недостатньо вивчені [9]. Підвищене BOT показало відносно сильну оцінку успадкування та продемонструвало генетичну кореляцію з ПБКГ [7].

На сьогоднішній день гени, пов'язані з підвищеним ризиком BOT та/або ПБКГ, включають: *ABCA1*, *ABO*, *ADAMTS8*, *ADAMTS17*, *ADAMTS18*, *NUDT7*, *AFAP1*, *ANGPT1*, *ANTXR1*, *ARHGEF12*, *ARID5B*, *ATXN2*, *CAVI-CAV2*, *CAVI-CAV2 MYOF*, *FAM125B*, *FNDC3B*, *FOXC1*, *FOXP1*, *GAS7*, *GLCCII-ICAI*, *GLIS3*, *GMDS*, *HIVEP3*, *INCA1*, *LMX1B*, *LOC171391*, *MADD*, *MIR548F3*, *MR*, *PD*, *PD*, *SIX1/SIX6*, *SEPT9*, *TMCON-TE 2*, *SP11 RD*, *TFEC*, *TXNRD2* [20, 35, 63, 67]. Але при цьому всі ці гени незалежно не пов'язані з ПБКГ, а їх молекулярні механізми вивчені недостатньо.

Генетичні епідеміологічні дослідження здоров'я та старіння дорослих (GERA) шляхом мультиетнічного GWAS населення африканського, азіатського, латиноамериканського та неіспаномовного європейського походження виявили п'ять нових варіантів, які значною мірою пов'язані з ПБКГ, значимість трьох нових варіантів, була підтверджена в когорті UK Biobank (UKBB) [13]. Ці три локуси були розташовані в наступних генах або поряд з ними в їх провідних варіантах: *PDE7B* (rs9494457), *TMCTC2* (rs324794) та *FMNL2* (rs56117902) [13]. Ще шість додаткових нових локусів розташовані в наступних генах або поряд з ними: *IKZF2* (rs56335522), *ANKH* (rs76325372), *CADM2* (rs34201102), *DGKG* (rs9853115), *LMX1B* (rs55770306) і *EXOC2* (rs2073006) [13].

Дослідження африканського походження та оцінки глаукоми (ADAGES) III виявило новий варіант rs185815146 *ENO4*, значно пов'язаний з ПБКГ [57]. Інший метааналіз GWAS, проведений серед афроамериканців, виявив новий варіант rs141186647, розташований у *EXOC4* – гені, що кодує SEC-8 (білок, що бере участь у транспорті та секреції везикул) [9].

Два нових простих нуклеотидних поліморфізми (single nucleotide polymorphisms – SNP): rs9475699 та rs62023880, що розташовані між *COL21A1-DST* та *MNS1-ZNF280D*, також були пов'язані з ПБКГ,

хоча вони не перевищували поріг повногеномної значущості [9]. Відзначено, що жоден з цих варіантів не був помітний у європейських популяціях, хоча деякі з варіантів, виявлених у європейських та азійських GWAS, також були ідентифіковані в африканських популяціях (*TXNRD2*, *CDKN2B-AS1* та *TMC01*) з номінальною значимістю, так само ідентифіковані варіанти мали різні частоти алелів у популяціях Європи/Азії та Африки [9].

У декількох GWAS, проведених в азійських і європейських когортах, виявилось, що 7 нових варіантів в генах *LMX1B*, *MEIS2*, *ANKRD55-MAP3K1*, *LOXL1*, *FNDC3E*, *HMG2* і *LHPF* або поряд з ними пов'язані з ПБКГ на рівні повногеномної значущості; з них 3 варіанти були пов'язані з ПБКГ у китайській популяції та 4 – у європейській [50]. На додаток до їх зв'язку з ПБКГ, ці варіанти також були пов'язані з ЦД2 та серцево-судинними захворюваннями, що дозволяє припустити певний взаємозв'язок ПБКГ із цими захворюваннями [50].

Метааналіз GWAS, проведений з використанням спільних даних з UKBB та Австралійського і Новозеландського реєстру запущеної глаукоми (ANZRAG), виявив 24 варіанти, пов'язаних з ПБКГ, 11 з яких були новими. До них відносяться SNP поруч із генами *CADM2*, *THSD7A*, *ANGPT1*, *ANKH*, *LOC101929614-LOC105378153*, *EXOC2*, *BICC1*, *MECOM*, *CTTNBP2-CFTR*, *ETSI1* і *LOC107986141-LOC107986142* [36].

У популяційній вибірці Бразилії виявлено асоціацію між rs9913911 (*GAS7*) і ризиком ПБКГ, виявлено так само адитивний ефект при поєднанні *GAS7* з rs2472493 (*ABCA1*). Також визначено зв'язок між rs9913911 (*GAS7*) та ризиком антиглаукоматозного хірургічного втручання [6].

SNP у гені *TLR4* пов'язані як з інфекційними, так і неінфекційними захворюваннями. *TLR4* відіграє кілька ролей, пов'язаних з ПБКГ: активація *TLR4* змінює фіброз ТС під час стимуляції TGF- β та викликає підвищення BOT [24]. Зв'язування *TLR4*/HMGB1 активує апоптоз ГКС у моделі гострої глаукоми, а білки теплового шоку (HSP) та ліпополісахариди (LPS), які є лігандами *TLR4*, вважаються антигенами-кандидатами глаукоми нормального тиску [12, 54].

Дослідження показали, що rs2149356G здатна утворювати мікроРНК, орієнтовану на гени аутофагії; існують асоціації між *TLR4* rs1927911, rs12377632, rs2149356 та ПБКГ; rs4986790 A/G та rs4986791 C/T сильно знижують ризик ПБКГ [11]. Однак функції поліморфізмів *TLR4* у моделі глаукоми повною мірою не визначені [11]. Як було

показано вище, ПБКГ має зсув парадигми у бік запального захворювання та аутоімунітету, тому *TLR4* відіграють роль у патогенезі глаукоми, яка класифікується як нейрозапальне та аутоімунне захворювання, та розглядаються як генетичний маркер ПБКГ, однак для підтримки цієї парадигми все ще потрібні додаткові докази [11].

TLR4 передають сигнали через MyD88-залежні та TRIF-залежні шляхи для активації функцій NF- κ B та IRF3, пов'язаних із запальним процесом; активація *TLR4* викликає фіброз та порушення процесів детоксикації клітин ТС [43].

Дослідження в мексиканській популяції показало, що D299G (rs4986790) і T399I (rs4986791) *TLR4* збільшують ризик і можуть бути використані як алелі генетичної схильності до ПБКГ [40]. Ці дані суперечать популяційному дослідженню в Саудівській Аравії, в якому не вдалося виявити зв'язок між T399I та ПБКГ [39]. При дослідженні японської популяції некодуючі області поліморфізмів *TLR4* (5'-нетранслюєма область – rs10759930 і rs1927914), інтрон (rs1927911, rs12377632 і rs2149356) та 3'-нетранслюєма область (rs7037117) виявилися пов'язаними з ПБКГ [40].

Відкриття того факту, що пригнічення *TLR4* знижує опосередковане TGF β 2 накопичення позаклітинного матриксу для зменшення підвищеного BOT, забезпечує нову терапевтичну мішень при глаукоматозному пошкодженні, що розгортається у ТС [49]. Проте отримані результати все ще суперечливі.

ВИСНОВКИ

Найбільш значущими факторами в етіопатогенезі нейродегенеративних процесів при ПБКГ є окислювальний стрес та запалення, що індукує та модулює процеси аутофагії, мітофагії, некрозу та апоптозу.

Особлива роль належить хронічному метазапаленню та нейрозапаленню, пов'язаному з Toll-подібними рецепторами 4 (*TLR4*). Надекспресовані на мікроглії сітківки та астроцитах *TLR4* індукують вроджену імунну відповідь за рахунок активації фактора транскрипції NF- κ B, що посилює експресію прозапальних цитокінів та індукує подальший каскад запально-протизапальних процесів.

Вивчення внеску генів-кандидатів ПБКГ показало, що шкали полігенного ризику (PRS) європейського походження не завжди застосовні до неєвропейських досліджень, що диктує необхідність подальших досліджень для оцінки генетичної основи ПБКГ у різних етнічних групах.

REFERENCES

1. Isaev AA, Serdyuk VN, Ustimenko SB. [The prevalence and epidemiology of primary open-angle glaucoma]. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2021;11(3):343-354. [in Russian]. DOI: 10.34883/PI.2021.11.3.033.
View at:
Publisher Site: <https://glaz.recipe.by/ru/?editions=2021-tom-11-n-2-5>
Elibrary: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46941418>
URL: <https://recipe.by/wp-content/uploads/2021/10/343-354rz.pdf>
2. Rykov SO, Medvedovskaya NV, Troyanov DP. [Current state and dynamics of glaucoma prevalence among the adult population of Ukraine]. *The health of the nation*. 2012; 2(22):119-121. [in Ukrainian].
View at:
NBUV: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/Uzn_2012_2-3_24.pdf
3. Rykov SA, Mogilevsky SYu, Petrenko OV, Denisyuk LI, Medvedovskaya NV, Korytnyuk RS. New possibilities of conservative treatment of primary open-angle glaucoma. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2018; Issue 1. 2(143):184-188. [in Russian]. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-184-188.
View at:
Publisher Site: [https://vpbm.com.ua/ua/issue-1-part-2-\(143\),-2018/10552](https://vpbm.com.ua/ua/issue-1-part-2-(143),-2018/10552)
Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-konservativnogo-lecheniya-pervichnoy-otkrytougolnoy-glaukomy>
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-konservativnogo-lecheniya-pervichnoy-otkrytougolnoy-glaukomy/viewer>
4. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of glaucoma: the past, present, and predictions for the future. *Cureus*. 2020 Nov 24; 12(11):e11686. DOI: 10.7759/cureus.11686.
View at:
Publisher Site: <https://www.cureus.com/articles/42672-epidemiology-of-glaucoma-the-past-present-and-predictions-for-the-future>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391921/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7769798/>
5. Allison K, Patel DG, Greene L. Racial and ethnic disparities in primary open-angle glaucoma clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e218348. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8348.
View at:
Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779939>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003274/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132140/>
6. Araki MVR, Silva YCO, Rodrigues TAR, Bajano FF, de Souza BB, Costa FF, Costa VP, de Melo MB, de Vasconcellos JPC. Association of ABCA1 (rs2472493) and GAS7 (rs9913911) gene variants with primary open-angle glaucoma in a Brazilian population. *Mol Vis*. 2022 Feb 22;28:1-10.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35400990/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8942454/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/35400990>
7. Aschard H, Kang JH, Iglesias AI, Hysi P, Cooke Bailey JN, Khawaja AP, Allingham RR, Ashley-Koch A et al. Genetic correlations between intraocular pressure, blood pressure and primary open-angle glaucoma: a multi-cohort analysis. *Eur J Hum Genet*. 2017 Nov;25(11):1261-1267. DOI: 10.1038/ejhg.2017.136.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/ejhg2017136>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28853718/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643970/>
8. Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res*. 2021 Jul; 83:100916. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100916.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946220300884?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075485/>
9. Bonnemaier PWM, Iglesias AI, Nadkarni GN, Sanywa AJ, Hassan HG, Cook C; GIGA Study Group, Simcoe M et al. Genome-wide association study of primary open-angle glaucoma in continental and admixed African populations. *Hum Genet*. 2018 Oct; 137(10):847-862. DOI: 10.1007/s00439-018-1943-7.

- View at:
 Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-018-1943-7>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317457/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754628/>
10. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, Morales-Fernandez L, Perucho-Gonzalez L, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2020 Sep;98(6):e768-e772. DOI: 10.1111/aos.14374.
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14374>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043817/>
11. Chaiwiang N, Poyomtip T. The association of toll-like receptor 4 gene polymorphisms with primary open angle glaucoma susceptibility: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019 Apr 2;39(4):BSR20190029. DOI: 10.1042/BSR20190029.
 View at:
 Publisher Site: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/39/4/BSR20190029/110873/The-association-of-toll-like-receptor-4-gene>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877182/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6443948/>
12. Chi W, Li F, Chen H, Wang Y, Zhu Y, Yang X, Zhu J, Wu F, Ouyang H, Ge J, Weinreb RN, Zhang K, Zhuo Y. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production in acute glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jul 29;111(30):11181-6. DOI: 10.1073/pnas.1402819111.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1402819111>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024200/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121847/>
13. Choquet H, Paylakhi S, Kneeland SC, Thai KK, Hoffmann TJ, Yin J, Kvale MN, Banda Y, Tolman NG, Williams PA, Schaefer C, Melles RB, Risch N, John SWM, Nair KS, Jorgenson E. A multiethnic genome-wide association study of primary open-angle glaucoma identifies novel risk loci. *Nat Commun.* 2018 Jun 11;9(1):2278. DOI: 10.1038/s41467-018-04555-4.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-04555-4>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891935/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995837/>
14. Dammak A, Huete-Toral F, Carpena-Torres C, Martin-Gil A, Pastrana C, Carracedo G. From oxidative stress to inflammation in the posterior ocular diseases: diagnosis and treatment. *Pharmaceutics.* 2021 Aug 31;13(9):1376. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091376.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/9/1376>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575451/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8467715/>
15. Dietze J, Blair K, Havens SJ. Glaucoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855805/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538217/>
16. Drewry MD, Challa P, Kuchtey JG, Navarro I, Helwa I, Hu Y, Mu H, Stamer WD, Kuchtey RW, Liu Y. Differentially expressed microRNAs in the aqueous humor of patients with exfoliation glaucoma or primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2018 Apr 1;27(7):1263-1275. DOI: 10.1093/hmg/ddy040.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/hmg/article/27/7/1263/4833563?login=true>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29401312/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048986/>
17. Fea AM, Hengerer F, Lavia C, Au L. Glaucoma quality of life. *J Ophthalmol.* 2017; 2017:4257151. DOI: 10.1155/2017/4257151.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2017/4257151/>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804646/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540390/>
18. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell.* 2020 Mar 19;180(6):1044-1066. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.041.

- View at:
Publisher Site: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30218-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286742030218X-%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30218-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286742030218X-%3Fshowall%3Dtrue)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164908/>
19. Franco-Bocanegra DK, McAuley C, Nicoll JAR, Boche D. Molecular mechanisms of microglial motility: changes in ageing and Alzheimer's disease. *Cells*. 2019 Jun 25;8(6):639. DOI: 10.3390/cells8060639.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/6/639>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242692/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627151/>
20. Gao XR, Huang H, Nannini DR, Fan F, Kim H. Genome-wide association analyses identify new loci influencing intraocular pressure. *Hum Mol Genet*. 2018 Jun 15; 27(12):2205-2213. DOI: 10.1093/hmg/ddy111.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/hmg/article/27/12/2205/4956188?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617998/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985721/>
21. Gericke A, Mann C, Zadeh JK, Musayeva A, Wolff I, Wang M, Pfeiffer N, Daiber A, Li H, Xia N, Prokosch V. Elevated intraocular pressure causes abnormal reactivity of mouse retinal arterioles. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Dec 29; 2019:9736047. DOI: 10.1155/2019/9736047.
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/9736047/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31976030/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954472/>
22. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J Clin Med*. 2020 Mar 11;9(3):761. DOI: 10.3390/jcm9030761.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/761>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32168880/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141380/>
23. Guo L, Choi S, Bikkannavar P, Cordeiro MF. Microglia: key players in retinal ageing and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2022 Mar 17; 16:804782. DOI: 10.3389/fncel.2022.804782.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2022.804782/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35370560/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8968040/>
24. Hernandez H, Medina-Ortiz WE, Luan T, Clark AF, McDowell CM. Crosstalk between transforming growth factor beta-2 and toll-like receptor 4 in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Mar 1;58(3):1811-1823. DOI: 10.1167/iovs.16-21331.
View at:
Publisher Site: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2614665>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346614/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374883/>
25. Hondur G, Göktas E, Yang X, Al-Aswad L, Auran JD, Blumberg DM, Cioffi GA, Liebmann JM, Suh LH, Trief D, Tezel G. Oxidative stress-related molecular biomarker candidates for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Aug 1; 58(10):4078-4088. DOI: 10.1167/iovs.17-22242.
View at:
Publisher Site: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2650655>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28820925/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685420/>
26. Jin S, Trope GE, Buys YM, Badley EM, Thavorn K, Yan P, Nithianandan H, Jin YP. Reduced social participation among seniors with self-reported visual impairment and glaucoma. *PLoS One*. 2019 Jul 23; 14(7):e0218540. DOI: 10.1371/journal.pone.0218540.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0218540>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335896/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650048/>

27. Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am*. 2021 May; 105(3):493-510. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.004.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712521000043?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926643/>
28. Kang L, Wan C. Application of advanced magnetic resonance imaging in glaucoma: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*. 2022 Mar; 12(3):2106-2128. DOI: 10.21037/qims-21-790.
View at:
Publisher Site: <https://qims.amegroups.com/article/view/85940/html>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35284278/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8899967/>
29. Khachatryan N, Pistilli M, Maguire MG, Salowe RJ, Fertig RM, Moore T, Gudiseva HV, Chavali VRM, Collins DW, Daniel E, Murphy W, Henderer JD, Lehman A, Cui Q, Addis V, Sankar PS, Miller-Ellis EG, O'Brien JM. Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics (POAAGG) Study: gender and risk of POAG in African Americans. *PLoS One*. 2019 Aug 1; 14(8):e0218804. DOI: 10.1371/journal.pone.0218804.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0218804>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369581/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6675103/>
30. Khawaja AP, Viswanathan AC. Are we ready for genetic testing for primary open-angle glaucoma? *Eye (Lond)*. 2018 May; 32(5):877-883. DOI: 10.1038/s41433-017-0011-1.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41433-017-0011-1>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379103/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944646/>
31. Kondkar AA, Azad TA, Almobarak FA, Kalantan H, Sultan T, Al-Obeidan SA, Abu-Amro KK. Polymorphism rs11656696 in GAS7 is not associated with primary open angle glaucoma in a Saudi cohort. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Dec; 21(12):754-758. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0147.
View at:
Publisher Site: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2017.0147>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022762/>
32. Kondkar AA. Updates on genes and genetic mechanisms implicated in primary angle-closure glaucoma. *Appl Clin Genet*. 2021 Mar 9; 14:89-112. DOI: 10.2147/TACG.S274884.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/updates-on-genes-and-genetic-mechanisms-implicated-in-primary-angle-cl-peer-reviewed-fulltext-article-TACG>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33727852/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7955727/>
33. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2019 Jul 15; 332:16-30. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.012.
View at:
Publisher Site: [https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(19\)30058-X/fulltext](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(19)30058-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928868/>
34. Liu SA, Zhao ZN, Sun NN, Han Y, Chen J, Fan ZG. Transitions of the understanding and definition of primary glaucoma. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Dec 5; 131(23):2852-2859. DOI: 10.4103/0366-6999.246069.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511688/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278182/>
35. Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017 Jul; 160:62-84. DOI: 10.1016/j.exer.2017.05.002.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483517300957?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499933/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5557663/>
36. MacGregor S, Ong JS, An J, Han X, Zhou T, Siggs OM, Law MH, Souzeau E et al. Genome-wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. *Nat Genet*. 2018 Aug; 50(8):1067-1071. DOI: 10.1038/s41588-018-0176-y.

- View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0176-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054594/>
37. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom.* 2018 Jan-Mar; 11(1):3-9. DOI: 10.1016/j.optom.2017.06.002.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S188842961730050X?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760643/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5777925/>
38. Kumah DB, Akowuah K, Darko NAG, Gyamfi JA, Anang JA, Bonsu K, Abazele AS. Socioeconomic influence of glaucoma on patients. *EC Ophthalmol.* 2018; 9:3-9.
View at:
Scholar: <https://www.semanticscholar.org/paper/Socioeconomic-Influence-of-Glaucoma-on-Patients-Kumah-Akowuah/39afa755cb67754a0a9cf17fd75dbddf39ae143d>
39. Mousa A, Kondkar AA, Al-Obeidan SA, Azad TA, Sultan T, Osman EA, Abu-Amro KK. Lack of Association between polymorphism rs4986791 in TLR4 and primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016 Sep; 20(9):556-9. DOI: 10.1089/gtmb.2016.0095.
View at:
Publisher Site: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2016.0095>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27526043/>
40. Navarro-Partida J, Alvarado Castillo B, Martinez-Rizo AB, Rosales-Diaz R, Velazquez-Fernandez JB, Santos A. Association of single-nucleotide polymorphisms in non-coding regions of the TLR4 gene with primary open angle glaucoma in a Mexican population. *Ophthalmic Genet.* 2017 Jul-Aug; 38(4):325-329. DOI: 10.1080/13816810.2016.1227454.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27892755/>
PubMed Central: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13816810.2016.1227454?journalCode=iopg20>
41. Pahlitzsch M, Fritsche-Guenther R, Pompös I, Pohlmann D, Maier AB, Winterhalter S, Erb C, Rübsam A. Correlation of NUCB2/Nesfatin-1 with cytokine levels in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2021 Jun 16; 15:2505-2517. DOI: 10.2147/OPTH.S307379.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/correlation-of-nucb2nesfatin-1-with-cytokine-levels-in-primary-open-angle-glaucoma-peer-reviewed-fulltext-article-OPHTH>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34163135/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8216077/>
42. Pantaloni A, Obadă O, Constantinescu D, Feraru C, Chiselită D. Inflammatory model in patients with primary open angle glaucoma and diabetes. *Int J Ophthalmol.* 2019 May 18; 12(5):795-801. DOI: 10.18240/ijo.2019.05.15.
View at:
Publisher Site: http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20190515&flag=1
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31131239/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520275/>
43. Poyomtip T. Roles of Toll-Like Receptor 4 for cellular pathogenesis in primary open-angle glaucoma: a potential therapeutic strategy. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Apr; 52(2):201-206. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.12.006.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118218303487?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612922/>
44. Qassim A, Souzeau E, Siggs OM, Hassall MM, Han X, Griffiths HL, Frost NA, Vallabh NA, Kirwan JF, Menon G, Cree AJ, Galanopoulos A, Agar A, Healey PR, Graham SL, Landers J, Casson RJ, Gharahkhani P, Willoughby CE, Hewitt AW, Lotery AJ, MacGregor S, Craig JE. An intraocular pressure polygenic risk score stratifies multiple primary open-angle glaucoma parameters including treatment intensity. *Ophthalmology.* 2020 Jul; 127(7):901-907. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.025.
View at:
Publisher Site: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(19\)32378-4/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(19)32378-4/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081492/>
45. Rashid K, Akhtar-Schaefer I, Langmann T. Microglia in retinal degeneration. *Front Immunol.* 2019 Aug 20; 10:1975. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01975.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01975/full>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481963/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710350/>
46. Rathi S, Andrews CA, Greenfield DS, Stein JD. Trends in glaucoma surgeries performed by glaucoma subspecialists versus nonspecialists on medicare beneficiaries from 2008 through 2016. *Ophthalmology*. 2021 Jan; 128(1):30-38. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.051.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30597-2/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30597-2/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598949/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755669/>
47. Rodríguez AM, Rodríguez J, Giambartolomei GH. Microglia at the crossroads of pathogen-induced neuroinflammation. *ASN Neuro*. 2022 Jan-Dec; 14:17590914221104566. DOI: 10.1177/17590914221104566.
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17590914221104566>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35635133/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9158411/>
48. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Mar 27; 117(13):225-234. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0225.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/213268>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343668/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196841/>
49. Sharma R, Grover A. Myocilin-associated glaucoma: a historical perspective and recent research progress. *Mol Vis*. 2021 Aug 20; 27:480-493.
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497454/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8403517/>
50. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Sato K, Shimozawa N, Takahashi A, Momozawa Y, Hirata M et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018 Apr 15; 27(8):1486-1496. DOI: 10.1093/hmg/ddy053.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/hmg/article/27/8/1486/4857230?login=false>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452408/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251544/>
51. Shirakami T, Yamanaka M, Fujihara J, Matsuoka Y, Gohto Y, Obana A, Tanito M. Advanced glycation end product accumulation in subjects with open-angle glaucoma with and without exfoliation. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Aug 15; 9(8):755. DOI: 10.3390/antiox9080755.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/8/755>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824189/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465686/>
52. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Jul; 21(7):363-383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41580-020-0230-3>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231263/>
53. Sugiyama K, Muroi M, Kinoshita M, Hamada O, Minai Y, Sugita-Konishi Y, Kamata Y, Tanamoto K. NF- κ B activation via MyD88-dependent Toll-like receptor signaling is inhibited by trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. *J Toxicol Sci*. 2016 Apr; 41(2):273-9. DOI: 10.2131/jts.41.273.
 View at:
 Publisher Site: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jts/41/2/41_273/_article
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26961612/>
54. Sun S, He M, VanPatten S, Al-Abed Y. Mechanistic insights into high mobility group box-1 (HMGB1) induced toll-like receptor 4 (TLR4) dimer formation. *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2019; 37(14):3721-3730. DOI: 10.1080/07391102.2018.1526712.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07391102.2018.1526712?journalCode=tbsd20>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238832/>
55. Sun Y, Chen A, Zou M, Zhang Y, Jin L, Li Y, Zheng D, Jin G, Congdon N. Time trends, associations

- and prevalence of blindness and vision loss due to glaucoma: an analysis of observational data from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open*. 2022 Jan 6; 12(1):e053805. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053805.
View at:
Publisher Site: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/1/e053805>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992115/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8739070/>
56. Takayanagi Y, Takai Y, Kaidzu S, Tanito M. Evaluation of Redox Profiles of the serum and aqueous humor in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Dec 19; 9(12):1305. DOI: 10.3390/antiox9121305.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/12/1305>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352680/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765903/>
57. Taylor KD, Guo X, Zangwill LM, Liebmann JM, Girkin CA, Feldman RM, Dubiner H, Hai Y et al. Genetic architecture of primary open-angle glaucoma in individuals of African Descent: The African Descent and Glaucoma Evaluation Study III. *Ophthalmology*. 2019 Jan; 126(1):38-48. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.10.031.
View at:
Publisher Site: [https://www.aajournal.org/article/S0161-6420\(18\)30442-1/fulltext](https://www.aajournal.org/article/S0161-6420(18)30442-1/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352225/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309605/>
58. Trivli A, Zervou MI, Goulielmos GN, Spandidos DA, Detorakis ET. Primary open angle glaucoma genetics: The common variants and their clinical associations (Review). *Mol Med Rep*. 2020 Aug; 22(2):1103-1110. DOI: 10.3892/mmr.2020.11215.
View at:
Publisher Site: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.11215>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32626970/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339808/>
59. United Nations Population Division, Population Estimates and Projections Section World Population Prospects: The 2019 Revision [database online].
View at:
Publisher Site: <https://esa.un.org/wpp/>
60. Unterlauff JD, Böhm MRR. Rolle des alternden visuellen Systems bei Glaukomen [Role of the aging visual system in glaucoma]. *Ophthalmologe*. 2017 Feb; 114(2):108-113. [in German]. DOI: 10.1007/s00347-016-0430-6.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00347-016-0430-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074272/>
61. Van der Merwe Y, Murphy MC, Sims JR, Faiq MA, Yang XL, Ho LC, Conner IP, Yu Y, Leung CK, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Citicoline modulates glaucomatous neurodegeneration through intraocular pressure-independent control. *Neurotherapeutics*. 2021 Apr; 18(2):1339-1359. DOI: 10.1007/s13311-021-01033-6.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-021-01033-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846961/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8423893/>
62. Vidal-Villegas B, Burgos-Blasco B, Santiago Alvarez JL, Espino-Paisán L, Fernández-Vigo J, Andrés-Guerrero V, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM. Proinflammatory cytokine profile differences between primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2022; 65(1):111-120. DOI: 10.1159/000519816.
View at:
Publisher Site: <https://www.karger.com/Article/FullText/519816>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34662885/>
63. Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2019 Nov; 188:107795. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107795.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483519304518>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31525344/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901111/>
64. Zadeh JK, Zhutdieva MB, Laspas P, Yuksel C, Musayeva A, Pfeiffer N, Brochhausen C, Oelze M, Daiber A, Xia N, Li H, Gericke A. Apolipoprotein

E deficiency causes endothelial dysfunction in the mouse retina. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 12;2019:5181429. DOI: 10.1155/2019/5181429.

View at:

Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/5181429/>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31781340/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6875001/>

65. Zhang N, Wang J, Chen B, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary angle closure glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 18; 7:624179. DOI: 10.3389/fmed.2020.624179.

View at:

Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.624179/full>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537335/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7847989/>

66. Zhang Y, Jin G, Fan M, Lin Y, Wen X, Li Z, Zeng P, Zheng D, Lan Y. Time trends and heterogeneity in the disease burden of glaucoma, 1990-2017: a global

analysis. *J Glob Health*. 2019 Dec; 9(2):020436. DOI: 10.7189/jogh.09.020436.

View at:

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788231/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6875680/>

URL: <https://jogh.org/documents/issue201902/jogh-09-020436.pdf>

67. Zukerman R, Harris A, Oddone F, Siesky B, Verticchio Vercellin A, Ciulla TA. Glaucoma heritability: molecular mechanisms of disease. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 27; 12(8):1135. DOI: 10.3390/genes12081135.

View at:

Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/8/1135>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/344440309/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8391305/>

Article history:

Received: 03.06.2022

Revision requested: 12.06.2022

Revision received: 25.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Published: 30.06.2022

PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA: MECHANISMS OF PATHOGENESIS AND GENETIC PREDISPOSITION.

Review

Maidenko K.M.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

maidenko_km@ukr.net

Relevance. Primary open-angle glaucoma (POAG) is a progressive optic neuropathy with loss of retinal ganglion cells (RGCs) and narrowing of the visual fields in the eyes with a gonioscopic open angle. The main mechanisms of this are increased intraocular pressure (IOP), circulatory disorders, trabecular meshwork (TM), ischemic metabolic disorders and chronic inflammation. However, questions about the role of POAG genetic predisposition remain open.

Objective: analysis of current data on the mechanisms of pathogenesis of progressive neuropathy in POAG and the role of genetic predisposition.

Methods. The analysis of scientific publications in open international electronic scientometric databases: Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, SID, MagIran, IranMedex, IranDoc, ScienceDirect, Embase by keywords (a total of 67 sources). Search depth – 10 years (2012-2022).

Results. There are more than 60 million glaucoma patients in the world, 20% of whom have an incurable stage. By 2040, the number of patients is projected to increase to 112 million, with POAG accounting for 75% of cases. Among the main mechanisms of glaucoma, an important role belongs to chronic inflammation and immune damage, which occur in response to ischemic injury. Prolonged inflammatory process leads to hypersecretion of inflammatory mediators and infiltration of inflammatory cells into ischemic tissue, which aggravates the effects of increased IOP and ischemia. It is known that mutations in the gene of Toll-like receptor 4 (*TLR4*) are associated with both infectious and non-infectious diseases, including POAG: activation of *TLR4* initiates TM fibrosis, causes increased IOP, activates RGCs apoptosis in the model of acute glaucoma. *TLR4* ligands, such as heat shock proteins and lipopolysaccharides are candidate antigens for glaucoma. *TLR4* overexpression at retinal microglia and astrocytes induce an innate immune response through NF- κ B activation, which enhances the expression of proinflammatory cytokines.

Conclusions. A promising direction is to study the contribution of *TLR4* mutations to the POAG mechanisms, which will identify the mechanisms of immune disorders and establish the genetic risk of individual mutations in different ethnic groups.

Key words: glaucoma, metabolism, immune disorders, *TLR4*.