

7. Broadway D., Chang L. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. J Glaucoma. 2001; 10(3):237-49. (in Engl)
8. Shimazaki J. [et al.] Changes in ocular surface caused by antiglaucomatous eyedrops: prospective, randomised study for the comparison of 0.5% timolol v 0.12% unoprostone. Br J Ophthalmol. 2000;84(11):1250-4. (in Engl)
9. Pisella P. [et al.] Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45(5):1360-8. (in Engl)
10. Miki T. [et al.] Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. PLoS One. 2017; 12(7):e0181550. (in Engl)
11. Wong J. [et al.] Evaluation of Adverse Effects of Topical Glaucoma Medications on Trabeculectomy Outcomes Using the Glaucoma Medications Intensity Index. Ophthalmol Ther. 2022; 11(1):387-401. (in Engl)
12. Hommer A., Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clin Ophthalmol. 2011;5:623-31(in Engl)
13. Sherwood M. [et al.] Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. Ophthalmology. 1989; 96(3):327-35. (in Engl)
14. Servat J., Bernardino C. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. Drugs Aging. 2011;4:267-82. (in Engl)
15. Costagliola C. [et al] Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001; 239(11):809-14. (in Engl)

УДК 617.7-007.681

© Коллектив авторов, 2024

А.Ш. Загидуллина, Г.А. Япрынцева, В.У. Галимова, С.Р. Авхадеева
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПАТОГЕНЕЗА ПЕРВИЧНОЙ ВРОЖДЕННОЙ ГЛАУКОМЫ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Первичная врожденная глаукома – редкое заболевание, обусловленное генетически детерминированными аномалиями трабекулярной сети и угла передней камеры глаза, приводящими к повышению внутриглазного давления, без других глазных или системных аномалий развития. Изучение генетической причины данного заболевания актуально, так как она играет важную роль в диагностике и лечении и в ряде случаев предоставляет информацию о прогнозе заболевания при проведении генетического консультирования и тестирования.

В статье представлен обзор научных публикаций, посвященных изучению первичной врожденной глаукомы. Приводится подробное описание генов, ассоциированных с заболеванием, рассматриваются механизмы повреждения структур глаза при молекулярно-генетических нарушениях, свойственных для данной патологии и клинических проявлений первичной врожденной глаукомы. Молекулярно-генетический этиопатогенез данного заболевания сложен и не до конца изучен. CYP1B1 является первым зарегистрированным геном, вызывающим первичную врожденную глаукому, который располагается в локусе GLC3A. Однако доказанная генетическая гетерогенность заболевания привела к выявлению причинных локусов GLC3B, GLC3C, GLC3D, GLC3E. Требуется дополнительные исследования для доказательства предполагаемых ассоциаций генотипа и фенотипа врожденной глаукомы.

Ключевые слова: первичная врожденная глаукома, мутация, экспрессия генов, CYP1B1.

A.Sh. Zagidullina, G.A. Yapryntseva, V.U. Galimova, S.R. Avkhadeeva
MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF
PATHOGENESIS OF PRIMARY CONGENITAL GLAUCOMA

Primary congenital glaucoma is a rare disease caused by genetically determined abnormalities of the trabecular meshwork and anterior chamber angle, leading to increased intraocular pressure, without other ocular or systemic developmental abnormalities. The study of the genetic cause of the disease is relevant, as it plays an important role in diagnosis, treatment and, in some cases, provides information about the prognosis of the disease during genetic counseling and testing.

The article presents a review of scientific publications devoted to the study of primary congenital glaucoma. A detailed description of the genes associated with the disease is presented, the mechanisms of damage to the structures of the eye in molecular genetic disorders characteristic of this pathology and clinical manifestations of primary congenital glaucoma are considered. The molecular genetic etiopathogenesis of this disease is complex and has not been fully studied yet. CYP1B1 was the first recorded gene causing primary congenital glaucoma, located at the GLC3A locus, however, the proven genetic heterogeneity of the disease led to the identification of causal loci GLC3B, GLC3C, GLC3D, GLC3E. Additional studies are required to prove the alleged association of the genotype and phenotype of congenital glaucoma.

Key words: primary congenital glaucoma, mutation, gene expression, CYP1B1.

Глаукома во всем мире является ведущей причиной необратимой слепоты [1]. Чаще заболеванием страдают пожилые люди, однако глаукома детского возраста также являются главной причиной инвалидности по зрению.

Первичная врожденная глаукома (ПВГ) (OMIM 231300) – редкое заболевание, обусловленное генетически детерминированны-

ми аномалиями трабекулярной сети и угла передней камеры глаза, приводящими к повышению внутриглазного давления (ВГД) без других глазных или системных аномалий развития [2]. Ранее для описания этого заболевания использовались другие термины: трабекулодисгенез, гониодисгенез и первичная детская глаукома. Однако в 2013 году на 9-м

съезде Всемирной ассоциации глаукомы была принята единая классификация «детской» глаукомы [3], на котором изолированная несиндромальная форма врожденной глаукомы была отнесена к ПВГ [4].

В 90% случаев ПВГ возникает спорадически. Факторами риска являются близкородственные браки, а также наличие заболевания у родственников первой степени, включая сибсов [5]. К 10% относятся семейные случаи, где проявляется аутосомно-рецессивный тип наследования с неполной пенетрантностью в пределах 40-100%. Частота ПВГ и соотношение заболеваемости мужского и женского пола варьируют в зависимости от страны и этнической группы. Частота заболевания в России, Ирландии, Великобритании и США находится в пределах 1-го случая на 10 000 – 20 000 живорождений [6-8]. Заболеваемость ПВГ выше на Ближнем Востоке, включая Саудовскую Аравию – 1:2500 [9], в Южной Индии распространенность оценивается 1:3300 [10], высокий показатель заболеваемости был выявлен у словацких цыган – 1:1250 [11], что может быть связано с распространенностью близкородственных браков в данных этнических группах. В России, Европе и США в большинстве случаев поражение приходится на мужской пол, в Японии чаще заболевание диагностируется у лиц женского пола [12]. От 65 до 80% случаев являются двусторонними [13].

Изучение генетической причины заболевания необходимо, так как она играет важную роль в диагностике и лечении и в ряде случаев предоставляет информацию о прогнозе заболе-

вания при проведении генетического консультирования и тестирования.

Цель обзора – изучить и проанализировать научную литературу по основам патогенеза ПВГ, произвести структурирование полученной информации, рассмотреть гипотезы о молекулярно-генетическом патогенезе развития заболевания.

В анализ были вовлечены интернет-ресурсы: онлайн-каталог генов человека и генетических нарушений «OMIM», электронно-поисковая система «PubMed», научная электронная библиотека «КиберЛенинка», электронно-поисковая система «Google Scholar», онлайн-медицинская вики-энциклопедия «EyeWiki», генетическая энциклопедия «Генокарта».

На сегодняшний день установлены пять локусов разных участков хромосом и идентифицированы четыре гена-кандидата: CYP1B1, CDT6/ANGPTL7, LTBP2, TEK, которые могут быть ответственны за развитие ПВГ (см. таблицу). Только для гена CYP1B1 доказана прямая связь с развитием ПВГ [14].

Мутации гена миоцилина (MYOC) могут быть причиной открытоугольной глаукомы у подростков и взрослых [15,16]. Случаи ПВГ выявлялись только в сочетании мутаций MYOC с гетерозиготными мутациями CYP1B1 [17]. Изолированные дефекты MYOC, которые могли бы провоцировать заболевание, не были обнаружены, что свидетельствует о маловероятной вовлеченности мутаций MYOC в патогенез ПВГ [18,19].

Таблица

Генетические локусы, ассоциированные с первичной врожденной глаукомой

Локус	Участок хромосомы	Ген	Продукт гена
GLC3A	2p22.2	CYP1B1	Цитохром P4501B1
GLC3B	1p36.2-p36.1	ANGPTL7/CDT6	Ангиопозтин-подобный фактор 7 ANGPTL7
GLC3C	14q24.2	Неизвестно	Неизвестен
GLC3D	14q24.3	LTBP2	Латентный TGF- β -связывающий белок LTBP2
GLC3E	9p21.2	TEK/Tie2	Рецепторная тирозинкиназа TEK

Ген CYP1B1 (OMIM 231300) располагается на коротком плече второй хромосомы (локус GLC3A соответствует области 2p22.2). Данный ген был первым, в котором выявили причинные мутации, приводящие к возникновению аутосомно-рецессивной формы ПВГ [20,21]. Установлено более 150 мутаций в CYP1B1, включая миссенс, нонсенс-мутации, изменения в регуляторной области гена, вставки и делеции [22]. В 87% семейных и 27% спорадических случаях патология обусловлена мутациями в данном гене [23].

Продукт гена CYP1B1 – белок P4501B1, который участвует в развитии структур переднего отрезка глаза. Обильная экспрессия мРНК P450 1B1 обнаружена в радужной оболочке,

цилиарном теле и непигментированном ресничном эпителии, трабекулярной сети. Меньший уровень экспрессии мРНК P4501B1 выявлен в роговице и пигментном эпителии сетчатки [24]. Белок P4501B1 играет важную роль в развитии органа зрения, так как его функции заключаются в катализе многочисленных окислительных реакций и защите тканей от токсического воздействия вредных и загрязняющих веществ [25]. Дефицит белка P4501B1 приводит к дистрофии трабекулярной сети из-за повышенного уровня окислительного стресса. Однако основные механизмы, ответственные за повышенный окислительный стресс, опосредованный дефицитом P4501B1, остаются в значительной степени неизученными [26].

Для ПВГ, вызванной мутацией CYP1B1, характерны изолированные аномалии угла передней камеры глаза, включающие дисгенезии трабекулярной сети, и врожденные аномалии радужки, которые приводят к повышению ВГД, увеличению глазного яблока (буфталм) (см. рисунок А), разрывам десцеметовой мембраны (см. рисунок В), отеку и помутнению роговицы (см. рисунок С), снижению плотности переднего отдела склеры (см. рисунок D), атрофии радужки и увеличению глубины передней камеры глаза [27].



А



В



С



D

Рис. Патологии глаз, характерные для ПВГ, вызванной мутацией CYP1B1: А – буфталм левого глаза; В – разрыв десцеметовой мембраны (стрии Хааба); С – увеличение и отек роговицы; D – истончение переднего отдела склеры, стафилома [27]

Ген ANGPTL7/CDT6 (OMIM 600975) располагается на коротком плече первой хромосомы (локус GLC3B соответствует области 1p36.22). К исследованию данного локуса привели доказательства генетической гетерогенности заболевания при исследовании семей с ПВГ [28].

Продуктом исследуемого гена является ангиопозтин-подобный фактор 7 (ANGPTL7), который относится к семейству белков, структурно связанных с ангиогенными факторами – ангиопозтинами. Некоторые белки ANGPTL обладают плеiotропной активностью, участвуя в липидном обмене при раке, энергетическом метаболизме глюкозы и ангиогенезе. ANGPTL7 – менее охарактеризованный представитель семейства, его функциональная роль известна лишь частично [29]. Он впервые обнаружен в стромальном слое роговицы и назван «полученный из роговицы транскрипт 6» (Cornea-derived transcript 6, CDT6) [30]. Влияние ANGPTL7/CDT6 на внеклеточный матрикс трабекулярной сети угла передней камеры глаза показывает, что данный белок может играть важную роль в организации матрикса данной ткани. Матричная РНК ANGPTL7/CDT6 экспрессируется в трабекулярной сети и склере, уровень ее повышен во внутриглазной жидкости при глаукоме. Исследования с использованием протеомного анализа, сравнивающие трабекулярную сеть у здоровых и глаукомных пациентов, показали присутствие мРНК ANGPTL7/CDT6 только в пораженной ткани [31]. Сверхэкспрессия ANGPTL7 в клетках трабекулярной сети ингибирует выработку коллагена и протеогликанов, влияющих на эластические свойства тканей глаза. Экспрессия мРНК ANGPTL7/CDT6 усиливается в трабекулярной сети глюкокортикостероидами (ГКС) и трансформирующим фактором роста-бета (TGF-β). Вмешательство ГКС в индукцию ANGPTL7/CDT6 значительно влияет на экспрессию ключевых белков, связанных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), таких как фибронектин, миоцилин, версикан. Дальнейшие исследования полученной зависимости являются очень важными для разработки потенциальной терапии ПОУГ.

Лocus GLC3C (OMIM 613085) на длинном плече четырнадцатой хромосомы (соответствует области 14q24.3) ранее был идентифицирован в родословных с ПВГ с помощью анализа сцепления [32,33]. Выявление генов в этом регионе, вызывающих заболевание, требует дальнейшего изучения. Необходимо более масштабные когортные ком-

плексные исследования, чтобы предоставить дополнительные доказательства предполагаемой ассоциации генотипа и фенотипа врожденной глаукомы.

Ген LTBP2 (OMIM 613086) располагается на длинном плече четырнадцатой хромосомы (локус GLC3D соответствует области 14q24.3). Он кодирует белок LTBP2, относящийся к семейству LTBP – латентных TGF- β -связывающих белков внеклеточного матрикса. Данный белок необходим для развития передней камеры глаза. Наиболее активно мРНК LTBP2 экспрессируется в десцеметовой мембране, хрусталике, непигментированном эпителии цилиарных отростков, трабекулярной сети и переходной зоне между склерой и стромой роговицы, и менее активно – в строме роговицы, склере и радужке [34]. Мутации в гене LTBP2 приводят к нарушению структуры микрофибриллярной сети во внеклеточном матриксе фибробластов, что приводит к задержке роста, ригидности суставов, аномалиям скелета и органа зрения [35]. Точный механизм, с помощью которого мутации в LTBP2 приводят к ПВГ, неизвестен. В исследовании, которое проводилось в 2009 г., выявили распределение LTBP2 в структурах переднего сегмента глаз у мышей и коров [36]. Было выдвинуто предположение, что дефекты в LTBP2 могут повышать эластичность цилиарного тела и вызывать изменения в окружающих его тканях. Возможно, подобные нарушения могут присутствовать и в Шлеммовом канале, поскольку считается, что его эластичность влияет на отток водянистой влаги.

В 2020 г. был проведен генетический анализ и выявление мутаций CYP1B1 и LTBP2 в индийских семьях с ПВГ [37]. В результате исследования путем секвенирования по Сэнгеру были найдены четыре мутации CYP1B1 и одна мутация W807X LTBP2 в восьми индийских семьях, члены которой страдали ПВГ. Мутация W807X является единственной в гене LTBP2, которая выявлена в CYP1B1-негативных случаях, что имеет важное диагностическое значение.

Ген TEK/Tie2 (OMIM 617272) располагается на коротком плече девятой хромосомы (локус GLC3E соответствует области 9p21.2). Продукт этого гена – рецепторная тирозинкиназа (Receptor Tyrosine Kinase, TEK) – участвует в нормальном развитии сосудов и гомеостазе у человека и других млекопитающих посред-

ством взаимодействия с тремя лигандами, ангиопоетином-1 (ANGPT-1) и ангиопоетином-2 (ANGPT-2), ангиопоетином-4 (ANGPT-4) [38,39]. TEK экспрессируется в эндотелиальных клетках, которые выстилают стенки кровеносных сосудов, в том числе глаза. Кроме того, данный белок обильно экспрессируется в эндотелии Шлеммова канала.

В 2016 г. проводилось масштабное исследование молекулярно-генетических причин развития ПВГ, в котором приняли участие 189 семей [40]. В двух из них выявлены гетерозиготные мутации TEK, которые наследуются вертикально, в связи с этим предполагается аутосомно-доминантный тип наследования. Кроме того, в исследовании сигнального пути ангиопоетина/ТЕК (ANGPT/ТЕК) на мышах выявлено, что TEK необходима для развития Шлеммова канала: у TEK-нокаутированных мышей данная структура может отсутствовать, а у ТЕК-гемизиготных мышей может быть сильно недоразвитой. Кроме того, выдвинута гипотеза о механизме заболевания у людей: степень экспрессии гена TEK имеет решающее значение для правильного развития путей оттока внутриглазной жидкости и примерно 50% снижения передачи сигналов TEK являются достаточными, чтобы привести к аномалиям развития Шлеммова канала и нарушению дренажа внутриглазной жидкости как у мышей, так и у пациентов.

Заключение

Первичная врожденная глаукома – редкое заболевание, обусловленное генетическими детерминированными аномалиями трабекулярной сети и угла передней камеры глаза, приводящими к нарушению гемодинамики внутри глаза и исключаящие другие глазные или системные аномалии развития. Ген CYP1B1 был первым, в котором выявили причинные мутации, приводящие к возникновению аутосомно-рецессивной формы данного заболевания. Основываясь на анализе литературных научных источников, мы можем заключить, что у пациентов с ПВГ помимо простого аутосомно-рецессивного наследования мутаций CYP1B1 может быть обнаружен более сложный механизм, лежащий в основе заболевания. Для генов ANGPTL7/CDT6, LTBP2, TEK определена роль в развитии структур глаза. Однако необходимы дополнительные когортные исследования, чтобы доказать прямую связь с развитием ПВГ.

Сведения об авторах статьи:

Загидуллина Айгуль Шамилевна – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии БГМУ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)282-91-79. E-mail: aigul.zagidullina@gmail.com.

Япрынцева Галина Андреевна – ординатор 2-го года обучения кафедры офтальмологии БГМУ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)282-91-79. E-mail: linayapryntseva@yandex.ru.

Галимова Венера Узбековна – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии БГМУ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)282-91-79. E-mail: galimova.v@mail.ru.

Авахдеева Светлана Рудольфовна – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии БГМУ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.
Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)282-91-79. E-mail: avhadeeva-s@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и прогнозирование глаукомы / С. Н. Сахнов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 246-249.
2. Primary Congenital Glaucoma [Internet] / R. A. Clark [et al.] // EyeWiki —2024. URL: https://eyewiki.org/Primary_Congenital_Glaucoma. (Дата обращения: 03.03.2024).
3. Childhood glaucoma: the 9th consensus report of the World Glaucoma Association / R.N. Weinreb [et al.] // Kugler Publications. – 2013. – Vol. 9.
4. Структура «детской» глаукомы – результаты 20-летнего наблюдения / Н. Н. Садовникова [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 71-80.
5. Primary Congenital Glaucoma [Internet] / K. Kaur [et al.] // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing – 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574553/> (дата обращения: 03.03.2024).
6. Молекулярно-генетические основы первичной врожденной глаукомы / А. Е. Мотушук, В. В. Рахманов, М. Ю. Мандельштам // Офтальмологические ведомости – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 44-51.
7. Genetics in primary congenital glaucoma: Implications in disease management and counseling / L. Leysen [et al.] // Eur. J. Med. Genet. – 2022. – Vol. 65, № 1.
8. Primary congenital glaucoma: An updated review / A. H. Badawi [et al.] // Saudi J. Ophthalmol. – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. 382-388.
9. Primary and Secondary Congenital Glaucoma: Baseline Features From a Registry at King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh, Saudi Arabia / F. Farhan [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 155, № 5. – P. 882-889.
10. Population-based assessment of childhood blindness in southern India / L. Dandona [et al.] // Arch. ophthalmol. – 1998. – Vol. 116, № 4. – P. 545-546.
11. Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia. Description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance. / A. Genchik [et al.] // Dev. Ophthalmol. – 1989. – Vol.16. – P. 76-115.
12. Генетические варианты врожденной глаукомы. Анализ литературы и описание клинического случая / Л. А. Катаргина [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2022. – Т.15, №1. – С. 105-108.
13. Primary congenital glaucoma including next-generation sequencing-based approaches: clinical utility gene card / C. Yu-Wai-Man [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2018. – Vol. – 26, № 11. – P. 1713-1718.
14. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity / M. Sarfarazi [et al.] // Genomics – 1995. – Vol. 30, № 2. – P.171-177.
15. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза глаукомы / Э. В. Бойко, С. В. Чурашов, Т. А. Камилова // Вестник офтальмологии – 2013. – Т. 129, № 4. – 76-82.
16. Молекулярно-генетические аспекты наследственных форм первичной открытоугольной глаукомы в Республике Башкортостан / Л. У. Джемилева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана – 2015. – № 2. – С. 27-30.
17. Особенности детской глаукомы: обзор литературы / А. К. Лазарева [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 102-112.
18. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States / S. H. Lim // Am. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 155, № 3. – P. 508-517.
19. CYP1B1 and MYOC Mutations in Vietnamese Primary Congenital Glaucoma Patients / T. Do [et al.] // J. Glaucoma – 2016. – Vol. 25, № 5. – P. 491-498.
20. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity / M. Sarfarazi [et al.] // Genomics – 1995. – Vol. 30, № 2. – P. 171-177.
21. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21 / S. Stoilov, A. N. Akarsu, M. Sarfazi // Hum. Mol. genetics – 1997. – Vol. 6, № 4. – P. 641-647.
22. CYP1B1 gene: Implications in glaucoma and cancer / A. Alsubait // J. Cancer – 2020. – Vol. 11, № 16. – P. 652-4661.
23. Molecular genetics of primary congenital glaucoma / M. Sarfarazi, I. Stoilov // Eye – 2000. – Vol.14, pt. 3B. – P. 422-428.
24. Sequence analysis and homology modeling suggest that primary congenital glaucoma on 2p21 results from mutations disrupting either the hinge region or the conserved core structures of cytochrome P4501B1 / I. Stoilov [et al.] // Am. J. of hum. Genet. – 1998. – Vol.62, № 3. – P. 573-584.
25. CYP1B1 gene: Implications in glaucoma and cancer / A. Alsubait // J. Cancer – 2020. – Vol. 11, № 16. – P.4652-4661.
26. Cytochrome P450 1B1: A Key Regulator of Ocular Iron Homeostasis and Oxidative Stress / Y. S. Song [et al.] // Cells – 2022. – Vol. 11, №19. – 2930.
27. Primary congenital glaucoma: An updated review / A. H. Badawi [et al.] // Saudi j. of ophthalmol. – 2019. – Vol. 33, №4. – P. 382-388.
28. A Second Locus (GLC3B) for Primary Congenital Glaucoma (Buphthalmos) Maps to the 1p36 Region / N. Akarsu [et al.] // Hum. Molec. Genet. – 1996. – Vol. 5, № 8. – P. 1199-1203.
29. Angiopoietin-like 7, a novel pro-angiogenetic factor over-expressed in cancer / M. Parri [et al.] // Angiogenesis – 2014. – Vol. 17, № 4. – P. 881-896.
30. Molecular cloning of a new angiopoietinlike factor from the human cornea / R. Peek // Invest. Ophthalmol. & vis. science – 1998. – Vol. 39, № 10. – P. 1782-1788.
31. Evidence for a role of angiopoietin-like 7 (ANGPTL7) in extracellular matrix formation of the human trabecular meshwork: implications for glaucoma / N. Comes, L.K. Buie, T. Borrás // Genes to cells: devoted to molecular & cellular mech. – 2011. – Vol. 16, №2. – P. 243-259.
32. Confirmation and further mapping of the GLC3C locus in primary congenital glaucoma / X. Chen [et al.] // Front Biosci (Landmark Ed.) – 2011. – Vol.16, № 6. – P. 2052-2059.
33. Screening of candidate genes at GLC3B and GLC3C loci in Chinese primary congenital glaucoma patients with targeted next generation sequencing / Y. Qiao // Ophthalmic Genet. –2023. – Vol.44, № 2. – P. 133-138.
34. Loss of function mutations in the gene encoding latent transforming growth factor beta binding protein 2, LTBP2, cause primary congenital glaucoma / M. Naroie-Nejad, M // Hum. Molec. Genetics – 2009. – Vol.18, № 20. – P. 3969-3977.
35. Ген LTBP2 [Электронный ресурс] / А. М. Гамисония // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. – 2022. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/LTBP2>. (Дата обращения: 08.02.2024).
36. Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma / M. Ali // Am. J. Hum. Genet – 2009. – Vol.84, № 5. – P. 664-671.
37. Генетический анализ и выявление мутации CYP1B1 и LTBP2 в индийских семьях с первичной врожденной глаукомой / Е. Н. Боровская, А. С. Абызбаева, Е. Ю. Чиглинцев // Оренбургский медицинский вестник – 2020. – № 2. – С. 20-23.
38. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system / H. G. Augustin // Nat. reviews. Molec. cell biology – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 165-177.
39. Angiopoietin-1 is required for Schlemm's canal development in mice and humans / B. R. Thomson // The Journal of clinical investigation – 2017. – Vol.127, №12. – P. 4421-4436.
40. Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity / T. Souma // J. Clin. Invest. – 2016. – Vol.126, № 7. – P. 2575-2587.

REFERENCES

1. Sakhnov S.N., Kharchenko V.V. The diagnostic and prognostication of glaucoma. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018;63(4):246-249. (In Russ.).
2. R. A. Clark [et al.] Primary Congenital Glaucoma. EyeWiki. 2024. [Electronic resource]. URL: https://eyewiki.org/Primary_Congenital_Glaucoma. (accessed date 03.03.2024) (In Engl)
3. R.N. Weinreb [et al.] Childhood glaucoma: the 9th consensus report of the World Glaucoma Association. Kugler Publications. 2013; 9. (In Engl).
4. Sadovnikova N. N. [et al.] The profile of childhood glaucoma - results of a 20-year retrospective study. *Nat. J. Glaucoma*. 2023;22(2):71-80. (In Russ)
5. Kaur K. [et al.] Primary Congenital Glaucoma. [Electronic resource] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574553/> (accessed date: 03.03.2024). (In Engl).
6. Motushchuk A. E., Rakhmanov V.V., Mondelshtam M. U. The molecular-genetics basis of the primary congenital glaucoma. *Ophthalmological reports*. 2008;1(4):44-51. (In Russ).
7. Leysen L. [et al.] Genetics in primary congenital glaucoma: Implications in disease management and counseling. *Eur. J. Med. Genet*. 2022;65(1). (In Engl).
8. Badawi A.H. [et al.] Primary congenital glaucoma: An updated review. *Saudi J. Ophthalmol*. 2019;33(4):382-388. (In Engl).
9. Farhan F. [et al.] Primary and Secondary Congenital Glaucoma: Baseline Features From a Registry at King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Am. J. Ophthalmol*. 2013;155(5):882-889. (In Engl).
10. Dandona L. [et al.] Population-based assessment of childhood blindness in southern India. *Arch. ophthalmol*. 1998;116(4):545-546. (In Engl).
11. Genchik A., [et al.] Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia. Description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance. *Dev. Ophthalmol*. 1989;16:76-115. (In Engl).
12. Katargina L. A. [et al.] Genetic variants of congenital glaucoma. Analysis of the literature and description of the clinical case. *Russ. Ophthalm. J*. 2022;15(1):105-108. (In Russ).
13. Yu-Wai-Man C. [et al.] Primary congenital glaucoma including next-generation sequencing-based approaches: clinical utility gene card. *Eur. J. Hum. Genet*. 2018;26(11):1713-1718. (In Engl).
14. Sarfarazi M. [et al.] Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*. 1995;30(2):171-177. (In Engl).
15. Boiko ÉV, Churashov SV, Kamilova TA. Molecular genetic aspects of glaucoma pathogenesis. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2013;129(4):76-82. (In Russ).
16. Dzhemileva L. U., Zagidullina A. Sh., Sattarova R. R. [et al.] Molecular genetic aspects of hereditary forms of primary open-angle glaucoma in the Republic of Bashkortostan. *Meditsynskij vestnic Bashkortostana*. 2015;2(10):27-30. (In Russ).
17. Lazareva A. K. [et al.] Congenital glaucoma: literature review. *National Journal glaucoma*. 2019;18(2):102-112. (In Russ).
18. Lim S. H. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am. J. Ophthalmol*. 2013;155(3):508-517. (In Engl).
19. Do T. [et al.] CYP1B1 and MYOC Mutations in Vietnamese Primary Congenital Glaucoma Patients. *J. Glaucoma*. 2016;25(5):491-498. (In Engl).
20. Sarfarazi M. [et al.] Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*. 1995;30(2):171-177. (In Engl).
21. Stoilov S., Akarsu A. N., Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p2. *Hum. Mol. genetics*. 1997;6(4):641-647. (In Engl).
22. Alsubait A. CYP1B1 gene: Implications in glaucoma and cancer. *J. Cancer*. 2020;11(16):4652-4661. (In Engl).
23. Sarfarazi M., Stoilov I. Molecular genetics of primary congenital glaucoma. *Eye*. 2000;14(3B):422-428. (In Engl).
24. Stoilov I. [et al.] Sequence analysis and homology modeling suggest that primary congenital glaucoma on 2p21 results from mutations disrupting either the hinge region or the conserved core structures of cytochrome P4501B1. *Am. J. of hum. Genet*. 1998;62(3):573-584. (In Engl).
25. Alsubait A. CYP1B1 gene: Implications in glaucoma and cancer. *J. Cancer*. 2020;11(16):4652-4661. (In Engl).
26. Song Y. S. [et al.] Cytochrome P450 1B1: A Key Regulator of Ocular Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Cells* 2022;11(19):2930. (In Engl).
27. Badawi A. H. [et al.] Primary congenital glaucoma: An updated review. *Saudi j. of ophthalmol*. 2019;33(4):382-388. (In Engl).
28. Akarsu N. [et al.] A Second Locus (GLC3B) for Primary Congenital Glaucoma (Buphthalmos) Maps to the 1p36 Region. *Hum. Molec. Genet*. 1996;5(8):1199-1203. (In Engl).
29. Parri M. [et al.] Angiopoietin-like 7, a novel pro-angiogenic factor over-expressed in cancer. *Angiogenesis*. 2014;17(4):881-896. (In Engl).
30. Peek R. Molecular cloning of a new angiopoietinlike factor from the human cornea. *Invest. Ophthalmol. & vis. science*. 1998;39(10):1782-1788. (In Engl).
31. Comes N., Buie L. K., Borrás T. Evidence for a role of angiopoietin-like 7 (ANGPTL7) in extracellular matrix formation of the human trabecular meshwork: implications for glaucoma. *Genes to cells: devoted to molecular & cellular mech*. 2011;16(2):243-259. (In Engl).
32. Chen X. [et al.] Confirmation and further mapping of the GLC3C locus in primary congenital glaucoma. *Front Biosci (Landmark Ed.)* 2011;16(6):2052-2059. (In Engl).
33. Qiao Y. Screening of candidate genes at GLC3B and GLC3C loci in Chinese primary congenital glaucoma patients with targeted next generation sequencing. *Ophthalmic Genet*. 2023;44(2):133-138. (In Engl).
34. Naroie-Nejad M. Loss of function mutations in the gene encoding latent transforming growth factor beta binding protein 2, LTBP2, cause primary congenital glaucoma. *Hum. Molec. Genetics*. 2009;18(20):3969-3977. (In Engl).
35. Gamisoniya A. M. The LTBP2 gene. [Electronic resource] GENOCARTA Genetic encyclopedia. 2022. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/LTBP2>. (accessed date: 02/08/2024).
36. Ali M. Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma. *Am. J. Hum. Genet*. 2009;84(5):664-671. (In Engl).
37. Borovskaya E. N., Abyzbaeva A.S., Chiglintsev E. YU. Genetic analysis and detection of CYP1B1 and LTBP2 mutations in Indian families with primary congenital glaucoma. *Orenburg med. herald scientific and pract. J*. 2020;(2):2023. (In Russ).
38. Augustin H. G. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat. reviews. Molec. cell biology*. 2009;10(3):165-177. (In Engl).
39. Thomson B. R. Angiopoietin-1 is required for Schlemm's canal development in mice and humans. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(12):4421-4436. (In Engl).
40. Souma T. Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity. *J. Clin. Invest*. 2016;126(7):2575-2587. (In Engl).