

УДК 617.7–007.681:575.174.015.3

Гендерні та вікові особливості асоціації поліморфізму Pro72Arg гена TP53 з первинною відкритокутовою глаукомою

С. Ю. Могілевський¹, д-р мед. наук, професор; С. В. Зябліцев², д-р мед. наук, професор;
Л. І. Денисюк¹, асистент

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України;

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України; Київ (Україна)

E-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

Актуальность. Прямое отношение к развитию первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) имеет ген TP53. В литературе существуют противоречивые данные относительно связи развития ПОУГ с аллелью С (72Pro) в полиморфном 72 кодоне гена.

Цель исследования. Установление ассоциации полиморфизма Pro 72Arg гена TP53 с развитием ПОУГ у пациентов разного возраста и пола.

Материал и методы. Основную группу составили 172 пациента с установленным диагнозом ПОУГ, а группу контроля — 98 пациентов без такого диагноза (всего — 270 человек). В группе ПОУГ мужчин было 78 (45 %), женщин — 94 (55 %). В контрольной группе мужчин было 46 (47 %), женщин 52 (53 %). Возраст пациентов на момент определения ПОУГ составил (57,3±1,1) лет.

Результаты. При наличии ПОУГ у мужчин повышалась частота аллели 72Pro (в 1,4 раза; $p=0,014$) и генотипа Pro 72Pro гена TP53 (в 2,2 раза; $p=0,039$). Наличие аллели 72Pro у мужчин было ассоциировано с развитием ПОУГ, риск развития заболевания у них был повышен в 1,9 раза ($p(\chi^2)=0,021$). Большая частота аллели 72Pro и генотипа Pro 72Pro была присуща мужчинам в возрасте старше 60 лет, риск развития заболевания у которых был повышен в 2,8 раза ($p(\chi^2)=0,019$) в сравнении с соответствующей контрольной группой. У женщин наличие аллели 72Pro, как и у мужчин, было ассоциировано с развитием ПОУГ. Большая частота аллели 72Pro и меньшая частота аллели 72Arg в сравнении с соответствующей контрольной группой была присуща женщинам в возрасте младше 60 лет. Риск развития ПОУГ у женщин-носителей аллели 72Pro в возрасте до 60 лет был повышен в 2,3 раза ($p(\chi^2)=0,034$) в сравнении с соответствующей контрольной группой.

Выводы. Наличие аллели 72Pro у мужчин ассоциировано с развитием ПОУГ. Риск развития заболевания у мужчин в возрасте старше 60 лет был повышен в 2,8 раза в сравнении с соответствующей контрольной группой. У женщин наличие аллели 72Pro также ассоциировано с развитием ПОУГ. Риск развития ПОУГ у женщин-носителей аллели 72Pro в возрасте до 60 лет был повышен в 2,3 раза в сравнении с соответствующей контрольной группой.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, поліморфізм Pro72Arg гена TP53, стать, вік

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм Pro72Arg гена TP53, пол, возраст.

Вступ. Особливу роль при первинній відкритокутовій глаукомі (ПВКГ), яка є мультифакторіальним захворюванням з «пороговим» ефектом, відіграють окислювальний стрес й апоптичні пошкодження третього нейрона сітківки [5]. Важлива роль належить метаболічним розладам, гіпоксії, дії надлишкового внутрішньоочного тиску, що й запускає апоптоз нейронів сітківки [7]. Глаукома вражає людей обох статей та різного віку. Виникнення ПВКГ у чоловіків відбувається в 3 рази частіше, ніж у жінок, в той же час, глаукома низького тиску переважає у жінок (співвідношення жінок і чоловіків становить 2:1 [6, 11]). Згідно з даними літератури [5], ураженість на ПВКГ у віці 40–49 років стано-

вить 0,1 %, а до 80 років і старше цей показник зростає до 14,3 %; щорічно 1 чоловік з 1000 у віковій групі від 40 до 45 років захворює глаукомою.

Серед багатьох спадкових та генетичних чинників, що зумовлюють розвиток ПВКГ, пряме відношення до її розвитку має ген TP53 [12]. Ген TP53 кодує білок p53, а отже його експресія безпосередньо пов'язана із реалізацією апоптотичних властивостей цього білка. На протязі останніх років в якості потенціального кандидата ген TP53 привертає увагу та досліджується в різних популяціях. Відомо

понад 30 видів поліморфізму гена TP53, але при зазначеній патології найбільше значення має однонуклеотидний поліморфізм (SNP — Single nucleotide polymorphism) в 72 кодоні 4 екзону, де відбувається заміна цитозину на гуанін C72G (Arg72Pro) [1, 7, 12]. Роль p53 в ініціації апоптозу полягає в активації транскрипції проапоптозних білків Bax, Noxa, p53AIP1 і Puma, що стимулюють вихід з мітохондрії цитохрому C та репресії антиапоптозного білка Bcl2 [1]. Ще одним можливим механізмом ініціації апоптозу під впливом p53 є збільшення вільних внутрішньоклітинних кисневих радикалів внаслідок активації генів-регуляторів редокс-балансу клітин PIG3, PIG8, FDXR [1]. Отже, при нейродегенеративних захворюваннях апоптоз може бути наслідком реакції клітин на стрес та активації гена TP53, тож його генетична варіабельність має суттєве значення щодо втрати нейронів, в тому числі і при ПВКГ.

За даними [2, 3, 5, 6, 9], вважається, що розвиток ПВКГ асоційований з алеллю C (72Pro) у поліморфному 72 кодоні гена, але зустрічаються і протилежні дані про наявність зв'язку проапоптичної алелі G (72Arg) [7] або, навіть, про відсутність зв'язку з захворюванням [4, 8, 10, 11], що може варіювати у залежності від віку проявлення глаукоми та від статі хворих. Таким чином, актуальною є задача з'ясування впливу генотипу поліморфізму гена TP53 на розвиток ПВКГ у осіб різної статі та віку в українській популяції, де такі дослідження ще не проводилися.

Мета дослідження — виявлення асоціації між поліморфізмом Pro72Arg гена TP53 та наявністю ПВКГ у пацієнтів різної статі та віку.

Матеріал та методи дослідження

Основну групу склали 172 пацієнта із встановленим діагнозом ПВКГ, а групу контролю — 98 пацієнтів без такого діагнозу (загалом — 270 осіб). У групі з ПВКГ чоловіків було 78 (45 %), жінок — 94 (55 %). У контрольній групі гендерний розподіл був приблизно таким же — чоловіків 46 (47 %), жінок 52 (53 %). Вік пацієнтів на момент обстеження складав від 40 до 74 років, в середньому (57,3±1,1) років. Чоловіки були у віці від 40 до 73 років, в середньому (58,8±1,5) років. Жінки — від 40 до 74 років, в середньому (56,1±1,5) років. Статистично ці показники не відрізнялися. Отже значущої різниці по віковим групам та за статтю серед хворих на ПВКГ та у контрольній групі виявлено не було. Для подальшого статистичного аналізу пацієнтів згідно до вікової класифікації ВООЗ розподілили на три вікових групи: «молодшу» — до 49 років, «середню» — від 50 до 59 років, та «старшу» — у віці 60 та більше років.

Пацієнтам в динаміці виконували візометрію, комп'ютерну периметрію Humphrey, пневмотонометрію, авторефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію та оптичну когерентну томографію (ОКТ). Комп'ютерну периметрію виконували в відповідності зі стандартами Всесвітньої глаукомної асоціації. У хворих контрольної групи протягом всього дослідження вивчали стан гідродинаміки та зорових функцій.

Поліморфні варіанти гена TP53 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу з використанням реактивів TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies (США) на аналізаторі DTLite (Росія). Визначали частоту розподілу алелей і генотипів та їх зв'язок з наявністю захворювання. Для дослідження у пацієнтів за їх інформованою згодою, одноразово збирали кров з кубітальної вени у кількості 2,5 мл у вакуутайнери («Sarstedt», Німеччина) з фіолетовою кришкою, що містили калієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA, 11,7 мМ) як антикоагулянт.

Математичний аналіз даних проводився з використанням статистичного пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993—2015 р.р.). Для кількісної характеристики частоти впливу генетичних факторів ризику (генотипів та алелей) розраховували показник відношення шансів (OR, odds ratio) за аналізом таблиць спряженості з визначенням 95 % вірогідного інтервалу (CI, confidence interval); статистичну значимість розподілу оцінювали за точним методом Фішера р (F); вірогідність впливу генотипів та алелей — за критерієм χ^2 Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Як свідчили отримані дані (рис. 1), у «старшій» групі з віком 60 та більше років переважали чоловіки у порівнянні з «молодшою» та «середньою» групами (р(F)=0,001; р(F)=0,0008, відповідно). В групах жінок відмінностей у розподілі пацієнток з ПВКГ за віком не виявлено. Ці факти вказували на те, що у чоловіків похилого віку ПВКГ виникала частіше ніж у молодших, в той час як у жінок наявність захворювання не залежала від віку.

У цьому сенсі мало значення окреме порівняння частот розподілу генотипів та алелей поліморфізму Pro72Arg гена TP53 у чоловіків та жінок основної та контрольної групи. Результати такого порівняння показали наступне. У чоловіків основної групи (табл. 1) генотип Pro72Pro зустрічався у 28,2 % випадків, що у 2,2 рази перевищувало частоту цього генотипу у контрольній групі (13,0 %; р(F)=0,039). Розподіл інших генотипів вірогідно не змінювався.

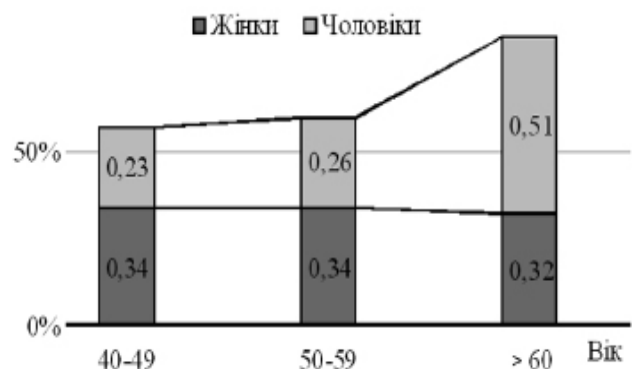


Рис. 1. Розподіл чоловіків і жінок, які хворіють на ПВКГ, в залежності від віку. На вертикальній осі відкладені частоти розподілу хворих

Таблиця 1. Розподіл генотипів та алелей поліморфізму Pro72Arg гена TP53 між чоловіками контрольної і основної групи

Генотипи та алелі	Контроль, n=46/92	Основна група, n=78/156	p (F)	OR	95 % вірогідний інтервал (CI)	χ^2	p (χ^2)
Pro72Pro	6 (13,0 %)	22 (28,2 %)	0,039	2,62	0,97–7,05	4,94	0,0884
Pro72Arg	20 (43,5 %)	34 (43,6 %)	0,570	1,00	0,48–2,09		
Arg72Arg	20 (43,5 %)	22 (28,2 %)	0,062	0,51	0,24–1,10		
72Pro	32 (34,8 %)	78 (50,0 %)	0,014	1,87	1,10–3,19	5,43	0,021
72Arg	60 (65,2 %)	78 (50,0 %)		0,53	0,31–0,91		

Тобто можна стверджувати, що у чоловіків з ПВКГ у 2,2 раза ($p=0,039$) підвищувалася частота генотипу Pro72Pro гена TP53.

Вірогідних змін за умов ПВКГ зазнавав розподіл алелей вивченого поліморфізму (див. табл. 1). Алель 72Pro в основній групі зустрічалася у 1,4 рази частіше (50,0 % проти 34,8 % у контрольній групі). Алель 72Arg, навпаки, в основній групі зустрічалася значно рідше — у 1,3 раза, ніж у контрольній, відповідно, — 50,0 % проти 65,2 % ($p(F)=0,014$). Розрахунок зв'язку з захворюванням показав, що розподіл алелей мав асоціацію з розвитком ПВКГ — ризик захворювання у чоловіків-носіїв алелі 72Pro був у 1,9 рази підвищений ($OR=1,87$; $CI=1,10-3,19$; $p(\chi^2)=0,021$). Відповідно, за наявності алелі 72Arg ризик розвитку ПВКГ був у 1,9 раза знижений.

Отже, за умов ПВКГ у чоловіків підвищувалася частота алелі 72Pro (у 1,4 рази; $p=0,014$) та генотипу Pro72Pro гена TP53 (у 2,2 рази; $p=0,039$). Наявність алелі 72Pro у чоловіків була асоційована з розвитком ПВКГ, а ризик розвитку ПВКГ у чоловіків-носіїв алелі 72Pro був підвищений у 1,9 рази ($p(\chi^2)=0,021$).

Оскільки були виявлені суттєві розбіжності у виникненні ПВКГ в залежності від статі та віку, була проаналізована асоціація з захворюванням окремо у чоловіків і жінок у віці до та після 60 років. У чоловіків до 60 років суттєвого розбігу частот всіх генотипів виявлено не було. Те ж саме стосувалося й розбігу частот алелей. На відміну від цього, дані таблиці 2 свідчили про наявність розбігу частот генотипів та алелей у чоловіків після 60 років.

Так, у чоловіків основної групи, які були старше 60 років, генотип Pro72Pro зустрічався у 45,0 % випадків, що у 3,4 раза перевищувало частоту цього генотипу у чоловіків старше 60 років у контрольній групі (13,3 %; $p(F)=0,028$). Як показали статистич-

ні розрахунки, розподіл інших генотипів при порівнянні груп вірогідно не змінювався.

Отже, показаний вище феномен більшої частоти генотипу Pro72Pro у чоловіків основної групи у порівнянні з контрольною групою стосувався переважно чоловіків старше 60 років. Тобто, можна стверджувати, що за умов ПВКГ тільки у чоловіків старше 60 років підвищувалася частота генотипу Pro72Pro гена TP53 (у 3,4 раза; $p=0,028$).

Вірогідних змін за умов ПВКГ у чоловіків старше 60 років зазнавав й розподіл алелей (табл. 2). Алель 72Pro у основній групі зустрічалася у 1,6 рази частіше (65,0 % проти 40,0 % у контрольній групі). Алель 72Arg у основній групі зустрічалася значно рідше — у 1,7 раза, ніж у контрольній, відповідно, — 35,0 % проти 60,0 % ($p(F)=0,016$). Визначення асоціації з захворюванням показало, що розподіл алелей мав зв'язок з розвитком ПВКГ: ризик захворювання у чоловіків-носіїв алелі 72Pro старше 60 років був підвищений у 2,8 рази ($OR=2,786$; $CI=1,17-6,60$; $p(\chi^2)=0,019$). Відповідно, за наявності алелі 72Arg ризик розвитку ПВКГ у чоловіків старше 60 років був у 2,8 раза знижений.

Надалі, відповідно до сформульованої вище задачі про окремий аналіз розподілу генотипів та алелей поліморфізму Pro72Arg гена TP53 в залежності від статі, був проведений такий аналіз для жінок у основній та контрольній групах, результати якого наведені у табл. 3.

У жінок основної групи генотип Pro72Pro, як і у чоловіків, зустрічався у 1,7 рази частіше ніж у контрольній групі, але у жінок ця різниця не набула статистичної значущості ($p(F)=0,258$). Також у жінок основної групи у 1,6 раза рідше зустрічався генотип Arg72Arg, однак і ця різниця не була статистично вірогідною ($p(F)=0,109$). Не набула вірогідності й різниця розподілу гетерозиготного

Таблиця 2. Розподіл генотипів та алелей поліморфізму Pro72Arg гена TP53 між чоловіками контрольної і основної групи у віці після 60 років

Генотипи	Контроль n=15/30	Основна група n=40/80	p (F)	OR	95 % вірогідний інтервал (CI)	χ^2	p (χ^2)
Pro72Pro	2 (13,3 %)	18 (45,0 %)	0,028	5,318	1,06–26,71	5,27	0,074
Pro72Arg	8 (53,3 %)	16 (40,0 %)	0,279	0,583	0,18–1,93		
Arg72Arg	5 (33,3 %)	6 (15,0 %)	0,129	0,353	0,09–1,40		
72Pro	12 (40,0 %)	52 (65,0 %)	0,016	2,786	1,17–6,60	5,60	0,019
72Arg	18 (60,0 %)	28 (35,0 %)		0,359	0,15–0,85		

Таблиця 3. Розподіл генотипів та алелей поліморфізму Pro72Arg гена TP53 між жінками контрольної та основної групи

Генотипи/ Алелі	Контроль n=52/104	Випадки n=94/188	p (F)	OR	95 % вірогідний інтервал (CI)	χ^2	p (χ^2)
Pro72Pro	4 (7,7 %)	12 (12,8 %)	0,258	1,75	0,54–5,75	5,50	0,067
Pro72Arg	20 (38,5 %)	50 (53,2 %)	0,062	1,88	0,91–3,62		
Arg72Arg	28 (53,8 %)	32 (34,0 %)	0,109	0,44	0,22–0,88		
72Pro	28 (26,9 %)	74 (39,4 %)	0,022	1,76	1,04–2,97	4,56	0,034
72Arg	76 (73,1 %)	114 (60,6 %)		0,57	0,34–0,96		

генотипу Pro72Arg ($p(F)=0,109$). Відповідно, розрахунок асоціації із захворюванням розподілу поліморфізму Pro72Arg гена TP53 показав відсутність зв'язку ($p(\chi^2)=0,067$).

На відміну від розподілу генотипів, вірогідних змін за умов ПВКГ зазнавав розподіл алелей вивченого поліморфізму (табл. 3). Алель 72Pro у жінок основної групи зустрічалася у 1,5 раза частіше (39,4 % проти 26,9 % у контрольній групі). Алель 72Arg у жінок цієї групи зустрічалася у 1,2 раза рідше, ніж у контрольній, відповідно, 60,6 % проти 73,1 % ($p(F)=0,022$). Розрахунок асоціації з захворюванням показав, що розподіл алелей мав зв'язок з розвитком ПВКГ — ризик захворювання у жінок-носіїв алелі 72Pro був підвищений у 1,8 раза ($OR=1,76$; $CI=1,04–2,97$; $p(\chi^2)=0,034$). У жінок-носіїв алелі 72Arg ризик розвитку ПВКГ був у 1,8 раза знижений.

Як і для чоловіків, враховуючи наявність розбіжностей у виникненні ПВКГ в залежності від статі та віку, була проаналізована асоціація з захворюванням у жінок у віці до та після 60 років. Дані таблиці 4 свідчать про наявність розбігу частот генотипів та алелей у жінок < 60 років.

У основній групі генотип Pro72Pro зустрічався в 2,5 раза частіше ніж у жінок контрольної групи того ж віку, але ця різниця не мала статистичного значення ($p(F)=0,327$). Також не мало значущості й підвищення у 1,7 раза частоти гетерозиготного генотипу Pro72Arg у основній групі у порівнянні з контрольною ($p(F)=0,059$). На відміну від цього, статистичної значущості набула різниця частоти генотипу Arg72Arg: 40,6 % у основній групі проти 66,7 % у контрольній групі (у 1,6 рази; $p(F)=0,023$). Як показали статистичні розрахунки, розподіл генотипів у жінок < 60 років не був асоційований з ПВКГ ($p(\chi^2)=0,076$).

Вірогідні зміни за умов ПВКГ у жінок до 60 років мав розподіл алелей (табл. 4). Алель 72Pro у основній групі зустрічалася у 1,9 раза частіше (34,4 % проти 18,5 % у контрольній групі). Алель 72Arg у основній групі зустрічалася значуще рідше — у 1,2 рази, ніж у контрольній, відповідно, — 65,6 % проти 81,5 % ($p(F)=0,023$).

Розрахунок асоціації з захворюванням показав, що розподіл алелей мав зв'язок з розвитком ПВКГ: ризик захворювання у жінок-носіїв алелі 72Pro до 60 років, був у 2,3 раза підвищений ($OR=2,30$; $CI=1,06–5,01$; $p(\chi^2)=0,034$). Відповідно, за наявності алелі 72Arg ризик розвитку ПВКГ у жінок молодше за 60 років був у 2,3 рази знижений.

Аналіз отриманих даних показав, що у жінок старше 60 років суттєвого розбігу частот генотипів та алелей не було.

Отже, виявлений феномен більшої частоти алелі 72Pro та меншої частоти алелі 72Arg у жінок основної групи у порівнянні з контрольною групою стосувався саме жінок у віці до 60 років.

Висновки

1. Отримані результати дозволяють вважати, що за умов ПВКГ у чоловіків підвищувалася частота алелі 72Pro (у 1,4 рази; $p=0,014$) та генотипу Pro72Pro гена TP53 (у 2,2 рази; $p=0,039$). Наявність алелі 72Pro у чоловіків була асоційована з розвитком ПВКГ. Ризик розвитку ПВКГ у чоловіків-носіїв алелі 72Pro був підвищений у 1,9 раза ($p(\chi^2)=0,021$). Окремий аналіз розподілу генотипів, алелей та їх зв'язку з виникненням ПВКГ показав, що більша частота алелі 72Pro та генотипу Pro72Pro поліморфного 72 кодону гена TP53 була притаманна чоловікам старше 60 років, ризик розвитку захворювання у яких був підвищений у 2,8 раза ($p(\chi^2)=0,019$) у порівнянні з відповідною контрольною групою.

Таблиця 4. Розподіл генотипів поліморфізму Pro72Arg гена TP53 між жінками контрольної і основної групи у віці до 60 років

Генотипи	Контроль n=27/54	Основна група n=64/128	p (F)	OR	95 % вірогідний інтервал (CI)	χ^2	p (χ^2)
Pro72Pro	1 (3,7 %)	6 (9,4 %)	0,327	2,69	0,31–23,47	5,25	0,076
Pro72Arg	8 (29,6 %)	32 (50,0 %)	0,059	2,37	0,91–6,20		
Arg72Arg	18 (66,7 %)	26 (40,6 %)	0,023	0,34	0,13–0,88		
72Pro	10 (18,5 %)	44 (34,4 %)	0,023	2,30	1,06–5,01	4,58	0,034
72Arg	44 (81,5 %)	84 (65,6 %)		0,43	0,20–0,94		

2. У жінок наявність алелі 72Pro, як і у чоловіків, була асоційована з розвитком ПБКГ. Аналіз розподілу генотипів, алелей та їх зв'язку з виникненням ПБКГ у жінок показав, що більша частота алелі 72Pro та менша частота алелі 72Arg поліморфного 72 кодону гена TP53 у порівнянні

з відповідною контрольною групою була більшою мірою притаманна жінкам у віці молодше 60 років. Ризик розвитку ПБКГ у жінок-носіїв алелі 72Pro < 60 років був підвищений у 2,3 раза ($p(\chi^2)=0,034$) у порівнянні з відповідною контрольною групою.

Література

1. **Чумаков П. М.** Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П. М. Чумаков // Успехи биологической химии. — 2007. — Т. 47. — С. 3–52.
2. Distribution of p53 codon 72 polymorphism in Indian primary open angle glaucoma patients / M. Acharya, S. Mitra, A. Mukhopadhyay, M. Khan [et al.] // Mol. Vis. — 2002. — Vol. 30, № 8. — P. 367–371.
3. Primary open angle glaucoma in a Caucasian population is associated with the p53 codon 72 polymorphism / C. L. Daugherty, H. Curtis, T. Realini, J. F. Charlton [et al.] // Mol. Vis. — 2009. — Vol. 15. — P. 1939–1944.
4. Association of polymorphisms of tumor necrosis factor and tumor protein p53 with primary open-angle glaucoma / B. J. Fan, K. Liu, D. Y. Wang, C. C. Tham [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2010. — Vol. 51, № 8. — P. 4110–4116.
5. **Levkovitch-Verbin H.** Increase in retinal ganglion cells susceptibility to elevated intraocular pressure and impairment of their endogenous neuroprotective mechanism by age / H. Levkovitch-Verbin, S. Vander, D. Makarovsky, F. Lavinsky // Mol. Vis. — 2013. — Vol. 26, № 19. — P. 2011–2022.
6. **Lin H. J.** Distributions of p53 codon 72 polymorphism in primary open angle glaucoma / H. J. Lin, W. C. Chen, F. J. Tsai, S. W. Tsai // Br. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 86(7). — P. 767–770.
7. **Logunov N. A.** The proapoptotic p53 (C72G) and p21 (C31A) polymorphisms as the risk factors for the development of primary open-angle glaucoma in Transbaikalian region / N. A. Logunov, A. I. Belousova, Iu. A. Vitkovskyy // Vestn. Oftalmol. — 2012. — Vol. 128, № 5. — P.10–13.
8. Lack of association between p53 gene polymorphisms and primary open angle glaucoma in the Japanese population / F. Mabuchi, Yo. Sakurada, K. Kashiwagi, Z. Yamagata [et al.] // Mol. Vis. — 2009. — Vol. 20, № 15. — P. 1045–1049.
9. Association between p53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism and primary open-angle glaucoma in Iranian patients / H. Neamatzadeh, R. Soleimanizad, M. Zare-Shehneh, S. Gharibi [et al.] // Iran Biomed. J. — 2015. — Vol. 19, № 1. — P. 51–56.
10. Association of polymorphisms in APOE, p53, and p21 with primary open-angle glaucoma in Turkish patients / E. Saglar, D. Yucel, B. Bozkurt, R. K. Ozgul [et al.] // Mol. Vis. — 2009. Vol. 15. — P. 1270–1276.
11. **Silva R. E.** Primary open angle glaucoma was not found to be associated with p53codon 72 polymorphism in a Brazilian cohort / R. E. Silva, J. T. Arruda, F. W. Rodrigues, K. K. Moura // Genet. Mol. Res. — 2009. — Vol. 8, № 1. — P. 268–272.
12. Screening of candidate genes for primary open angle glaucoma / T. Liu, X. Lin, Y. Jian, L. Yuewuyang [et al.] // Mol. Vis. — 2012. — Vol. 18. — P. 2119–2126.

Поступила 27.06.2016