



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **95131**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 07360**

(22) Дата подання заявки: **01.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.12.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.12.2014, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

Ульянова Надія Анатоліївна (UA),

Сметюк Олена Олексіївна (UA),

Бажора Юрій Іванович (UA),

Венгер Людмила Віленівна (UA)

(73) Власник(и):

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,**

пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО ПРОГРЕСУЮЧОЇ МІОПІЇ

(57) Реферат:

Спосіб визначення схильності до прогресуючої міопії включає оцінку стану антиоксидантної системи хворого. Визначають поліморфізм гена GSTM1 як показник генетично детермінованих особливостей функціонування антиоксидантної системи. При наявності делеції цього гена констатують схильність до прогресування міопії.

UA 95131 U

Корисна модель належить до клінічної медицини, а саме офтальмології, і може бути використана для визначення схильності до прогресуючої міопії. Визначення схильності до прогресуючої міопії має особливе значення для прогнозування перебігу захворювання та вибору тактики його лікування.

Найбільш близьким до заявленого технічного рішення є спосіб прогнозування перебігу прогресуючої короткозорості у дітей шляхом визначення у слізній рідині співвідношення показників перекісного окислення ліпідів (інтенсивності хемілюмінесценції) і рівня антиоксидантного захисту (антиоксидантної активності) і при співвідношенні антиоксидантної активності до хемолюмінесценції, що дорівнює або перевищує 30, прогнозують неускладнений перебіг прогресуючої короткозорості, а при зниженні співвідношення менш ніж 30 прогнозують ускладнений перебіг прогресуючої короткозорості [1].

Однак, недоліком зазначеного способу є те, що він передбачає визначення стану антиоксидантної системи лише на момент обстеження хворого і не дозволяє оцінити її генетично детерміновані особливості функціонування.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу визначення схильності до прогресуючої міопії шляхом дослідження поліморфізму генів глутатіонтрансферази, що дозволить, за рахунок визначення генетично детермінованих особливостей функціонування глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи, своєчасно передбачити схильність до швидкого прогресування захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, визначають поліморфізм гена GSTM1 як показника генетично детермінованих особливостей функціонування антиоксидантної системи і при наявності делеції цього гена констатують схильність до прогресування міопії.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Під спостереженням перебувало 47 хворих з міопією різного ступеня у віці від 17 до 36 років. Розподіл хворих на групи спостереження проводили у залежності від характеру прогресування міопії. У 18 хворих на момент дослідження міопія прогресувала. У решти хворих вставлення швидкості прогресування міопії проводили ретроспективно на підставі аналізу амбулаторних карток спостереження хворих. До першої групи увійшло 29 хворих з прогресуванням міопії менш ніж на 1 діоптрію за середнім сферичним еквівалентом за рік, до другої - 18 хворих, у яких прибавка за середнім сферичним еквівалентом за рік була більше за 1 діоптрію.

За умов інформованої згоди пацієнта проводили забір крові для генетичних досліджень. Визначення поліморфних - алелів гена глутатіон-S-трансфераз T1 і M1 проводили шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові пацієнтів за допомогою комерційного набору "ДНК-сорб-Б" ("Амплісенс", РФ) для виділення ДНК з клітин крові. Поліморфну ділянку GSTM1, GSTT1 ампліфікували за допомогою мультіплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі "Терцик" фірми "ДНК-технологія, РФ" з використанням локусспецифічних олігонуклеотидних праймерів згідно з протоколом ПЛР для одномоментного аналізу поліморфізму GSTM1 і GSTT1 по M. Arand etc., 1996. Аналіз продуктів реакції для GSTM1 і GSTT1 проводили в агарозному гелі концентрацією 1 % з подальшим фарбуванням етидієм бромідом і візуалізацією в УФ-світлі. Статистичний аналіз проводили з використанням непараметричного методу - точного критерію Фішера.

Зниження або відсутність активності ферментів другої фази детоксикації сприяє тривалому збереженню токсичних проміжних продуктів біотрансформації. Ризик виникнення соматичних захворювань збільшується за умов одночасної відсутності активності декількох ферментів. Тому дослідили зв'язок між прогресуванням міопії і наявністю у хворих делеції генів GSTT1 і GSTM1 (табл. 1). В результаті проведених досліджень з'ясовано, що статистично вірогідно більше пацієнтів з швидким прогресуванням міопії в групі хворих з поєднанням генотипів: відсутність делеції гена GSTT1 і наявність делеції гена GSTM1.

У групі пацієнтів з делецією гена GSTT1 і відсутністю делеції гена GSTM1-100 % хворих мали повільне прогресування міопії. Натомість, у групі з делецією обох досліджуваних генів 50 % хворих мали швидко прогресуючу міопію. Отримані дані додатково свідчать на користь того, що прогресування міопії асоціюється з наявністю делеції гена GSTM1 і не залежать від наявності делеції гена GSTT1.

Таблиця 1

Швидкість прогресування міопії	Генотип			
	GSTT1+ GSTM1+	GSTT1+ GSTM1-	GSTT1- GSTM1+	GSTT1- GSTM1-
Повільне прогресування (n=29)	16	9	3	1
Швидке прогресування (n=18)	3	14 *1p=0,0035	0	1
Всього (n=47)	19	23	3	2

Примітка. * - $p < 0,05$ - порівняно з пацієнтами з відсутністю делеції генів GSTM1 і GSTT1.

В групі пацієнтів з генотипами GSTT1-, GSTM1- проведений аналіз не виявив статистично вірогідних відмінностей кількості хворих з швидким прогресуванням міопії в порівнянні з іншими групами. Окремо аналізували частоту делеції гена GSTT1 та GSTM1 у пацієнтів з швидким прогресуванням міопії. З'ясовано, що групи пацієнтів з генотипом GSTT1+ і GSTT1- статистично вірогідно не відрізняються за кількістю хворих з швидким прогресуванням міопії ($p=0,3561$). В свою чергу, в групі пацієнтів з генотипом GSTM1- статистично вірогідно більше випадків швидкого прогресування захворювання ($p=0,0012$).

Виявлена залежність між наявністю у хворих делеції гена GSTM1 і схильністю до прогресування короткозорості є патогенетично об'ґрунтованою оскільки встановлено, що виникнення та прогресування акомодацийних порушень при міопізації ока пов'язане не лише з дією зовнішніх чинників, але й з порушенням функціонального стану антиоксидантної системи. Отже, наявність делеції гена GSTM1 є чинником, що підвищує ризик прогресування міопії.

Спосіб пояснюється конкретним клінічним прикладом виконання.

Пацієнт К., 18 років, міопія обох очей середнього ступеня. Середній сферичний еквівалент рефракції правого ока ($-5,5^\circ$), лівого ока ($-5,0^\circ$); передньозадній розмір очного яблука правого ока 25,78 мм, лівого ока 25,5 мм. Згідно з ретроспективним аналізом амбулаторної картки хворого, у 11-ти річному віці проходив обстеження та лікування з приводу спазму акомодативної обох очей, передньозадній розмір очного яблука на момент первинного обстеження становив для правого ока 23,9 мм, для лівого - 23,78. Через рік вперше встановлено міопію обох очей у ($-1,5^D$). У подальшому відмічалась нерівномірна швидкість прогресування міопії на обох очах, яка у 18-ти річному віці досягла середнього ступеня. У пацієнта досліджено поліморфізм гена GSTM1 за заявленим способом, виявлена делеція зазначеного гену, прогнозовано подальше прогресування захворювання. Через рік після проведеного генетичного дослідження, при офтальмологічному обстеженні встановлено збільшення середнього міопічного еквіваленту правого ока на $0,75^\circ$, лівого ока на $0,5^\circ$, прибавка у передньозадньому розмірі ока склала $0,27$ мм та $0,18$ мм для правого та лівого ока - відповідно.

Таким чином, запропонований спосіб визначення схильності до прогресуючої міопії у порівнянні з прототипом, за рахунок визначення поліморфізму гена GSTM1, дозволяє оцінювати генетично детерміновані особливості функціонування глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи, що, в свою чергу, дозволяє об'єктивно передбачити схильність до швидкого прогресування міопії, що оптимізує вибір тактики її лікування.

Джерело інформації:

Пат. 2133036 Росія, МПК⁶ G01N33/50. Спосіб прогнозування течення прогрессирующей близорукости у детей /Тарутта Е.П., Винецкая М.И., Иомдина Е.Н., Кушнаревич Н.Ю.; заявник та патентовласник Московський науково-дослідний інститут очних хвороб ім. Гельмгольца. - № 97117747/14; заявл. 15.10.1997; опубл. 10.07.1999.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб визначення схильності до прогресуючої міопії, що включає оцінку стану антиоксидантної системи хворого, який **відрізняється** тим, що визначають поліморфізм гена GSTM1 як показник генетично детермінованих особливостей функціонування антиоксидантної системи, і при наявності делеції цього гена констатують схильність до прогресування міопії.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601