Полиморфизмы генов, связанных с ремоделированием соединительной ткани как маркеры доклинической диагностики первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с наследственной предрасположенностью

Кириллова М.О.¹, Журавлева А.Н.¹, Марахонов А.В.², Петрова Н.В.², Балинова Н.В.², Зинченко Р.А.^{2,3}, Кадышев В.В.²

1 — ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

2 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

3 — ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»
105064, Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1

Цель исследования – изучение взаимосвязи полиморфизмов генов, кодирующих структуру регуляторных белков синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, с развитием первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Обследовано 144 человека (мужчин – 56, женщин – 88), средний возраст 59,3±6,2, не состоящих в родстве, русской национальности. Группу I составили 40 человек с подозрением на глаукому, в группу II вошли 40 человек с диагнозом ПОУГ I-II стадий на одном или обоих глазах. Пациенты обеих групп имелиотягощенный семейный анамнез по глаукоме. Группу контроля составили 64 относительно здоровых человека. Всем пациентам проведены стандартные и специальные офтальмологические, а также молекулярно-генетические исследования. Носительство генотипа GT и аллеля T полиморфизма rs8136803 (TIMP3), генотипа AG и аллеля A полиморфизма rs652438 (MMP12), генотипа GA и аллеля A полиморфизма rs3825942 (LOXL1) ассоциировано с развитием ПОУГ. Ассоциации полиморфизма rs1048661 гена LOXL1 с развитием ПОУГ не выявлено. Проведенное исследование указывает на необходимость формирования алгоритма обследования пациентов с ПОУГ и подозрением на глаукому с включением молекулярно-генетических исследований.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, генетика, полиморфизм, генотип, соединительная ткань.

Для цитирования: Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Марахонов А.В., Петрова Н.В., Балинова Н.В., Зинченко Р.А., Кадышев В.В. Полиморфизмы генов, связанных с ремоделированием соединительной ткани как маркеры доклинической диагностики первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с наследственной предрасположенностью. *Медицинская генетика* 2021; 20(5): 26-33.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.26-33

Автор для корреспонденции: Кадышев Виталий Викторович; **e-mail:** vvh.kad@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-015-00061 и государственного задания Министерства образования и науки РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 23.04.2021.

Gene polymorphisms associated with the remodeling of the connective tissue as markers of preclinical diagnosis of primary open-angle glaucoma in patients with hereditary predisposition

Kirillova M.O.¹, Zhuravleva A.N.¹, Marakhonov A.V.², Petrova N.V.², Balinova N.V.², Zinchenko R.A.^{2,3}, Kadyshchev V.V.²

1 — Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

2 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str.1, Moscow, 115522, Russian Federation

3 — N.A. Semashko National Research Institute of Public Health
Vorontsovo pole str., 12, building 1, 105064, Moscow, Russian Federation

Objective: to study gene polymorphisms associated with the remodeling of the connective tissue of the eye as markers of preclinical diagnosis of primary open-angle glaucoma in patients with hereditary predisposition.

Materials and methods: a total of 144 persons (56 men, 88 women), average age 59.3±6.2, were examined, not related, of Russian nationality. Group I consisted of 40 individuals suspected to be affected by glaucoma, group II included 40 individuals with a diagnosis of I-II stage POAG in one or both eyes. Patients of both groups had a complicated family history of glaucoma. The control group consisted of 64 relatively healthy individuals. All patients underwent standard and special ophthalmological examination, as well as molecular genetic testing.

Results: carriage of GT genotype and T allele of rs8136803 polymorphism (*TIMP3*), AG genotype and A allele of rs652438 polymorphism (*MMP12*), GA genotype and A allele of rs3825942 polymorphism (*LOXL1*) was associated with the development of POAG. The rs1048661 polymorphism of the *LOXL1* gene cannot be considered as a marker of POAG development.

Conclusion: the study indicates the need to develop a correct algorithm for diagnosing patients with POAG and suspected glaucoma with the inclusion of molecular genetic studies.

Keywords: primary open-angle glaucoma, genetics, polymorphism, genotype, connective tissue.

For citation: Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Marakhonov A.V., Petrova N.V., Balinova N.V., Zinchenko R.A., Kadyshv V.V. Gene polymorphisms associated with the remodeling of the connective tissue as markers of preclinical diagnosis of primary open-angle glaucoma in patients with hereditary predisposition. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(5): 26-33. (In Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.26-33

Corresponding author. Vitaly V. Kadyshv; e-mail: vvh.kad@gmail.com

Funding. Supported by grant RFBR (project No. 20-015-00061) and state task of the Ministry of education and science of Russia.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 23.04.2021.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – многофакторное заболевание с прогрессирующим течением, являющееся одной из основных причин славовидения и инвалидности по зрению [1,2]. Несмотря на то, что заболевание известно давно, до сих пор нет единого мнения об этиологии и механизме развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН). На сегодняшний день существует около 10 теорий патогенеза, таких как механическая, сосудистая, метаболическая, нейродегенеративная и другие. В наши дни все чаще находят подтверждения гипотеза, согласно которой начальным звеном в патогенезе глаукомы рассматривается дезорганизация соединительной ткани (СТ), как переднего, так и заднего отделов глаза [3]. Учитывая возрастной характер заболевания, особую актуальность проблема глаукомы приобретает в настоящее время на фоне неуклонного старения населения во всем мире [4]. Общепризнано, что с возрастом происходят дистрофические изменения в СТ как глаза, так и всего организма. При ПОУГ изменения СТ глаза схожи с инволюционными, однако более выражены уже в начальных стадиях. При этом, несмотря на схожесть дистрофических изменений, с возрастом глаукома развивается только у 0,91 человек на 1000 взрослого населения [5].

Основными факторами риска развития ГОН принято считать пол, возраст, сосудистые нарушения, офтальмогипертензию. Однако в настоящее время ученые полагают, что одной из наиболее значимых причин развития глаукомы являетсяотягощенная наследственность [6,7]. На сегодняшний день чрезвычайно актуальными являются исследования, направленные на поиск генетических факторов риска развития глаукомы. Известно, что риск заболеть глаукомой у близких родственников (I степени родства) колеблется от 9,2% до 22%, а риск развития ГОН у лиц с наследственной предрасположенностью в 10 раз выше, чем в среднем

в популяции [6]. Предполагается, что нарушения в генах, связанных с формированием компонентов экстрацеллюлярного матрикса (основного компонента СТ), могут играть определяющую роль в развитии ГОН.

В ранее проведенных работах была показана взаимосвязь фенотипических проявлений диспластико-зависимого характера у больных ПОУГ с полиморфизмами в генах коллагена. Доказано, что прогрессирующий характер течения глаукомы ассоциирован с носительством аллеля А (*COL3A1*), а развитие семейной ПОУГ ассоциировано с носительством аллелей с.2092А, с.2244С и генотипа с.2092 G/A+A/A гена *COL3A1* [8].

В метаболизме СТ особую роль играют матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП). Генетическая предрасположенность к нарушению работы этих ферментов может приводить к специфическим, отличающимся от инволюционных, изменениям СТ глаза при ПОУГ. Так, показано, что нарушение баланса между ММП и ТИМП может привести к возникновению и развитию глаукомы [9,10]. В результате недавних исследований, проведенных в Китае, обнаружена взаимосвязь полиморфизмов генов *TIMP3* (rs8136803) и *TIMP2* (rs796391657) с развитием ПОУГ [11]. Имеются сообщения, подтверждающие связь между полиморфизмами генов *MMP* и развитием ПОУГ [12]. Однако исследований по поиску ассоциации rs652438 (*MMP12*) с развитием глаукомы в доступной нам литературе не обнаружено. Другим белком, участвующим в формировании компонентов экстрацеллюлярного матрикса, является белок из семейства лизилоксидаз, кодируемый геном *LOXL1* [13]. В результате многочисленных исследований, проведенных в разных популяциях Западной Европы и Азии, были выявлены значимые ассоциации полиморфизмов rs1048661 и rs3825942 гена *LOXL1* с псевдоэксфолиативным синдромом и псевдоэксфолиативной глаукомой [14–16].

Поскольку изменения в генах могут быть обнаружены задолго до появления клинических симптомов глаукомы, чрезвычайно актуальным является внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических методов исследования. Выявленные нарушения нуклеотидной последовательности могут являться маркером доклинической, так называемой пластической, стадии этого заболевания и применяться в доклинической диагностике ГОН [17].

Цель: изучение взаимосвязи полиморфизмов генов, кодирующих структуру регуляторных белков синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса СТ, с развитием ПОУГ

Материалы и методы

Всего было обследовано 144 человека (мужчин – 56, женщин – 88), средний возраст $59,3 \pm 6,2$, не состоящих в родстве, проживающих в г.Москве и Московской области. Из них 80 человек имелиотягощенный семейный анамнез по глаукоме (при наличии у проба́нда 2-х больных родственников) и были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 40 человек с подозрением на глаукому на одном или обоих глазах (мужчин 11, женщин 29, средний возраст $60,6 \pm 4,8$ лет), во 2-ю группу – 40 человек с диагнозом ПОУГ I–II стадий на одном или обоих глазах (мужчин 14, женщин 26, средний возраст $61 \pm 4,8$ лет). Группу контроля составили 64 относительно здоровых человека (мужчин 31, женщин 33, средний возраст $56,1 \pm 3,2$ лет) без какой-либо манифестной офтальмопатологии. Допустимая сопутствующая офтальмопатология – начальная катаракта, миопия слабой степени.

Всем пациентам проведены стандартные (рефрактометрия, визометрия, биомикроскопия, микроконтактная тонометрия с использованием ICare PRO-TA03, офтальмоскопия, компьютерная периметрия на приборе Humphrey Visual Field Analyzer II по программам 30/2 и 24/2, пахиметрия) и специальные (конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия на приборе Heidelberg Retina Tomograph – III, оптическая когерентная томография сетчатки на приборе Heidelberg Spectralis OCT) офтальмологические исследования.

Критериями отбора в 1-ю группу являлись: показатели внутриглазного давления (ВГД) более 21 мм рт.ст (ICare) при трех и более последующих измерениях, разница ВГД между глазами более 3-х мм рт.ст., толщина роговицы $548 \pm 3,2$ мкм; подозрительная асимметрия Э/Д > 0,2; подозрительный пороговый тест 24-2.

Группа II была представлена пациентами, находившимися под наблюдением в отделе глаукомы

ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ с 2014 года с диагнозом ПОУГ I–II стадии на одном или обоих глазах, компенсированным ВГД на фоне медикаментозного и/или хирургического лечения, стабилизированным течением (срок наблюдения от 5 до 7 лет).

Общесоматическая патология имела возрастной характер и была представлена, в основном, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью I–II стадий, остеохондрозом. На момент формирования выборки признаков синдромальной патологии СТ не установлено.

Молекулярно-генетические исследования производились на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Выделение ДНК проводили из лейкоцитов венозной крови (4–8 мл) с использованием набора реактивов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega» (USA) в соответствии с рекомендациями производителя. Для тестирования исследуемых полиморфных вариантов разработаны системы анализа на основе ПЦР/ПДРФ, включающие подбор праймеров, рестриктаз, условий реакции ПЦР и рестрикции. ПЦР проводилась на амплификаторе производства компании «Eppendorf» с использованием HsTaq ДНК-полимеразы производства фирмы «Евроген». Амплификацию ДНК проводили с использованием праймеров, последовательности которых представлены в **табл. 1**.

Реакцию ПЦР для rs8136803 (*TIMP3*) проводили при температуре отжига праймеров 60°C. Для rs1048661 (*LOXL1*) реакцию проводили по такой же схеме, с использованием DMSO (диметилсульфоксид). Температура отжига для rs652438 (*MMP12*) составила 62°C. Особенностью проведения реакции амплификации для rs3825942 (*LOXL1*) являлось использование пролонгированной программы LRPCR.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе MEDSTATISTIC (доступно online <https://medstatistic.ru/calculators.html>). Для исследования достоверности распределения частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Вероятность развития ПОУГ оценивали при помощи отношения шансов (OR- odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI-confidence interval) и показателя относительный риск (RR-relative risk).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных нами исследований представлены в **табл. 2**.

Распределение частот генотипов исследуемых полиморфизмов в обеих группах пациентов соответство-

вало закону Харди - Вайнберга ($p > 0,05$) [18]. Распределение частот генотипов полиморфизмов rs8136803 (*TIMP3*), rs3825942 и rs1048661 (*LOXL1*), а также rs652438 (*MMP12*) в группе здорового контроля отличалось от равновесного согласно закону Харди - Вайнберга ($p < 0,05$).

При анализе полиморфизма rs8136803 гена *TIMP3* обнаружено, что из 40 обследованных лиц с подозрением на глаукому 67,5% имели генотип GG, 32,5% являлись носителями генотипа GT, генотип TT не выявлен ни у одного (0%). В группе пациентов с начальной глаукомой выявлено 65% носителей гомозиготного генотипа (GG) и 35% носителей генотипа GT. У здоровых индивидов генотип GG обнаружен в 95,3% случаев, генотип GT – в 4,7%. Различия частот генотипов у пациентов с подозрением на глаукому ($p = 0,0004$) и с глаукомой ($p < 0,0001$) в сравнении со здоровым контролем статистически значимы. Статистически достоверно показано, что генотип GT можно рассматривать как маркер повышенного риска развития глаукомы у пациентов с подозрением на глаукому (OR=9,790 (95%CI 2,576–37,201), RR=2,648 (95%CI 1,788–3,921)) и с глаукомой (OR=10,949 (95%CI 2,898–41,360), RR=2,756 (95%CI 1,866–4,070)). Установлено, что аллель T значимо чаще встречается у пациентов с подозрением на глаукому (группа I) ($p = 0,0003$) и у пациентов с начальной глаукомой (группа II) ($p = 0,0001$) в отличие от группы здоровых индивидов. Таким образом, носительство генотипа GT и аллеля T ассоциировано с развитием ПОУГ.

В доступной литературе представлено только одно подобное исследование, проведенное в китайской популяции. Авторами показана взаимосвязь между носительством генотипа GT и аллеля G rs8136803 гена *TIMP3* и повышенным риском развития ПОУГ [11].

При исследовании полиморфизма rs1048661 гена *LOXL1* мы обнаружили, что частоты генотипов GG,

TG, TT в группе пациентов с подозрением на глаукому и в группе с начальной глаукомой составили 61,1 %, 38,9 %, 0% и 54%, 40,5%, 5,4% соответственно. Показатели группы контроля для описанных генотипов значительно не отличались от исследуемых групп пациентов: 54,1%, 37,7 %, 8,2 %. Распределение частот генотипов и аллелей по сравнению с группой контроля ни в одной из групп не имело статистической значимых различий. Различия частоты генотипов ($p = 0,3471$ (df2)) и аллелей ($p = 0,3681$) между группами I и II были не достоверны. Таким образом, не обнаружено ассоциации полиморфизма rs1048661 гена *LOXL1* с развитием ПОУГ.

В отличие от наших данных, другими авторами было обнаружено, что аллель T rs1048661 гена *LOXL1* был в значительной степени связан с развитием псевдоэкзофоллиативной глаукомы в некоторых популяциях Китая [14], Японии [19, 20] и Кореи [21]. Недавнее исследование, проведенное среди населения Испании, показало отсутствие связи между рассматриваемым полиморфизмом и глаукомой [22].

Нами были проанализированы частоты встречаемости генотипов GG, GA и AA, а также аллелей G и T полиморфизма rs3825942 гена *LOXL1*. Обнаружено, что у пациентов с подозрением на глаукому генотип GG встречался в 65,79 % случаев, а генотип GA – в 34,21%. Среди пациентов с глаукомой генотипы GG и GA распределялись с частотой 57,14% и 42,86% соответственно. Генотип AA не был обнаружен ни в одной из исследуемых нами групп. Частоты генотипов у пациентов с подозрением на глаукому ($p = 0,01$; OR=4,073 (1,380–12,024); RR=1,971 (1,267–3,060) и с глаукомой в начальной стадии ($p = 0,017$; OR=5,875 (1,991–17,335); RR=2,393 (1,517–3,776) статистически значимо отличались от группы контроля. При анализе распределения аллелей, обнаружено, что аллель A в группе пациентов

Таблица 1

Используемые праймеры и эндонуклеазы рестрикции

Название локуса	Последовательность праймеров (F, R: 5' - 3')	Ожидаемый размер ампликона, п.н.	Используемая эндонуклеаза рестрикции	Продукты рестрикции, п.н.
rs8136803 (<i>TIMP3</i>)	GACCCTGTGAACCGAGAA GGGGACCTTCCCTGAT	409	BstDEI C↑TNAG	WT(G):360+49 Mut(T):266+94+49
rs1048661 (<i>LOXL1</i>) с.422G>T	GCTGATCCAGTGGGAGAACA GGGCTGGTAGGGGTAGATGA	568	ApaI	WT(422T):568 Mut(422G):304+264
rs3825942 (<i>LOXL1</i>)	AGCGCTCCGAGAGTAGC TCGTAGTTCTCGTACTGGCT	367	HinfI	WT(G):376 Mut(A): 258+118
rs 652438 (<i>MMP12</i>)	TGCTCTGGGATAATTGGCTCT GGGAACCATAGAAAAGAGACTATGT	207	Tsp4CI	WT:151+54 Mut:32+119+54

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов в I, II и контрольной группах и значимость их различий

	<i>TIMP3</i>					
	Группа I		Группа II		Группа контроля	
	Генотипы					
	N	%	N	%	N	%
GG	27	67,5	26	65	61	95,3
GT	13	32,5	14	35	3	4,7
TT	0		0		0	
p (контроль)	0,0004		<0,0001			
p	0,8131					
OR	9,790 (2,576-37,201)		10,949 (2,898-41,360)			
RR	2,648 (1,788-3,921)		2,756 (1,866-4,070)			
	Аллели					
G	67	83,75	66	82,5	125	97,7
T	13	16,25	14	17,5	3	2,3
p (контроль)	0,0003		0,0001			
p	0,8328					
OR	8,085 (2,225-29,378)		8,838 (2,451-31,866)			
RR	2,328 (1,717-3,157)		2,383 (1,776-3,198)			
	<i>MMP12 rs652438</i>					
	Генотипы					
	N	%	N	%	N	%
AA	28	56	26	65	64	100
AG	12	44	14	35	0	
p (контроль)	<0,0001		<0,0001			
p	0,8116					
OR	56,579 (3,235-989,52)		70,585 (4,059-1227,5)			
RR	3,286 (2,412-4,475)		3,462 (2,503-4,787)			
	Аллели					
A	68	85	66	82,5	128	100
G	12	15	14	17,5	0	
p (контроль)	<0,0001		<0,0001			
p	0,6682					
OR	46,898 (2,733-804,76)		56,038 (3,289-954,72)			
RR	2,882 (2,379-3,493)		2,939 (2,416-3,576)			
	<i>LOX1 rs1048661</i>					
	Генотипы					
	N	%	N	%	N	%
GG	22	61,1	20	54	33	54,1
TG	14	38,9	15	40,5	23	37,7

Продолжение табл. 2 см. на стр. 31

	<i>TIMP3</i>					
	Группа I		Группа II		Группа контроля	
	Генотипы					
	N	%	N	%	N	%
TT	0		2	5,4	5	8,2
p (контроль)	0,2064(df2)		0,8611(df2)			
p	0,3471 (df2)					
	Аллели					
G	58	80,56	55	74,32	89	72,9
T	14	19,44	19	25,68	33	27,1
p (контроль)	0,2323		0,8328			
p	0,3681					
	<i>LOXL1 rs3825942</i>					
	Генотипы					
	N	%	N	%	N	%
GG	25	65,79	20	57,14	47	88,68
GA	13	34,21	15	42,86	6	11,32
AA	0		0		0	
p (контроль)	0,01		0,0017			
p	0,6044					
OR	4,073 (1,380-12,024)		5,875 (1,991-17,335)			
RR	1,971 (1,269-3,060)		2,393 (1,517-3,776)			
	Аллели					
G	63	82,89	55	78,57	100	94,34
A	13	17,11	15	21,43	6	5,66
p (контроль)	0,0247		0,0034			
p	0,5074					
OR	3,439 (1,243-9,515)		4,545 (1,668-12,387)			
RR	1,770 (1,233-2,542)		2,013 (1,427-2,839)			

Примечание. N – количество пациентов; p (контроль) – вероятность различий относительно значений в контроле; p – вероятность различий между I и II группами; OR – отношение шансов с 95% доверительным интервалом; RR – относительный риск

с подозрением на глаукому ($p=0,0247$) и у пациентов с ПОУГ I стадии ($p=0,0034$) встречался значимо чаще по сравнению с контрольной группой. Распределение генотипов ($p=0,6044$) и аллелей ($p=0,5074$) между группами I и II также не показало достоверных различий. Таким образом, исследование показало, что полиморфизм rs3825942 гена *LOXL1* ассоциирован с развитием ПОУГ.

Наши результаты согласуются с другими исследованиями, проведенными в южноафриканской популяции. Авторы сообщили, что аллель A может быть фактором восприимчивости к глаукоме [23, 24]. В других исследованиях альтернативный аллель G был иденти-

фицирован как вариант риска развития псевдоэкфолиативной глаукомы [25].

Интересны исследования, проведенные Challa P. с соавт, в которых было показано, что полиморфизмы rs1048661 и rs3825942 гена *LOXL1* обладают высокой чувствительностью, однако очень низкой специфичностью (3,1% и 13,0% соответственно) из-за их высокой распространенности у лиц контрольной группы. Авторы предположили, что на пенетрантность этих вариантов могут влиять другие гены или факторы окружающей среды. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [15].

При исследовании полиморфизма rs652438 гена *MMP12* установлено, что у пациентов с подозрением на глаукому частота генотипа AA составила 56%, а гетерозиготного генотипа AG – 44 %. У пациентов с глаукомой генотипы AA и AG распределялись следующим образом: 65% и 35% соответственно. В группе контроля генотип AA встречался в 100% случаев. Частоты генотипов в обеих группах статистически значимо ($p < 0,0001$) отличались от показателей контрольной группы, однако между I и II группами различия не имели статистической значимости ($p = 0,8116$). При анализе распределения аллелей выявлено, что аллель G встречался в 15% случаев в группе пациентов с подозрением на глаукому и в 17,5% случаев у пациентов с начальной глаукомой, в то время как в группе контроля все обследуемые оказались носителями аллеля A (100%). Частота встречаемости аллеля G была значимо больше как в I группе ($p < 0,0001$) так и в группе II ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой, в которой ни у одного пациента не был выявлен данный аллель. При сравнении распределения аллелей между I и II группами статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,6682$). Таким образом, установлена ассоциация носительства генотипа AG и аллеля A с развитием ПОУГ. В доступной литературе не найдено исследований по изучению взаимосвязи полиморфизма rs652438 гена *MMP12* с развитием глаукомы.

Заключение

В проведенном исследовании по поиску ассоциаций генов, влияющих на синтез белков СТ и ее ремоделирование, с развитием ПОУГ установлены генотипы и аллели риска развития заболевания. Обнаружено, что носительство генотипа GT и аллеля T полиморфизма rs8136803 гена *TIMP3*, генотипа AG и аллеля A полиморфизма rs652438 гена *MMP12*, генотипа GA и аллеля A полиморфизма rs3825942 гена *LOXL1* ассоциировано с ПОУГ. Однако полиморфизм rs1048661 гена *LOXL1* не показал статистически достоверных различий с группой контроля, что позволяет говорить об отсутствии его ассоциации с развитием ПОУГ.

Поскольку ассоциации были найдены как в группе с установленным диагнозом ПОУГ, так и в группе с подозрением на глаукому, то в доклинической диагностике этого заболевания следует проводить молекулярно-генетические исследования генов *TIMP3* (rs8136803), *MMP12* (rs652438) и *LOXL1* (rs3825942). При выявлении аллелей и генотипов риска рекомендовано более тщательное наблюдение этих пациентов. Проведенное исследование указывает на необходи-

мость формирования алгоритма обследования пациентов с ПОУГ и подозрением на глаукому с включением молекулярно-генетических исследований.

Литература

1. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н. и соавт. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? Офтальмология. 2020; 17(3): 336-343 <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-336-343>
2. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Мединформ; 2014, 360 с.
3. Журавлева А.Н., Андреева Л.Д., Нероев В.В. Коллагеновая теория старения и генетический код в патогенезе глаукомы. Клиническая геронтология. 2009; 15(8):78.
4. Sotimehin A.E., Ramulu P.Y. Measuring Disability in Glaucoma. J Glaucoma. 2018; 27(11):939-49. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001068>
5. Заболеваемость всего населения России в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть I. [М.], 2019. URL:<https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (дата обращения 15.12.2019).
6. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. Tohoku J. Exp. Med. 2010; 221: 1–10.
7. O'Brien J.M., Salowe R.J., Fertig R. et al. Family History in the Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics Study Cohort. Am J Ophthalmol. 2018; 192:239-247. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.03.014>
8. Ижевская В.Л., Киселева О.А., Журавлева А.Н. и соавт. Полиморфизмы генов коллагена I и III типов и их связь с развитием первичной открытоугольной глаукомы. Медицинская генетика. 2013; 12(6):33-37.
9. Rasmussen C.A., Kaufman P.L. The trabecular meshwork in normal eyes and in exfoliation glaucoma. J Glaucoma 2014; 23:15-19.
10. Jayaram H., Lozano D.C., Johnson E.C., et al. Author response: comparison of microRNA expression in aqueous humour of normal and primary open-angle glaucoma patients using PCR arrays: a pilot study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; 58: 4989.
11. M.-L. Ji, J. JIA. Correlations of TIMP2 and TIMP3 gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019; 23 (13): 5542-5547 https://doi.org/10.26355/eur-rev_201907_18287
12. Markiewicz L., Majsterek I Markiewicz., Przybylowska K., et al. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1beta and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2013; 91: 516–523. <https://doi.org/10.1111/aos.12149>
13. Csiszar K. Lysyl oxidases: a novel multifunctional amine oxidase family. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 2001;70:1-32. [https://doi.org/10.1016/s0079-6603\(01\)70012-8](https://doi.org/10.1016/s0079-6603(01)70012-8)
14. Chen L., Jia L., Wang N. et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese population. Mol Vis. 2009;15:2349–57.
15. Challa P., Schmidt S., Liu Y. et al. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma. Mol Vis. 2008;14:146–9.
16. Anastasopoulos E., Coleman A.L., Wilson M.R. et al. Association of LOXL1 polymorphisms with pseudoexfoliation, glaucoma, intraocular pressure, and systemic diseases in a greek population. The Thessaloniki Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(7):4239–43. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-13991>
17. Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12(10): 95-100.

18. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Rodriguez S. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169 (4): 505–514. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn359>
19. Fuse N., Miyazawa A., Nakazawa T. et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in eyes with exfoliation glaucoma in Japanese. *Mol Vis*. 2008;14:1338–43.
20. Tanito M., Minami M., Akahori M. et al. LOXL1 variants in elderly Japanese patients with exfoliation syndrome/glaucoma, primary open-angle glaucoma, normal tension glaucoma, and cataract. *Mol Vis*. 2008;14:1898–905.
21. Park do Y., Won H.H., Cho H.K. et al. Evaluation of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in pseudoexfoliation syndrome in a Korean population. *Mol Vis*. 2013;19:448–53.
22. de Juan-Marcos L., Escudero-Domínguez F.A., Hernández-Galilea E. et al. Association of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in a Spanish population. *Ophthalmic Genet*. 2014;3:1–6. <https://doi.org/10.3109/13816810.2014.921316>
23. Williams S.E., Whigham B.T., Liu Y. et al. Major LOXL1 risk allele is reversed in exfoliation glaucoma in a black South African population. *Mol Vis*. 2010;16:705–12.
24. Rautenbach R.M., Bardien S., Harvey J., Ziskind A. An investigation into LOXL1 variants in black South African individuals with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:206–10. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.349>
25. Mossböck G., Renner W., Faschinger C. et al. Lysyl oxidase-like protein 1 (LOXL1) gene polymorphisms and exfoliation glaucoma in a Central European population. *Mol Vis*. 2008;14:857–861.

References

1. Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N. et al. Strukturno-funktsional'nyye narusheniya pri glaukome: perspektivy doklinicheskoy diagnostiki. Chast' 1. Naskol'ko relevanten poisk togo, chto pervichno? [Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for pre-clinical diagnosis. Part 1. How relevant is the search for what comes first?] *Oftal'mologiya [Ophthalmology in Russia]*. 2020; 17(3): 336–343 (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-336-343>
2. Nesterov A. P. Glaukoma [Glaucoma]. Moskva: Medinform [Moscow: Medinform]; 2014? 360p. (In Russ.)
3. Zhuravleva A. N., Andreeva L. D., Neroev V. V. Kollagenovaya teoriya stareniya i geneticheskii kod v patogeneze glaukomy [Collagen theory of aging and the genetic code in the pathogenesis of glaucoma]. *Klinicheskaya gerontologiya [Clinical gerontology]*. 2009;15(8):78 (In Russ.).
4. Sotimehin A.E., Ramulu P.Y. Measuring Disability in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27(11):939–49. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001068>
5. Zabolevayemost' vsego naseleniya Rossii v 2018 godu s diaznozom, ustanovlennym v pervyye v zhizni. Statisticheskiye materialy. Chast' I [Morbidity of the entire population of Russia in 2018 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Part I]. [M.], 2019. URL:<https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (accessed 15.12.2019) (In Russ.)
6. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J. Exp. Med*. 2010; 221: 1–10.
7. O'Brien J.M., Salowe R.J., Fertig R. et al. Family History in the Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics Study Cohort. *Am J Ophthalmol*. 2018; 192:239–247. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.03.014>
8. Izhevskaya V. L., Kiseleva O. A., Zhuravleva A. N. et al. Polimorfizmy genov kollagena I i III tipov i ikh svyaz' s razvitiyem pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy [Association of single nucleotide polymorphisms in COL1A1 and COL3A1 genes with primary open angle glaucoma]. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]*. 2013; 12(6):33–37 (In Russ.).
9. Rasmussen C.A., Kaufman P.L. The trabecular meshwork in normal eyes and in exfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2014; 23:15–19.
10. Jayaram H., Lozano D.C., Johnson E.C., et al. Author response: comparison of microrna expression in aqueous humour of normal and primary open-angle glaucoma patients using PCR arrays: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58: 4989.
11. M.-L. Ji, J. JIA. Correlations of TIMP2 and TIMP3 gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23 (13): 5542–5547 https://doi.org/10.26355/eurrev_201907_18287
12. Markiewicz L., Majsterek I Markiewicz., Przybylowska K., et al. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1beta and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91: 516–523. <https://doi.org/10.1111/aos.12149>
13. Csiszar K. Lysyl oxidases: a novel multifunctional amine oxidase family. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 2001;70:1–32. [https://doi.org/10.1016/s0079-6603\(01\)70012-8](https://doi.org/10.1016/s0079-6603(01)70012-8)
14. Chen L., Jia L., Wang N. et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese population. *Mol Vis*. 2009;15:2349–57.
15. Challa P., Schmidt S., Liu Y. et al. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis*. 2008;14:146–9.
16. Anastasopoulos E., Coleman A.L., Wilson M.R. et al. Association of LOXL1 polymorphisms with pseudoexfoliation, glaucoma, intraocular pressure, and systemic diseases in a greek population. The Thessaloniki Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4239–43. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-13991>
17. Zhuravleva AN, Kiseleva OA, Kirillova MO. Personalizirovannaya meditsina v reshenii problemy glaukomy [Personalized medicine in glaucoma management]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal [Russian Journal of Ophthalmology]*. 2019; 12(3):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100>.
18. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Rodriguez S. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169 (4): 505–514. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn359>
19. Fuse N., Miyazawa A., Nakazawa T. et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in eyes with exfoliation glaucoma in Japanese. *Mol Vis*. 2008;14:1338–43.
20. Tanito M., Minami M., Akahori M. et al. LOXL1 variants in elderly Japanese patients with exfoliation syndrome/glaucoma, primary open-angle glaucoma, normal tension glaucoma, and cataract. *Mol Vis*. 2008;14:1898–905.
21. Park do Y., Won H.H., Cho H.K. et al. Evaluation of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in pseudoexfoliation syndrome in a Korean population. *Mol Vis*. 2013;19:448–53.
22. de Juan-Marcos L., Escudero-Domínguez F.A., Hernández-Galilea E. et al. Association of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in a Spanish population. *Ophthalmic Genet*. 2014;3:1–6. <https://doi.org/10.3109/13816810.2014.921316>
23. Williams S.E., Whigham B.T., Liu Y. et al. Major LOXL1 risk allele is reversed in exfoliation glaucoma in a black South African population. *Mol Vis*. 2010;16:705–12.
24. Rautenbach R.M., Bardien S., Harvey J., Ziskind A. An investigation into LOXL1 variants in black South African individuals with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:206–10. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.349>
25. Mossböck G., Renner W., Faschinger C. et al. Lysyl oxidase-like protein 1 (LOXL1) gene polymorphisms and exfoliation glaucoma in a Central European population. *Mol Vis*. 2008;14:857–861.