



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/49 (2021.05); G01N 33/58 (2021.05); C12Q 1/6806 (2021.05); C12Q 1/6876 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2021107396, 22.03.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.03.2021Дата регистрации:
12.08.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.03.2021

(45) Опубликовано: 12.08.2021 Бюл. № 23

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Токтаревой
Т.М.

(72) Автор(ы):

Чурносов Михаил Иванович (RU),
Свинарева Дина Ильсуровна (RU),
Елькова Анна Владимировна (RU),
Рудых Наталья Александровна (RU),
Пономаренко Ирина Васильевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2710885 C1, 14.01.2020.
СВИНАРЕВА Д.И. Вклад ген-генных
взаимодействий полиморфных локусов
матриксных металлопротеиназ в
подверженность к первичной
открытоугольной глаукоме у мужчин.
Научные результаты биомедицинских
исследований. 12 января 2020; 6(1): 63-77.
СОКОЛОВ В.А. и др. Экспрессия матриксных
металлопротеиназ в слезе и полиморфизм гена
(см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы с эксфолиативным синдромом на основании молекулярно-генетических данных

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и предназначено для прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с эксфолиативным синдромом у русских индивидуумов, уроженцев Центрально-Черноземного региона Российской Федерации. Из периферической венозной крови выделяют ДНК. Проводят анализ полиморфизмов rs3918242 и rs17576 гена MMR9. В случае выявления

гаплотипа СТА по локусам rs3918242 и rs17576 гена MMR9 прогнозируют высокий риск развития ПОУГ с эксфолиативным синдромом. Изобретение обеспечивает получение критериев оценки риска развития ПОУГ с эксфолиативным синдромом у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ. 2 ил., 2 пр.

(56) (продолжение):

фактора комплемента H (CFH) у больных первичной открытоугольной глаукомой. Медицинская иммунология. 2017; 19(5): 547-556. RITCH R. Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. J Glaucoma 1994; 3(2): 176-7.

R U 2 7 5 3 2 6 8 C 1

R U 2 7 5 3 2 6 8 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/49 (2006.01)
C12Q 1/6806 (2018.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/49 (2021.05); G01N 33/58 (2021.05); C12Q 1/6806 (2021.05); C12Q 1/6876 (2021.05)(21)(22) Application: **2021107396, 22.03.2021**(24) Effective date for property rights:
22.03.2021Registration date:
12.08.2021

Priority:

(22) Date of filing: **22.03.2021**(45) Date of publication: **12.08.2021** Bull. № 23

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU", OIS, Toktarevoj T.M.**

(72) Inventor(s):

**Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),
Svinareva Dina Ilurovna (RU),
Elykova Anna Vladimirovna (RU),
Rudykh Natalya Aleksandrovna (RU),
Ponomarenko Irina Vasilevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**(54) **METHOD FOR PREDICTING RISK OF DEVELOPING PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA WITH EXFOLIATIVE SYNDROME BASED ON MOLECULAR GENETIC DATA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and is intended to predict the risk of developing primary open-angle glaucoma (POAG) with exfoliative syndrome in Russian individuals, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation. DNA is isolated from the peripheral venous blood. An analysis of the rs3918242 and rs17576 polymorphisms of the MMP9 gene is performed. If the CTA haplotype is detected at

the rs3918242 and rs17576 loci of the MMP9 gene, a high risk of developing POAG with exfoliative syndrome is predicted.

EFFECT: invention provides the criteria for assessing the risk of developing POAG with exfoliative syndrome in individuals of Russian nationality, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation.

1 cl, 2 dwg, 2 ex

Изобретение относится к области медицинской диагностики, может быть использовано для прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы с эксфолиативным синдромом на основании молекулярно-генетических данных.

5 Глаукома – одна из наиболее тяжелых форм офтальмопатологии, имеющая большое медико-социальное значение ввиду высокой распространенности, постоянного роста заболеваемости и тяжести исходов заболевания, ведущего к слепоте и инвалидности [A metabolomics profiling of glaucoma points to mitochondrial dysfunction, enescence, and polyamines deficiency [Text] / S. Leruez, A. Marill, T. Bresson [et al.] Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2018. – Vol. 59, № 11. – P. 4355-4361].

10 В мире от глаукомы страдает более 90 млн. человек, а к 2030 году ожидается увеличение числа таких больных в 2 раза [Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / Е. Н. Иомдина, Н. Ю. Игнатъева, Н. А. Данилов [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 127, № 6. – С. 10-14]. В России по некоторым данным насчитывается 750 тыс. больных глаукомой [Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / Н. И. Курышева, В. Н. Трубилин, Е. Ю. Иртегова [и др.] // Офтальмология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 54-62].

20 В отечественной офтальмологии эксфолиативная глаукома (ЭГ) рассматривается в качестве одной из форм первичной открытоугольной глаукомы [Глаукома: нац. руководство / Рос. глауком. о-во ; под ред. Е. А. Егорова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 818 с.]. И согласно представлениям российских ученых эксфолиативный синдром (далее ЭС), является значимым фактором риска развития прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (далее ПОУГ) [Баранов, В. И. Псевдоэксфолиативный синдром в Центральной России: линико-эпидемиол. исслед. [Текст] / В. И. Баранов, А. Ю. Брежнев // Российский фтальмологический журнал. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 22-24]. В изучаемой нами выборке больных ПОУГ встречаемость эксфолиативного синдрома составила 61,19%. Эти данные сопоставимы с результатами ранее проведенных исследований в Центральном и Центрально-Черноземном регионах РФ, в которых показано, что удельный вес ЭС среди пациентов с глаукомой в среднем равен 64,6% [Курышева, Н. И. Распространенность псевдоэксфолиативной глаукомы в Центральном и Центрально-Черноземном регионах России [Текст] / Н. И. Курышева, А. Ю. Брежнев, С. Г. Капкина // Глаукома. – 2008. – № 3. – С. 11-15].

35 По сравнению с другими формами открытоугольной глаукомы, эксфолиативная глаукома (ЭГ) более устойчива к медикаментозной терапии и быстрее прогрессирует. Возможные патологические механизмы развития глаукомы при ЭГ включают [Mineo O. Mechanisms of Glaucoma in Exfoliation Syndrome [Text] / Journal of Glaucoma: July 2018 - Volume 27 - Issue - p S83-S86]:

- 40 1. повышенное внутриглазное давление (далее ВГД), вызванное функциональным нарушением оттока водянистой влаги из-за отложения эксфолиации в трабекулярной сети и дисфункции трабекулярных клеток;
2. ЭС-ассоциированная соединительная ткань эластоз, приводящий к структурным и функциональным изменениям решетчатой пластинки, что увеличивает уязвимость к повышенному ВГД и развитию глаукомной оптической нейропатии;
- 45 3. повышенное ВГД из-за закрытия угла передней камеры, сопровождающееся смещением вперед хрусталика из-за слабости зонального отдела;
4. предполагаемое первичное функциональное нарушение ганглия сетчатки клетки.

Установлена связь матричных металлопротеиназ (далее ММР) с глазной патологией. Показана вовлеченность ММР в патогенез различных типов глаукомы [Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open-angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population [Text] / S. Micheal, S. Yousaf, M. I. Khan [et al.] // Mol. Vis. – 2013. – Vol. 19. – P.441-447], снижение устойчивости к оттоку внутриглазной жидкости глаза (особенно ММР-2 и ММР-9) [Levels and activation of matrix metalloproteinases in aqueous humor are elevated in uveitis-related secondary glaucoma [Text] / M. Määttä, T. Tervahartiala, E. Vesti [et al.] // J. Glaucoma. – 2006. – Vol. 15, № 3. – P. 229-237].

По сравнению со здоровыми глазами, содержание ММР-2 и ММР-9 существенно выше в глаукоматозных глазах. Эти изменения были обнаружены в водянистой влаге и теноновой капсуле у пациентов с ПОУГ, первичной закрытоугольной глаукоме (ПЗУГ) и эксфолиативной глаукоме (ЭГ) [Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. [Text] / S. Rönkkö, P. Rekonen, K. Kaarniranta [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 245, № 5. – P. 697-704].

Матричные металлопротеиназы участвуют в регуляции оттока внутриглазной жидкости, нарушении гематофтальмического барьера, апоптозе ганглиозных клеток сетчатки, ремоделировании ткани диска зрительного нерва и изменении формы решетчатой пластинки при ПОУГ [Kim, J. W. Effect of nitric oxide on the expression of matrix metalloproteinase and its association with migration of cultured trabecular meshwork cells [Text] / J. W. Kim // Korean J. Ophthalmol. 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 66-75].

В Российской Федерации исследования вовлеченности генов матричных металлопротеиназ в формирование предрасположенности к ПОУГ с ЭС единичны и фрагментарны, а данные о роли генетических вариантов rs2250889 и rs17577 ММР-9 в развитии ПОУГ с ЭС отсутствуют.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2020 гг. Анализ документов производился по направлению: способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы с ЭС на основе молекулярно-генетических данных в зависимости от полиморфных маркеров генов матричных металлопротеиназ. Источники информации: сайты Федерального института промышленной собственности <http://fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития ПОУГ с эксфолиативным синдромом на основе данных о гаплотипе СТА генетических полиморфизмов rs3918242 и rs17576 гена ММР-9.

Известен способ прогнозирования риска развития и прогрессирования глаукомы по патенту РФ № 2354287 (опубликован 10.05.2009), в котором определяют корнеальный гистерезис и центральную толщину роговицы и затем по формуле рассчитывают биомеханический коэффициент роговицы: $K=КГ/ЦТР\cdot 50$, где К - биомеханический коэффициент роговицы, КГ - корнеальный гистерезис, ЦТР - центральная толщина роговицы, и при значении менее 0,82 прогнозируют риск развития и прогрессирования глаукомы. Способ обеспечивает адекватное прогнозирование риска развития и прогрессирования глаукомы с учетом эластических свойств роговицы и ее центральной толщины и проведение соответствующего лечения. К недостаткам данного способа относится то, что он не учитывает роль генетических полиморфизмов и, кроме того, предусматривает необходимость наличия дорогостоящего офтальмологического оборудования: анализатор биомеханических свойств глаза и пахиметр.

Патент РФ № 2483306 (опубликован 27.05.2013), в котором описан способ прогнозирования заболевания первичной открытоугольной глаукомы путем забора слезной жидкости и крови, исследования слезной жидкости и сыворотки крови методом иммуноферментного анализа с использованием специфических тест-систем. Повышенные уровни металлопротеиназы-9 (ММП-9), показатели которой превышают 52,5 нг/мл в слезной жидкости и 274,49 нг/мл в сыворотке крови; повышенные уровни комплекса металлопротеиназы-9 с ее тканевым ингибитором (ММП-9/ТИМР-1), показатели которого превышают 0,19 нг/мл в слезной жидкости и 4,93 нг/мл в сыворотке крови, и повышенные уровни секреторного иммуноглобулина А (sIgA), показатели которого превышают 47,38 мг/л в слезной жидкости и 2,1 г/л в сыворотке крови, являются критериями, диагностирующими первичную открытоугольную глаукому. Этот способ может быть использован для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы у пациентов, страдающих миопией, гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа и относящихся к группе риска развития заболевания. К недостаткам данного способа относится то, что он не учитывает роль генетических полиморфизмов и кроме того предусматривает необходимость проводить исследования двух биологических проб: слезной жидкости и сыворотки крови.

Патент РФ № 2517233, опубликованный 27.05.2014, описывает способ прогнозирования прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы, заключающийся в том, что отбирают пробы слезной жидкости и крови, затем в слезной жидкости и сыворотке крови определяют содержание антиапоптотического белка Вcl-2. При отсутствии его в слезной жидкости и/или сыворотке прогнозируют прогрессирование глаукоматозного процесса. Способ позволяет прогнозировать прогрессирование глаукоматозного процесса с дальнейшим проведением соответствующих адекватных лечебных мероприятий. Недостатком является то, что он не учитывает роль генетических полиморфизмов, трудоемкость исследования, т.к. необходимо исследовать сразу два биологических материала.

За прототип выбран патент РФ № 2710885С1 от 2020.01.14 «Способ прогнозирования риска развития псевдоэкзофалиативной глаукомы». Патент описывает способ прогнозирования риска развития псевдоэкзофалиативной глаукомы (ПЭГ), включающий исследование параметров диска зрительного нерва (ДЗН) и макулы, отличающийся тем, что для исследований используют оптическую когерентную томографию сетчатки, при этом у пациентов с глазными проявлениями псевдоэкзофалиативного синдрома (ПЭС) определяют морфометрические показатели ДЗН: толщину слоя нервных волокон, площадь нейроретинального пояса и толщину ганглиозных комплексов макулярной области, и микрогемодинамические показатели ДЗН: плотность сосудов и плотность перфузии, и если у пациентов с ПЭС на фоне нормального внутриглазного давления при динамическом наблюдении морфометрические показатели стабильны, а микрогемодинамические показатели в центральной и перипапиллярной зонах ДЗН имеют отрицательную динамику, то прогнозируют возможный переход ПЭС в ПЭГ начальной стадии.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала методов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития ПОУГ с эксфолиативным синдромом на основе данных о гаплотипе СТА генетических полиморфизмов rs3918242 и rs17576 гена ММП-9.

Технический результат использования изобретения – получение критериев оценки риска развития ПОУГ с эксфолиативным синдромом у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально – Черноземного региона РФ из Белгородской,

Курской, Воронежской, Тамбовской и Липецкой областей, на основе данных о полиморфных локусах rs3918242 и rs17576 гена MMP-9, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизмов rs3918242 и rs17576 гена MMP 9;
- 5 - прогнозирование высокого риска развития ПОУГ с ЭС у индивидуумов при выявлении гаплотипа СТА генетических полиморфизмов rs3918242 и rs17576 гена MMP-9.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития ПОУГ у пациентов на основе данных о гаплотипе СТА генетических полиморфизмов rs3918242 и rs17576 гена MMP-9.

Способ осуществляют следующим образом:

Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляют методом фенольно-хлороформной экстракции (Mathew, 1984) в два этапа. На первом этапе к 4 мл крови с ЭДТА добавляют 25 мл лизирующего буфера, содержащего 320мМ сахарозы, 15 1% тритон X-100, 5мМ MgCl₂, 10мМ трис-HCl (pH=7,6). Полученную смесь перемешивают и центрифугируют при 4°C, 4000 об./мин. в течение 20 минут. После центрифугирования надосадочную жидкость сливают, к осадку добавляют 4 мл раствора, содержащего 25 мМ ЭДТА (pH=8,0) и 75 мМ NaCl, ресуспендируют. Затем прибавляют 0,4 мл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10мг/мл) и инкубируют образец при 20 37°C в течение 16 часов.

На втором этапе из полученного лизата последовательно проводят экстракцию ДНК равными объемами фенола, фенол-хлороформа (1:1) и хлороформа с центрифугированием при 4000 об./мин. в течение 10 минут. После каждого центрифугирования производят отбор водной фазы. ДНК осаждают из раствора двумя 25 объемами охлажденного 96% этанола. После лиофилизации полученную ДНК растворяют в бидистиллированной, деионизованной воде и хранят при -20°C.

Анализ полиморфных маркеров rs3918242 и rs17576 гена MMP-9 осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов 30 [Elevated MMP-8 and decreased myeloperoxidase concentrations associate significantly with the risk for atherosclerosis disease and abdominal aortic aneurysm [Text] / P. Pradhan-Palikhe, P. Vikatmaa, T. Lajunen [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2010. – Vol. 72, № 2. – P. 150-157] (синтезированы в ООО «Тест - Ген» (Ульяновск)).

Аmplификацию геномной ДНК производили в реакционной смеси, суммарным 35 объемом 10 мкл, включающей смесь для ПЦР MMP – 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизованная вода – 3мкл.

Генотипирование исследуемых образцов осуществляли с использованием программного обеспечения «CFX-Manager™» методом дискриминации аллелей по величинам относительных единиц флуоресценции (ОЕФ) (фиг. 1, фиг. 2)

40 Изобретение характеризуется фигурами:

Фиг. 1. Дискриминации аллелей методом детекции TaqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфизма rs3918242 MMP-9 (● - ТТ, ■ - СС, ▲ - ТС, ■ - отрицательный контроль).

45 Фиг. 2. Дискриминации аллелей методом детекции TaqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфизма rs17576 MMP-9 (● - АА, ■ - GG, ▲ - AG, ■ - отрицательный контроль).

Определение частот гаплотипов и анализ ассоциаций гаплотипов с развитием ПОУГ проводили с помощью логистического регрессионного анализа в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>). При необходимости в исследование включали ковариаты (возраст, пол, индекс массы тела). После проведения пермутационного теста (выполнялось 1000 пермутаций) за статистически значимый уровень принимали $p_{perm} < 0,05$.

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития ПОУГ с ЭС у индивидуумов подтверждает анализ результатов наблюдений 720 пациентов, из которых 224 больных с первичной открытоугольной глаукомой с ЭС и 396 пациентов контрольной группы, у которых ПОУГ отсутствовала. Среди больных средний возраст – $70,93 \pm 8,70$ лет, в контрольной группе средний возраст – $62,02 \pm 11,54$ лет. Изучаемые группы включали неродственных русских индивидуумов, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ из Белгородской, Курской, Воронежской, Тамбовской и Липецкой областей. В группу больных были включены пациенты с диагнозом ПОУГ с эксфолиативным синдромом, подтвержденным путем исследования в клинических условиях. Для диагностики глаукомы использовались следующие критерии: высокое внутриглазное давление, наличие глаукоматозной экскавации диска зрительного нерва и характерных изменений периферического поля зрения. Больные обследовались на базе офтальмологического центра «Поколение» г. Старый Оскол, отделения офтальмологии областной клинической больницы им. Святителя Иоасафа г. Белгорода, медицинского центра микрохирургии глаза «Ковчег» г. Белгорода. Все необходимые процедуры по осмотру и обследованию больных и индивидуумов контрольной группы проводили с их информированного согласия. Исследование проводили под контролем этического комитета медицинского факультета НИУ «БелГУ».

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществляли в лаборатории «Молекулярной генетики человека» факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета.

При расчете частот гаплотипов и анализе их ассоциаций с формированием ПОУГ с эксфолиативным синдромом у индивидуумов, установлена связь с формированием заболевания гаплотипа СТА генетических полиморфизмов rs3918242 и rs17576 гена MMP-9. Гаплотип СТА rs3918242 и rs17576 гена MMP-9 является фактором риска развития ПОУГ с ЭС у индивидуумов ($OR=1,44$; $p=0,003$).

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено часть результатов генетического обследования по локусам rs3918242 и rs17576 гена MMP9 пациентов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ (из Белгородской, Курской, Воронежской, Тамбовской и Липецкой областей) и не являющихся родственниками между собой.

Пример 1.

У пациентки А. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип СТА по локусу rs3918242 и rs17576 гена MMP9, что позволило отнести пациента в группу больных с высоким риском развития ПОУГ с эксфолиативным синдромом. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы с эксфолиативным синдромом у пациентки.

Пример 2.

У пациента В. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип ТТА по локусу rs3918242 и rs17576 гена MMP9, что позволило отнести

пациента в группу с низким риском развития ПОУГ с ЭС. Дальнейшее наблюдение не выявило диагноза первичной открытоугольной глаукомы с эксфолиативным синдромом у пациента В.

5 Применение данного способа позволит на доклиническом этапе формировать среди пациентов группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития ПОУГ с эксфолиативным синдромом.

(57) Формула изобретения

10 Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы с эксфолиативным синдромом у русских индивидуумов, уроженцев Центрально-Черноземного региона Российской Федерации, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфизмов rs3918242 и rs17576 гена MMR9, прогнозирование высокого риска развития первичной открытоугольной глаукомы с
15 эксфолиативным синдромом в случае выявления гаплотипа СТА по локусам rs3918242 и rs17576 гена MMR9.

20

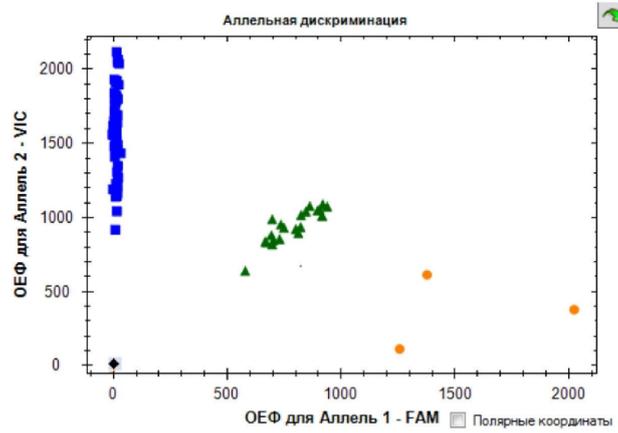
25

30

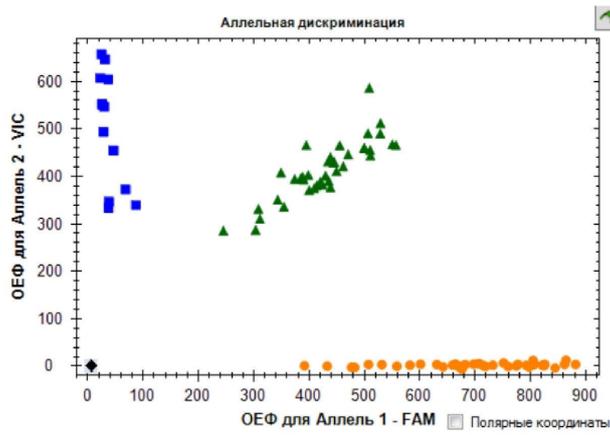
35

40

45



Фиг.1



Фиг.2