



(51) МПК
G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/6806 (2018.01)
C12Q 1/6827 (2018.01)
C12Q 1/686 (2018.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/50 (2022.08); *C12Q 1/6806* (2022.08); *C12Q 1/6827* (2022.08); *C12Q 1/686* (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2021138146, 22.12.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.12.2021

Дата регистрации:
29.11.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.12.2021

(45) Опубликовано: 29.11.2022 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Крыловой
А.С.

(72) Автор(ы):

Чурносов Михаил Иванович (RU),
Елисеева Наталья Владимировна (RU),
Елыкова 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 2597784 C2, 20.09.2016. RU
2580306 C1, 10.04.2016. RU 2592205 C1,
20.07.2016. RU 2598878 C1, 27.09.2016. RU
2580308 C1, 10.04.2016. RU 2558861 C1,
10.08.2015. US 20210118525 A1, 22.04.2021. US
20150315645 A1, 05.11.2015. ЕЛИСЕЕВА Н.В.
Репликативное исследование ассоциаций
полиморфных локусов генов LOXL1 и cdkn2b-
as1 с развитием первичной (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы по данным о полиморфных вариантах гена лизилоксидазоподобного фермента 1

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к медицинской диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России. Осуществляют забор периферической венозной крови, выделение ДНК и анализ гена LOXL1. При выявлении гаплотипа

GG гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1 прогнозируют высокий риск развития ПОУГ. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития ПОУГ у неродственных индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России, на основе данных о полиморфизмах rs4886776 и rs893818 гена LOXL1. 2 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

открытоугольной глаукомы у мужчин Центрального Черноземья РФ. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020; 6(2): 198-208. ELISEEVA N. et al. LOXL1 gene polymorphism candidates for exfoliation

glaucoma are also associated with a risk for primary open-angle glaucoma in a Caucasian population from central Russia. Mol Vis. 2021 May 8; 27: 262-269.

R U 2 7 8 4 7 6 9 C 1

R U 2 7 8 4 7 6 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/6806 (2018.01)
C12Q 1/6827 (2018.01)
C12Q 1/686 (2018.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/50 (2022.08); C12Q 1/6806 (2022.08); C12Q 1/6827 (2022.08); C12Q 1/686 (2022.08)(21)(22) Application: **2021138146, 22.12.2021**(24) Effective date for property rights:
22.12.2021Registration date:
29.11.2022

Priority:

(22) Date of filing: **22.12.2021**(45) Date of publication: **29.11.2022 Bull. № 34**

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU", OIS, Krylovoj A.S.**

(72) Inventor(s):

**Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),
Eliseeva Natalya Vladimirovna (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 THE RISK OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA BASED ON THE DATA ON POLYMORPHIC VARIANTS OF THE LYSYL OXIDASE-LIKE ENZYME 1 GENE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely, to medical diagnostics, and can be used to predict the risk of primary open-angle glaucoma (POAG) in individuals of Russian ethnic origin born and residing in the Central region of Russia. Peripheral venous blood is taken, the DNA is isolated, and the LOXL1 gene is tested. If the GG haplotype of the rs4886776 and rs893818 haplotype blocks of the

LOXL1 gene is identified, a high risk of POAG is predicted.

EFFECT: development of new criteria for estimating the risk of POAG in non-related individuals of Russian ethnic origin born and residing in the Central region of Russia based on the data on rs4886776 and rs893818 polymorphisms of the LOXL1 gene.

1 cl, 2 dwg, 4 ex

Изобретение относится к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы у неродственных индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России.

5 Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) представляет собой хроническую невропатию зрительного нерва с необратимой потерей поля зрения и прогрессирующим повреждением зрительного нерва (Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей/ Рос. глаукомное о-во; под ред. В.П. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. - 3-е изд., исп. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 456 с.: ил. - ISBN 10 978-5-9704-3314-0). Считается, что ежегодно вновь заболевают глаукомой в среднем 1 на 1000 человек и при этом в Российской Федерации наблюдается неуклонная тенденция увеличения числа вновь выявленных пациентов с глаукомой (за последние неполные 20 лет количество больных глаукомой возросло более чем на 40%) и как следствие этого возрастание доли инвалидов вследствие глаукомы (Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / Рос. глаукомное о-во; под ред. В.П. Егорова, 15 Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. - 3-е изд., исп. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 456 с.: ил. - ISBN 978-5-9704-3314-0). В настоящее время в мире глаукома диагностирована у более 90 млн. человек, и при этом к 2030 году прогнозируется двукратное увеличение числа больных (Курышева, Н.И. Сравнительное исследование ретробульбарного и ретинального кровотока при первичной глаукоме и её сочетании с ВМД / Н.И. Курышева, Т.Д. Арджевнишвили, А.В. Трубинина // Новости глаукомы. - 2017. - № 1. - С. 69-72).

Среди клинических форм болезни одной из наиболее частых является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) (Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, Frech S. 25 Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma - a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. BMC Public Health. 2019; 19(1):851. Published 2019 Jul 1. doi: 10.1186/s12889-019-6935-6). Распространенность ПОУГ в Европе составляет 2%, а в мире - 2,2% (Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, Frech S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma - a cohort study based on longitudinal 30 data from a German public health insurance. BMC Public Health. 2019;19(1):851. Published 2019 Jul 1. doi:10.1186/s12889-019-6935-6). О важном медико-социальном значении глаукомы свидетельствует и тот факт, что в настоящее время глаукома является одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в развитых странах и в том числе в Российской Федерации (Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / Рос. глаукомное о-во; под ред. В.П. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. - 3-е изд., исп. 35 и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 456 с.: ил. - ISBN 978-5-9704-3314-0).

Несмотря на достигнутые успехи в лечении, более половины больных продолжают терять зрительные функции даже после хирургического и лазерного лечения. Это заболевание-одно из главных причин слабовидения и слепоты среди лиц 40 трудоспособного возраста в развитых странах (Blood pressure, ocular perfusion pressure and open-angle glaucoma in patients with systemic hypertension [Text] / E. Cantor, F. Méndez, C. Rivera [et al.] // Clin. Ophthalmol. - 2018. - Vol. 12. - P. 1511-1517).

Согласно литературным данным генетические факторы играют важную роль в развитии глаукомы (Svinareva DI. The contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men. Research 45 Results in Biomedicine 2020; 6(1):63-77. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6; Tikunova E, Ovtcharova V, Reshetnikov E, Dvornyk V, Polonikov A, Bushueva O, Churnosov M. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population

of Central Russia. *Int J Ophthalmol* 2017; 10:1490-4). Результаты полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявили ряд генов-кандидатов, ассоциированных с глаукомой, включая ген лизилоксидазоподобного фермента (LOXL1) (Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Sato K, Shimozawa N, Takahashi A, Momozawa Y, Hirata M, Matsuda K, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Oze I, Mikami H, Naito M, Wakai K, Yoshikawa M, Miyake M, Yamashiro K; Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG), Kashiwagi K, Iwata T, Mabuchi F, Takamoto M, Ozaki M, Kawase K, Aihara M, Araie M, Yamamoto T, Kiuchi Y, Nakamura M, Ikeda Y, Sonoda KH, Ishibashi T, Nitta K, Iwase A, Shirato S, Oka Y, Satoh M, Sasaki M, Fuse N, Suzuki Y, Cheng CY, Khor CC, Baskaran M, Perera S, Aung T, Vithana EN, Cooke Bailey JN, Kang JH, Pasquale LR, Haines JL; NEIGHBORHOOD Consortium, Wiggs JL, Burdon KP, Gharahkhani P, Hewitt AW, Mackey DA, MacGregor S, Craig JE, Allingham RR, Hauser M, Ashaye A, Budenz DL, Akafo S, Williams SEI, Kamatani Y, Nakazawa T, Kubo M. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 2018; 27:1486-96). Продукт гена LOXL1 модулирует биогенез внеклеточного матрикса путем сшивания эластина и коллагена в соединительных тканях (Liu X, Zhao Y, Gao J, Pawlyk B, Starcher B, Spencer JA, Yanagisawa H, Zuo J, Li T. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat. Genet* 2004; 36:178-182). Эластин является основным компонентом эластических волокон внеклеточного матрикса решетчатой пластинки, и деформация решетчатой пластинки может приводить к повреждению аксонов ганглиозных клеток сетчатки (Liu X, Zhao Y, Gao J, Pawlyk B, Starcher B, Spencer JA, Yanagisawa H, Zuo J, Li T. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat. Genet* 2004;36:178-182). Показана связь полиморфизма гена LOXL1 с уровнем его экспрессии (Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M. The role of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) in exfoliation syndrome and glaucoma. *Exp Eye Res* 2019; 189:107818).

Важно отметить, что до недавнего времени считалось, что полиморфизм гена LOXL1 ассоциирован только с псевдоэксфолиативным синдромом/эксфолиативной глаукомой (ПЭС/ПЭГ) и не связан с развитием других видов глаукомы (ПОУГ, первичная закрытоугольная глаукома, пигментная глаукома) (Aboobakar IF, Allingham RR. Genetics of exfoliation syndrome and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2014;54 (4):43-56. doi:10.1097/IO.000000000000042). Однако в последние годы появились данные об ассоциации полиморфизма гена LOXL1 с ПОУГ (Zanon-Moreno V, Zanon-Moreno L, Ortega-Azorin C, Asensio-Marquez EM, Garcia-Medina JJ, Sanz P, Pinazo-Duran MD, Ordovás JM, Corella D. Genetic polymorphism related to exfoliative glaucoma is also associated with primary open-angle glaucoma risk. *Clin Exp Ophthalmol* 2015; 43(1):26-30. doi: 10.1111/ceo.12367), в том числе в полногеномных исследованиях (Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Sato K, Shimozawa N, Takahashi A, Momozawa Y, Hirata M, Matsuda K, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Oze I, Mikami H, Naito M, Wakai K, Yoshikawa M, Miyake M, Yamashiro K; Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG), Kashiwagi K, Iwata T, Mabuchi F, Takamoto M, Ozaki M, Kawase K, Aihara M, Araie M, Yamamoto T, Kiuchi Y, Nakamura M, Ikeda Y, Sonoda KH, Ishibashi T, Nitta K, Iwase A, Shirato S, Oka Y, Satoh M, Sasaki M, Fuse N, Suzuki Y, Cheng CY, Khor CC, Baskaran M, Perera S, Aung T, Vithana EN, Cooke Bailey JN, Kang JH, Pasquale LR, Haines JL; NEIGHBORHOOD Consortium, Wiggs JL, Burdon KP, Gharahkhani P, Hewitt AW, Mackey DA, MacGregor S, Craig JE, Allingham RR, Hauser M, Ashaye A, Budenz DL, Akafo S, Williams SEI, Kamatani Y, Nakazawa T, Kubo M. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 2018; 27:1486-96).

В Российской Федерации исследования вовлеченности полиморфного гена LOXL1 в формировании предрасположенности к ПОУГ и ее осложнений единичны и

фрагментарны, а данные о роли полиморфных вариантах rs4886776 и rs893818 гена LOXL1 в развитии ПОУГ отсутствуют.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2021 гг. Анализ документов производился по направлению: способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы на основе молекулярно-генетических данных в зависимости от полиморфных вариантов гена LOXL1. Источник информации: сайт Федерального института промышленной собственности <http://fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития ПОУГ на основе данных о гаплотипе GG гаплоглоба rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

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/ТИМП-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, опубл. 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 Bcl-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 трудоемкость исследования, т.к. необходимо исследовать сразу два биологических материала, а так же, что он не учитывает роль генетических полиморфизмов.

За прототип выбран патент РФ № 2597784 по заявке №2014146405/15 от 2014.11.19 «Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы у индивидуумов в зависимости от наличия / отсутствия сопутствующей патологии глаз». Патент описывает прогнозирование риска развития первичной открытоугольной глаукомы в зависимости от наличия / отсутствия сопутствующей патологии глаз у индивидуумов русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья России. Способ осуществляется следующим образом: производят забор периферической венозной крови, из периферической венозной крови выделяют ДНК, после чего проводят анализ полиморфизмов генов TNF α , Lta, TNFR1 и TNFR2 с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе IQ5 (Bio-Rad)

в режиме real time. Недостатком патента является то, что не учитывается влияние на развитие ПОУГ других генетических полиморфизмов и их сочетаний.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики с учетом влияния на развитие ПОУГ других генетических полиморфизмов и их сочетаний, а именно создание способа прогнозирования риска развития ПОУГ на основе данных о гаплотипе GG гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки риска развития ПОУГ у неродственных индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России, на основе данных о полиморфизме rs4886776 и rs893818 гена LOXL1, включающий:

- забор периферической венозной крови;
- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизмов rs4886776 и rs893818 гена LOXL1;
- прогнозирование высокого риска развития ПОУГ при выявлении гаплотипа GG

гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития ПОУГ на основе данных о гаплотипе GG гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

Способ осуществляют следующим образом:

Производится забор периферической венозной крови. Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляют методом фенольно-хлороформной экстракции (Miller, S.A. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells / S.A. Miller, D.D. Dykes, H.F. Polesky // Nucleic. Acids. Res. - 1988. - Vol. 16, № 3. - P. 1215) в два этапа. На первом этапе к 4 мл крови с ЭДТА добавляют 25 мл лизирующего буфера, содержащего 320мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5мМ MgCl₂, 10мМ трис-НСl (рН=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 (рН=8,0) и 75 мМ NaCl, ресуспензируют. Затем прибавляют 0,4 мл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10мг/мл) и инкубируют образец при 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 объемами охлажденного 96% этанола. После лиофилизации полученную ДНК растворяют в бидистиллированной, деионизованной воде и хранят при -20°C.

Анализ полиморфных вариантах rs4886776 и rs893818 гена LOXL1 осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов (синтезированы в ООО «Тест - Ген» (Ульяновск)).

Аmplification геномной ДНК производилась в реакционной смеси, суммарным объемом 10 мкл, включающей смесь для ПЦР LOXL1 - 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизованная вода - 3мкл.

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

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 rs4886776 LOXL1, ● - AA, ■ - GG, ▲ - GA, ◆ - отрицательный контроль.

5 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 rs893818 LOXL1, ● - AA, ■ - GG, ▲ - GA, ◆ - отрицательный контроль.

10 Расчет частот гаплотипов и анализ их ассоциаций с формированием ПОУГ осуществляли с помощью программного обеспечения PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>) по EM-алгоритму. За статистически значимый уровень принимали $p < 0,05$.

15 Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития ПОУГ подтверждает анализ результатов наблюдений 932 индивидуумов, из которых 536 больных с первичной открытоугольной глаукомой и 396 индивидуума без данного заболевания (контрольная группа). Среди больных средний возраст-
20 70,93±8,70 лет, в контрольной группе средний возраст-62,02±11,54 лет. В группу больных включались индивидуумы с диагнозом ПОУГ, который был верифицирован в результате клинического и клинично-инструментального обследования пациентов. Диагноз ПОУГ
25 устанавливался на основе соответствующих критериев - высокое внутриглазное давление (ВГД выше 21 при пневмотонометрии и выше 25 при тонометрии по Маклакову), глаукоматозная экскавация диска зрительного нерва, характерные изменения периферического поля зрения. В группу контроля были включены индивидуумы, не имеющие ПОУГ (ВГД ниже 21 при пневмотонометрии и ниже 25 при тонометрии по Маклакову, отсутствие глаукоматозной экскавации диска зрительного
30 нерва и характерных изменений периферического поля зрения), других заболеваний глаз и тяжелой сопутствующей соматической патологии, сопровождающейся поражением глаз. В исследуемые выборки больных и контроля включались
35 неродственные индивидуумы русской национальности, родившиеся и проживающие в Центральном регионе России. 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 проводились с их информированного согласия. Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского
института НИУ «БелГУ».

Типирование молекулярно-генетических вариантов осуществлялось на кафедре медико-биологических дисциплин медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета.

40 При расчете частот гаплотипов и анализе их ассоциаций с формированием ПОУГ установлена связь с формированием заболевания гаплотипа GG гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1. Гаплотип GG гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1 является фактором риска развития ПОУГ ($OR=2,17$; $p=1,58e-011$).

45 В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено обследование неродственных индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России: проведено генетическое обследование по полиморфизмам rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

У пациентки М. была взята периферическая венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип GG гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1,

что позволило отнести пациентку в группу больных с высоким риском развития ПОУГ. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы у пациентки.

5 У пациента В. была взята периферическая венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AA гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1, что позволило отнести пациента в группу индивидуумов, не имеющих данного заболевания. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы у пациента.

10 У пациентки Т. была взята периферическая венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип GA гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1, что позволило отнести пациентку в группу больных с низким риском развития ПОУГ. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы у пациентки.

15 У пациента Г. была взята периферическая венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип GG гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1, что позволило отнести пациента в группу индивидуумов, имеющих высокий риск данного заболевания. При дальнейшем наблюдении диагноз первичной открытоугольной глаукомы у пациента подтвердился.

20 Применение данного способа позволит на доклиническом этапе формировать больных в группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития ПОУГ.

(57) Формула изобретения

25 Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России, включающий забор периферической венозной крови, выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ гена LOXL1, отличающийся тем, что высокий риск развития ПОУГ прогнозирует выявление гаплотипа GG гапблока rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

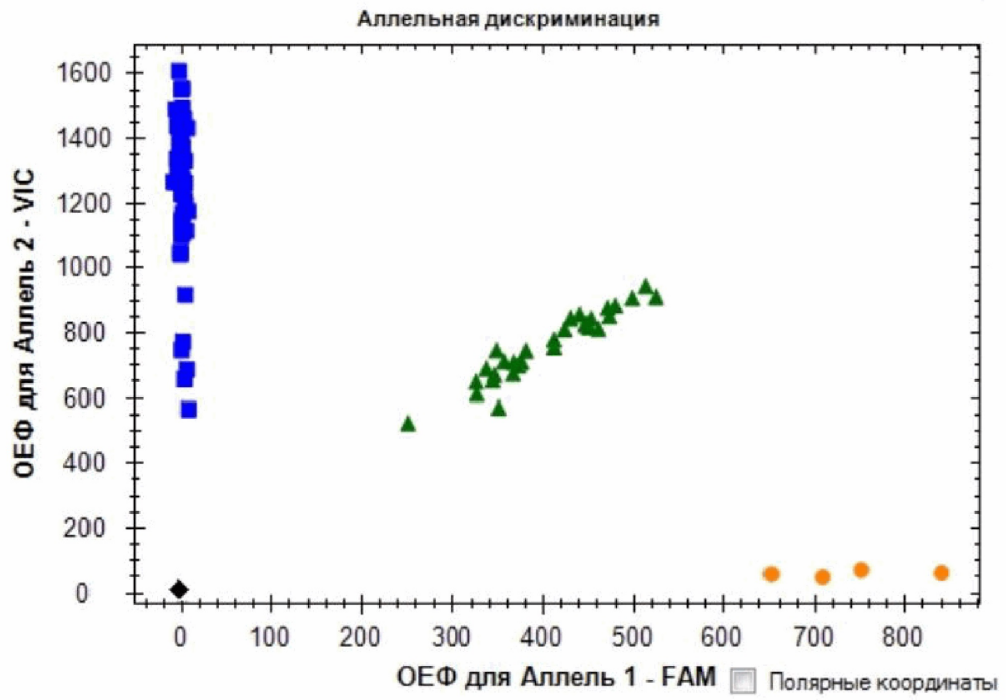
30

35

40

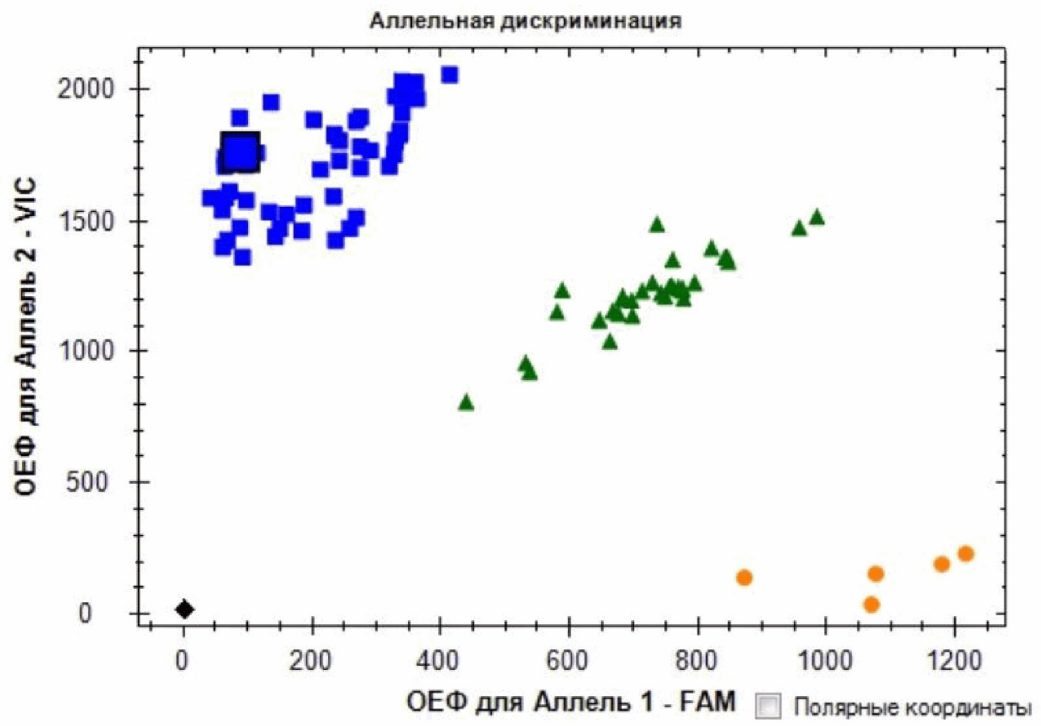
45

1



Фигура 1

2



Фигура 2