



(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 (2023.01); C12Q 1/6806 (2023.01); C12Q 1/6827 (2023.01); C12Q 1/686 (2023.01)

(21)(22) Заявка: **2022119145**, **13.07.2022**
 с присоединением заявки №2021130713

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.07.2022

Дата регистрации:
28.02.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **13.07.2022**

(23) Дата поступления дополнительных материалов
 к ранее поданной заявке: **21.06.2022**,
2021130713 21.10.2021

(45) Опубликовано: **28.02.2023** Бюл. № 7

Адрес для переписки:
**308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Токтаревой
 Т.М.**

(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. US 20210118525 A1,
 22.04.2021. ЕЛИСЕЕВА Н.В. Репликативное
 исследование ассоциаций полиморфных
 локусов генов LOXL1 и CDKN2B-AS1 с
 развитием первичной открытоугольной
 глаукомы у мужчин Центрального
 Черноземья РФ. (см. прод.)**

(54) Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы без синдрома эксфолиации

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к офтальмологии, и может быть использовано для прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) без синдрома эксфолиации у индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России. Из периферической венозной крови выделяют ДНК. Проводят анализ гена CDKN2B-AS1. В случае выявления гаплотипа AAAGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 - rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1

прогнозируют высокий риск развития ПОУГ без синдрома эксфолиации. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития ПОУГ без синдрома эксфолиации у неродственных индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России, на основе данных о гаплотипе AAAGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 - rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1. 5 ил., 5 пр.

(56) (продолжение):

Научные результаты биомедицинских исследований. 2020; 6 (2): 198-208. ELISEEVA N. et al. Dataset of allele, genotype and haplotype frequencies of five polymorphisms CDKN2B-AS1 gene in Russian patients with primary open-angle glaucoma. Data in Brief. 2020; 31: 105722.

R U 2 7 9 0 7 5 7 C 1

R U 2 7 9 0 7 5 7 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 (2023.01); C12Q 1/6806 (2023.01); C12Q 1/6827 (2023.01); C12Q 1/686 (2023.01)

(21)(22) Application: **2022119145, 13.07.2022**
with connected application(s) 2021130713

(24) Effective date for property rights:
13.07.2022

Registration date:
28.02.2023

Priority:

(22) Date of filing: **13.07.2022**

(23) Date of filing the supplementary materials of the
earlier submitted application: **21.06.2022,**
2021130713 21.10.2021

(45) Date of publication: **28.02.2023** Bull. № 7

Mail address:

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

(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 DEVELOPING PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA WITHOUT EXFOLIATION SYNDROME**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention can be used to predict the risk of developing Primary Open-angle Glaucoma (POAG) without exfoliation syndrome in Russian individuals born and living in the Central region of Russia. DNA is isolated from the peripheral venous blood. The CDKN2B-AS1 gene is analyzed. If haplotype AAAGG of haploblock rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 - rs944800 - rs4977756 of the CDKN2B-AS1 gene is detected, a high risk of

developing POAG without exfoliation syndrome is predicted.

EFFECT: method allows to obtain new criteria for assessing the risk of developing POAG without exfoliation syndrome in unrelated Russian individuals born and living in the Central region of Russia, based on data on haplotype AAAGG of the haploblock rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 - rs944800 - rs4977756 of the CDKN2B-AS1 gene.

1 cl, 5 dwg, 5 ex

Глаукома - одно из наиболее распространенных глазных заболеваний, которое может привести к серьезным необратимым изменениям и значительной потере зрения, вплоть до слепоты. (Национальное руководство по глаукоме под редакцией проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева, Изд. 3-е, исправленное и дополненное. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015 г. - 452 с.).

Среди клинических форм заболевания наиболее распространенной является первичная открыто-угольная глаукома (ПОУГ), на долю которой приходится от 72,3 до 96,1% всех форм глауком (MicroRNA-related polymorphisms in pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative glaucoma, and primary open-angle glaucoma / A. Chatzikyriakidou, P. Founti, A. Melidou [et al.] // *Ophthalmic. Genet.* – 2018. – Vol. 39, № 5. – P. 603-609).

Первичная открытоугольная глаукома считается полиэтиологическим заболеванием, обусловленным влиянием ряда факторов, в качестве которых рассматриваются: величина переднезадней оси глаза, толщина роговицы, анатомические особенности и степень пигментации трабекулы, наличие системной сердечно-сосудистой патологии, характер питания, курение, возраст, пол (Miglior S., Pfeiffer N., Torri V. et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study // *Ophthalmology.* - 2007. - Vol.114. -No.1. - P. 3-9).

Генетические основы ПОУГ на основе полногеномного поиска ассоциаций, активно изучаются различными научными коллективами. За период с 2007 года по настоящее время выполнено 20 полногеномных исследований ПОУГ, в результате которых установлено более 150 GWAS – значимых полиморфных локусов, ассоциированных с риском развития первичной открытоугольной глаукомы (Springelkamp H, Iglesias AI, Mishra A, et al. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Human Molecular Genetics.* 2017; 26(2):438-453. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddw399>; MacGregor S, Ong J, An J, et al. Genome-wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. *Nature Genetics.* 2018; 50(8): 1067-1071. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41588-018-0176-y>).

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 (ЭС), является значимым фактором риска развития ПОУГ [Баранов, В. И. Псевдоэксфолиативный синдром в Центральной России: линико-эпидемиол. исслед. / 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 составляет 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 / Н. И. Курышева, А. Ю. Брежнев, С. Г. Капкова // *Глаукома.* – 2008. – № 3. – С. 11-15.].

О важном медико-социальном значении глаукомы свидетельствует и тот факт, что в настоящее время она является одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в развитых странах, в том числе в Российской Федерации (Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015). В связи с этим одной из важных задач современной офтальмологии является изучение причин и механизмов развития глаукомы, среди которых значимую роль играют генетические

факторы.

В Российской Федерации исследования вовлеченности гена CDKN2B-AS1 в формировании предрасположенности к ПОУГ единичны и фрагментарны, а данные о роли гаплотипа AAAGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1 в развитии ПОУГ без синдрома эксфолиации 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 без синдрома эксфолиации на основе молекулярно-генетических данных в зависимости от полиморфных маркеров гена CDKN2B-AS1. 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 без ЭС на основе данных о гаплотипе AAAGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1.

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: $K = \text{КГ} / \text{ЦТР} \cdot 50$, 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 гапблока 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 глаукомой 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 гапблока и кроме того предусматривает необходимость проводить исследования двух биологических проб: слезной жидкости и сыворотки крови.

Известен способ прогнозирования риска развития псевдоэксфолиативной глаукомы по патенту РФ №2 710 885 (опубликован 2020.01.14), 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. Недостатком является то, что он не учитывает роль генетических полиморфизмов, трудоемкость исследования.

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 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 то, что он не учитывает роль генетических полиморфизмов, трудоемкость исследования, т.к. необходимо исследовать сразу два биологических материала.

Известен патент РФ № 2508043С1 от 2014-02-27 «Способ прогнозирования развития открытоугольной глаукомы у пациентов с глазными проявлениями псевдоэкзофалиативного синдрома». Патент описывает способ прогнозирования развития открытоугольной глаукомы (ОУГ), включающем измерение параметров глаза, согласно изобретению, у пациентов с глазными проявлениями псевдоэкзофалиативного синдрома (ПЭС) определяют стадию ПЭС на глазу, измеряют толщину хрусталика, отмечают возраст пациента и наличие или отсутствие атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической недостаточности сосудов головного мозга, гипертонической болезни, после чего вычисляют индекс риска развития открытоугольной глаукомы (ИРР) по формуле:

$$\text{ИРР} = 0,0035 * \text{ВОЗР} + 0,173 * \text{ПЭС} + 0,094 * \text{ХР} + 0,528 * \text{АТ} + 0,377 * \text{ИБС} + 0,276 * \text{ХНСГМ} + 0,388 * \text{ГБ} - 0,322, \text{ где:}$$

ВОЗР - возраст пациента, лет, ПЭС - стадия ПЭС от 1 до 3, ХР - толщина хрусталика в мм; наличие - 1, отсутствие - 0 сопутствующих сердечнососудистых заболеваний: АТ - атеросклероз, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ХНСГМ - хроническая недостаточность сосудов головного мозга, ГБ - гипертоническая болезнь, 0,322 - независимая константа; и если значение ИРР > 2, то прогнозируют развитие открытоугольной глаукомы на глазах с проявлениями ПЭС.

Недостатком является то, что этот способ не учитывает роль генетических полиморфизмов.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала методов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития ПОУГ без синдрома эксфолиации на основе данных о гаплотипе AAAGG гаплоглоба rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 - rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1 .

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки риска развития ПОУГ без синдрома эксфолиации у неродственных индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России, на основе данных о гаплотипе AAAGG гаплоглоба rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 -

rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизмов rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1;

5 - прогнозирование высокого риска развития ПОУГ без синдрома эксфолиации при выявлении гаплотипа AAAGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития ПОУГ без синдрома эксфолиации на основе
10 данных о гаплотипе AAAGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1.

Способ осуществляют следующим образом:

Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляют методом фенольно-хлороформной экстракции (Miller, S. A. A simple salting out procedure for
15 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-HCl (pH=7,6). Полученную смесь перемешивают и центрифугируют при 4°C, 4000 об./мин. в течение 20 минут. После центрифугирования
20 надосадочную жидкость сливают, к осадку добавляют 4 мл раствора, содержащего 25 мМ ЭДТА (pH=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
25 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 -20⁰С.

30 Анализ полиморфных маркеров rs4886776 и rs893818 гена LOXL1 осуществляют 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 производят в реакционной смеси, суммарным объемом
35 10 мкл, включающей смесь для ПЦР CDKN2B-AS1 – 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизованная вода – 3мкл.

Генотипирование исследуемых образцов осуществляют 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 rs1063192 CDKN2B-AS1, ● – AA, ■ – GG, ▲ – AG, ◆ - 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 rs7865618 CDKN2B-AS1, ● – AA, ■ – GG, ▲ – AG, ◆ - отрицательный контроль.

Фиг. 3. 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 rs2157719 CDKN2B-AS1, ● – AA, ■ – GG, ▲ – GA, ◆ - отрицательный контроль

5 Фиг. 4. 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 rs994800 CDKN2B-AS1, ● – AA, ■ – GG, ▲ – GA, ◆ - отрицательный контроль

10 Фиг. 5. 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 rs4977756 CDKN2B-AS1, ● – AA, ■ – GG, ▲ – AG, ◆ - отрицательный контроль

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

20 Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития ПОУГ без синдрома эксфолиации подтверждает анализ результатов наблюдений 604 индивидуумов, из которых 208 больных с первичной открытоугольной глаукомой без синдрома эксфолиации и 396 индивидуума без данного заболевания (контрольная группа). Среди больных средний возраст – $70,93 \pm 8,70$ лет, в контрольной группе средний возраст – $62,02 \pm 11,54$ лет. В группу больных включались индивидуумы с диагнозом ПОУГ без синдрома эксфолиации, который был верифицирован в результате клинического и клинико-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 с ВГД ниже 21 при пневмотонометрии и ниже 25 при тонометрии по 30 Маклакову, отсутствие глаукоматозной экскавации диска зрительного нерва и характерных изменений периферического поля зрения, других заболеваний глаз и тяжелой сопутствующей соматической патологии, сопровождающейся поражением глаз. В исследуемые выборки больных и контроля включали неродственных 35 индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России. Больных обследовали 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 40 индивидуумов контрольной группы проводили с их информированного согласия. Исследование проводили под контролем этического комитета медицинского института НИУ «БелГУ».

45 Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществляли на кафедре медико-биологических дисциплин медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета.

При расчете частот гаплотипов и анализе их ассоциаций с формированием ПОУГ без синдрома эксфолиации установлена связь с гаплотипом AAAGG гаплоглока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1. Следовательно, гаплотип AAAGG гаплоглока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756

гена CDKN2B-AS1 является фактором риска развития ПОУГ без синдрома эксфолиации (OR=3,99; p=0,00007).

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено обследование неродственных индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России: проведено генетическое исследование полиморфных локусов rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1.

Пример 1.

У пациентки Р. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AAAGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1, что позволило отнести пациентку в группу больных с высоким риском развития ПОУГ без синдрома эксфолиации. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы без синдрома эксфолиации у пациентки.

Пример 2.

У пациента Я. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AAGGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1, что позволило отнести пациента в группу индивидуумов, не имеющих риска развития ПОУГ без синдрома эксфолиации. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы без синдрома эксфолиации у пациента.

Пример 3.

У пациентки Р. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AAAGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1, что позволило отнести пациентку в группу больных с высоким риском развития ПОУГ без синдрома эксфолиации. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы без синдрома эксфолиации у пациентки.

Пример 4.

У пациента К. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AAGAG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1, что позволило отнести пациента в группу индивидуумов, не имеющих риска развития ПОУГ без синдрома эксфолиации. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы без синдрома эксфолиации у пациента.

Пример 5.

У пациентки С. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AAGGA гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 – rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов, не имеющих риска развития ПОУГ без синдрома эксфолиации. Дальнейшее наблюдение за пациенткой не подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы без синдрома эксфолиации.

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

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы без синдрома эксфолиации у индивидуумов русской национальности, родившихся и проживающих в Центральном регионе России, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ гена CDKN2B-AS1, прогноз высокого риска развития первичной открытоугольной глаукомы без синдрома эксфолиации в случае выявления гаплотипа AAAGG гапблока rs1063192 - rs7865618 - rs2157719 - rs944800 - rs4977756 гена CDKN2B-AS1.

10

15

20

25

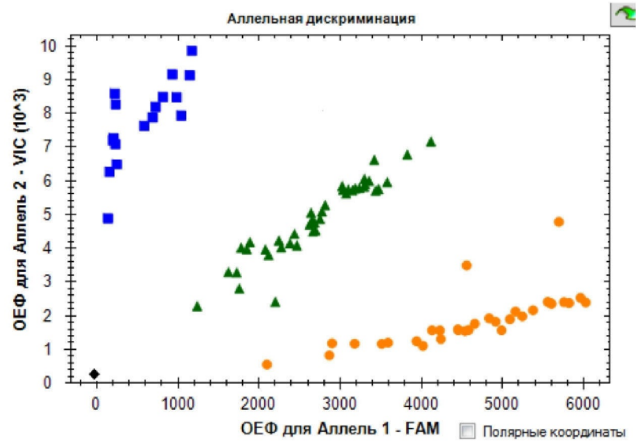
30

35

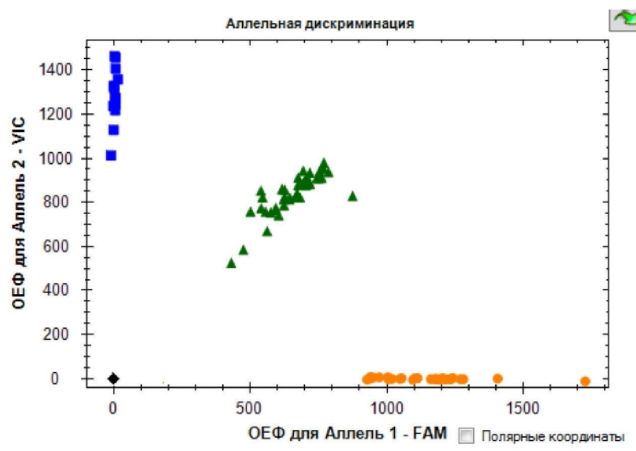
40

45

1

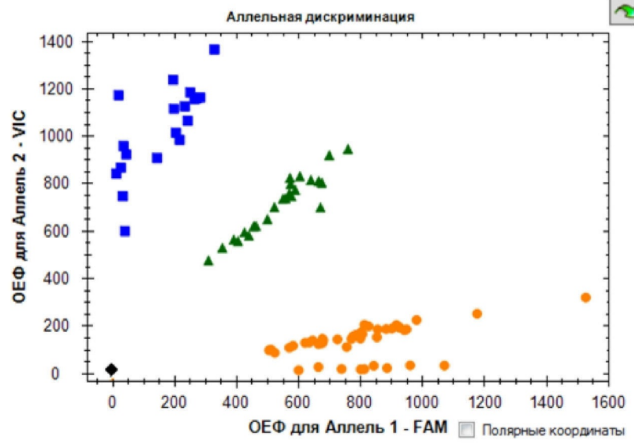


Фигура 1

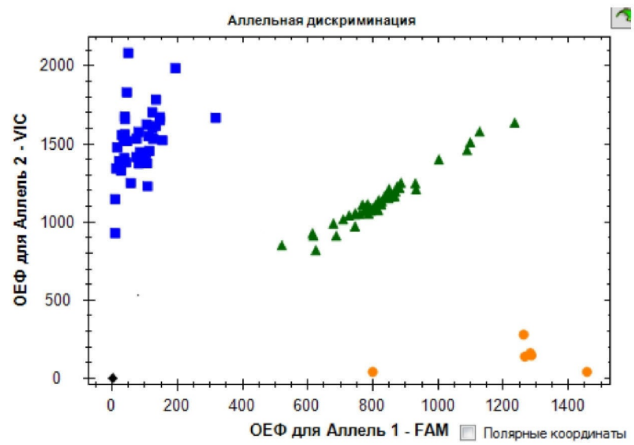


Фигура 2

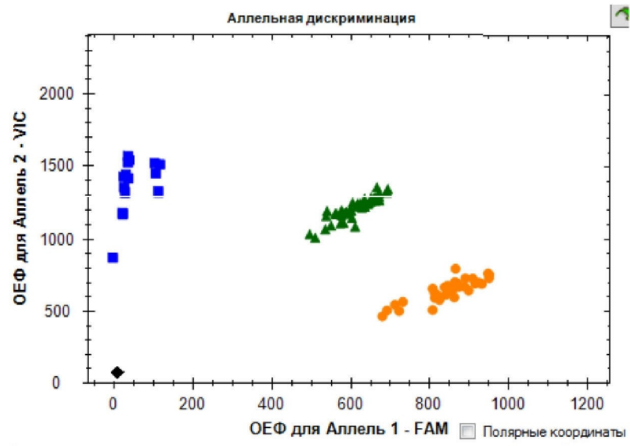
2



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5