



(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 (2022.05); *C12Q 1/6806* (2022.05); *C12Q 1/6827* (2022.05); *C12Q 1/686* (2022.05)

(21)(22) Заявка: 2021130118, 15.10.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 15.10.2021

Дата регистрации:
 30.06.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.10.2021

(45) Опубликовано: 30.06.2022 Бюл. № 19

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),
 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 2580306 C1, 10.04.2016. RU
 2592205 C1, 20.07.2016. RU 2598878 C1,
 27.09.2016. RU 2597784 C2, 20.09.2016. RU
 2580308 C1, 10.04.2016. RU 2558861 C1,
 10.08.2015. US 20210118525 A1, 22.04.2021. US
 20150315645 A1, 05.11.2015. ZANON-MORENO
 V. et al. LOXL1 gene and risk of open-angle
 glaucoma. Clin Experiment Ophthalmol. 2015;
 43: 26-30.

(54) Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы у женщин

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской
 диагностики. Осуществляют забор венозной
 крови, выделение ДНК из периферической
 венозной крови и анализ генетических маркеров
 гена LOXL1. Высокий риск развития ПОУГ у
 женщин прогнозируют при выявлении гаплотипа
 TGG гаплоглока rs2165241, rs4886776 и rs893818

гена LOXL1. Изобретение обеспечивает получение
 критериев оценки риска развития ПОУГ у женщин
 русской национальности, уроженок Центрально-
 Черноземного региона РФ, на основе данных о
 полиморфных локусах rs2165241, rs4886776 и
 rs893818 гена LOXL1. 3 ил., 4 пр.

RU 2 775 431 C1

RU 2 775 431 C1



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 (2022.05); *C12Q 1/6806* (2022.05); *C12Q 1/6827* (2022.05); *C12Q 1/686* (2022.05)

(21)(22) Application: **2021130118, 15.10.2021**

(24) Effective date for property rights:
15.10.2021

Registration date:
30.06.2022

Priority:
(22) Date of filing: **15.10.2021**

(45) Date of publication: **30.06.2022** Bull. № 19

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 DEVELOPING PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA IN WOMEN**

(57) Abstract:

FIELD: medical diagnostics.

SUBSTANCE: invention relates to the field of medical diagnostics. Venous blood is taken, DNA is isolated from peripheral venous blood, and genetic markers of the LOXL1 gene are analyzed. A high risk of developing POAG in women is predicted when the TGG haplotype of the haploblock rs2165241, rs4886776 and rs893818 of the LOXL1 gene is detected.

EFFECT: invention provides obtaining criteria for assessing the risk of developing POAG in Russian women, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation, based on data on the rs2165241, rs4886776 and rs893818 polymorphic loci of the LOXL1 gene.

1 cl, 3 dwg, 4 ex

RU 2 775 431 C1

RU 2 775 431 C1

Изобретение относится к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы у мужчин по генетическим данным.

5 Глаукома - это заболевание, характеризующееся хронической прогрессирующей оптической нейропатией, при котором происходят морфологические изменения в головке зрительного нерва, а также в нервных волокнах сетчатки не связанные с другими
 10 глазными заболеваниями или врожденными аномалиями [Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. J Clin Med. 2020;9(3):761]. Одной из самых распространенных форм глауком является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) [Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, Freeh S. Prevalence, incidence and risk factors of primary open-angle glaucoma - a cohort study based on longitudinal data from a German public health in surname. BMC Public Health. 2019; 19: 851]. О медико-социальной значимости
 15 глаукомы свидетельствуют данные о неуклонном и стабильном росте заболеваемости, хроническом течении болезни с прогрессированием нарушений зрительных функций и приводящим в конечном итоге к потере работоспособности и инвалидизации [Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. J Clin Med. 2020; 9(3):761]. Следует отметить, что ПОУГ диагностируется в подавляющем большинстве в возрасте
 20 от 60 до 69 лет, нередко при наличии системных сопутствующих заболеваний и, чаще (почти в 1,5 раза) регистрируется у женщин [Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121: 2081-90].

Согласно литературным данным генетические факторы играют важную роль в
 25 развитии глаукомы [Свинарева ДИ. Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин. Научные результаты биомедицинских исследований 2020; 6(1):63-77; Tikunova E, Ovtcnarova 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
 30 the population of Central Russia. Int J Ophthalmol 2017; 10: 1 490-4]. 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,
 35 Yoshikawa M, Miyake M, Yamashiro K; Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG), Kashiwagi K, Twata 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
 40 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
 45 в соединительных тканях. 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 ряда полиморфных локусов 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].

5 Следует отметить, что изучаемые нами однонуклеотидные полиморфные локусы расположены в первой интроне гена LOXL1. Данные полиморфные варианты, согласно ранее опубликованным данным, модифицируют активность промоторного участка гена LOXL1-AS1 [Hauser MA, Aboobakar IF, Liu Y, Miura S, Whigham BT, Challa P, Wheeler J, Williams A, Santiago-Turla C, Qin X, Rautenbach RM, Ziskind A, Ramsay M, Uebe S, Song L, Safi A, Vithana EN, Mizoguchi T, Nakano S, Kubota T, Hayashi K, Manabe S, Kazama S, Mori Y, Miyata K, Yoshimura N, Reis A, Crawford GE, Pasutto F, Carmichael TR, Williams SE, Ozaki M, Aung T, Khor CC, Stamer WD, Ashley-Koch AE, Allingham RR. Genetic variants and cellular stressors associated with exfoliation syndrome modulate promoter activity of a lncRNA within the LOXL1 locus. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 6552-63], влияют на связывание этого
15 региона ДНК с фактором транскрипции RXRa и вовлечены в процессы альтернативного сплайсинга гена LOXL1 [Pasutto F, Zenkel M, Hoja U, Berner D, Uebe S, Ferrazzi F, Schödel J, Liravi P, Ozaki M, Paoli D, Frezzotti P, Mizoguchi T, Nakano S, Kubota T, Manabe S, Salvi E, Manunta P, Cusi D, Gieger C, Wichmann HE, Aung T, Khor CC, Kruse FE, Reis A, Schlötzer-Schrehardt U, Pseudoexfoliation syndrome-associated genetic variants affect
20 transcription factor binding and alternative splicing of LOXL1. *Nat Commun* 2017; 8:15466]. Ген LOXL1-AS1 (LOXL1 antisense RNA 1) это длинная некодирующая РНК, обладающая существенными регуляторными эффектами [Cissé Y, Bai L, Meng T. LncRNAs in genetic basis of glaucoma. *BMJ Open Ophthalmol* 2018; 3:e000131].

Инактивация LOXL1-AS1 приводит к нарушению экспрессии 109 генов, включая
25 гены экстрацеллюлярного матрикса, при этом экспрессия 73 генов - снижается, а транскрипционная активность 36 генов, наоборот, повышается. Показана значимая роль lncRNA LOXL1-AS1 в модуляции экспрессии генов, отвечающих за реакцию на оксидативный стресс, деградацию экстрацеллюлярного матрикса, вовлеченных в формирование коллагеновых структур (HMOX1, TIMP3, TIMP3, LOXL4, ACTA2,
30 COL6A3 и др.) и других генов, имеющих «ключевое» значение для патофизиологии глаукомы [Aboobakar IF, Qin X, Stamer WD, Allingham RR, Hauser MA. A lncRNA in the LOXL1 locus modulates the expression of genes relevant to exfoliation glaucoma pathobiology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57:790] и являющихся генами-кандидатами ПОУГ [Danford ID, Verkuil LD, Choi DJ, Collins DW, Gudiseva HV, Uyhazi KE, Lau MK, Kanu LN, Grant GR, Chavali VRM, O'Brien JM. Characterizing the "POAGome": A bioinformatics-driven approach
35 to primary open-angle glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2017; 58:89-114].

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 слабovidения слепоты среди лиц трудоспособного
40 возраста в развитых странах [Blood pressure, ocular perfusion pressure and open-angle glaucoma in patients with systemic hypertension [Text] / E. Cantor, F. Mendez, C. Rivera [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* 2018. - Vol.12. - P. 1511-1517].

Следует отметить, что Российской Федерации исследования вовлеченности гена лизилоксидазоподобного фермента в формировании предрасположенности к ПОУГ и
45 ее осложнений у женщин единичны и фрагментарны, а данные о роли генетических вариантов rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1 в развитии ПОУГ у женщин 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 у женщин на основе молекулярно-генетических данных в зависимости от полиморфных маркеров гена LOXL1. Источники информации: сайт Федерального

5 института промышленной собственности <http://new.fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития ПОУГ у женщин на основе данных о гаплотипе TGG гаплоглок *ars2165241*, *rs4886776* и *rs893818* гена LOXL1.

Патент РФ №2483306 (опубликован 27.05.2013), в котором описан способ

10 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

15 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

20 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

25 проб: слезной жидкости и сыворотки крови, не учитывается половая специфичность.

Патент РФ №2517233, опубликован 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

30 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

35 генетического полиморфизма и половую специфичность.

За прототип выбран патент РФ №2580306 по заявке №2015110836/15 от 2015.03.26 «Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы у индивидуумов в зависимости от наличия / отсутствия сопутствующих неинфекционных заболеваний глаз». Способ прогнозирования риска развития первичной

40 открытоугольной глаукомы в зависимости от наличия сопутствующей неинфекционной патологии глаз у индивидуумов русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья России, включающий забор крови, отличающийся тем, что после выделения ДНК из периферической венозной крови проводят анализ полиморфизмов генов - VEGF-A с. 958C>T, IGF-1 с. -1410T>C, TGFβ-1 с. - 1347T>C, IGFR-1 г. 99181663C>T. Типирование данных полиморфизмов проводят с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе IQ5 (Bio-Rad) в режиме real time.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов

диагностики прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы, а именно создание способа прогнозирования риска развития ПОУГ у женщин на основе данных о гаплотипе TGG гапблока rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки риска развития ПОУГ у женщин русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных локусах rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1, включающий:

- забор венозной крови;
- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизмов rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1;
- прогнозирование высокого риска развития ПОУГ у женщин при выявлении гаплотипа TGG гапблока rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития ПОУГ у женщин на основе данных о гаплотипе TGG гапблока rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

Способ осуществляют следующим образом:

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 320 мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5 мМ МдС1₂, 10 мМ трис-НСl (рН=7, 6). Полученную смесь перемешивают и центрифугируют при 4°С, 4000 об/мин. в течение 20 минут. После центрифугирования надосадочную жидкость сливают, к осадку добавляют 4 мл раствора, содержащего 25 мМ ЭДТхА (рН=8,0) и 75 мМ NaCl, ресуспензируют. Затем прибавляют 0,4 мл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10 мг/мл) и инкубируют образец при 37°С 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°С.

Анализ полиморфных маркеров rs2165241, 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)).

Амплификация геномной ДНК производят 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 - 3 мкл.

Генотипирование исследуемых образцов осуществляют с использованием программного обеспечения «CFX-Manager™ методом дискриминации аллелей по величинам относительных единиц флуоресценции (ОЕФ) (фиг.1, фиг.2, фиг.3)

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 rs2165241 LOXL1, ● - ТТ, ■ - СС, ▲ -ТС, ◆ - отрицательный контроль.

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

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

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

15 Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития ПОУГ у женщин подтверждает анализ результатов наблюдений 510 пациенток, из которых 290 больных с первичной открытоугольной глаукомой и 220 женщин контрольной группы (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 пациенток, уроженок Центрально-
20 Черноземного региона РФ. В группу больных были включены женщины с диагнозом ПОУГ, подтвержденного необходимыми методами 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
25 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
30 этического комитета медицинского института НИУ «БелГУ».

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществляли на кафедре медико-биологических дисциплин факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета.

35 При расчете частот гаплотипов и анализе их ассоциаций с формированием ПОУГ у женщин установлена связь с формированием заболевания гаплотипа TGG гапблока rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1. Гаплотип TGG гапблока rs2165241, rs4886776 и rs893818 является фактором риска развития ПОУГ у женщин ($OR=2,19$; $p=1,64e-006$).

40 В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено генетическое обследование русских пациенток, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой: проведено генетическое обследование по локусам rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

45 У пациентки Р. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип TGG гапблока rs2165241, 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.

У пациентки Т. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров

был выявлен гаплотип CGA гапблока rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1, что позволило отнести пациентку в группу пациенток с низким риском развития ПОУГ. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз первичной открытоугольной глаукомы у пациентки.

5 У пациентки А. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип CGG гапблока rs2165241, 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.

10 У пациентки Я. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип САА гапблока rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1, что позволило отнести пациентку в группу пациенток с низким риском развития ПОУГ. При дальнейшем наблюдении диагноз первичной открытоугольной глаукомы у пациентки не подтвердился.

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

(57) Формула изобретения

20 Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у женщин русской национальности, уроженок Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой, включающий забор венозной крови, выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ генетических маркеров гена LOXL1, отличающийся тем, что высокий риск развития ПОУГ у женщин прогнозируют при
25 выявлении гаплотипа TGG гапблока rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена LOXL1.

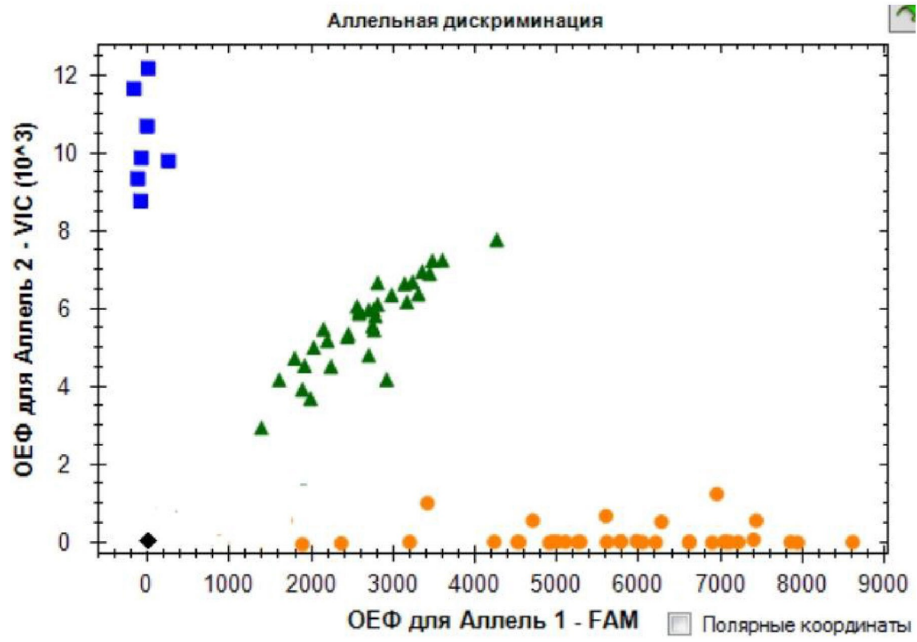
30

35

40

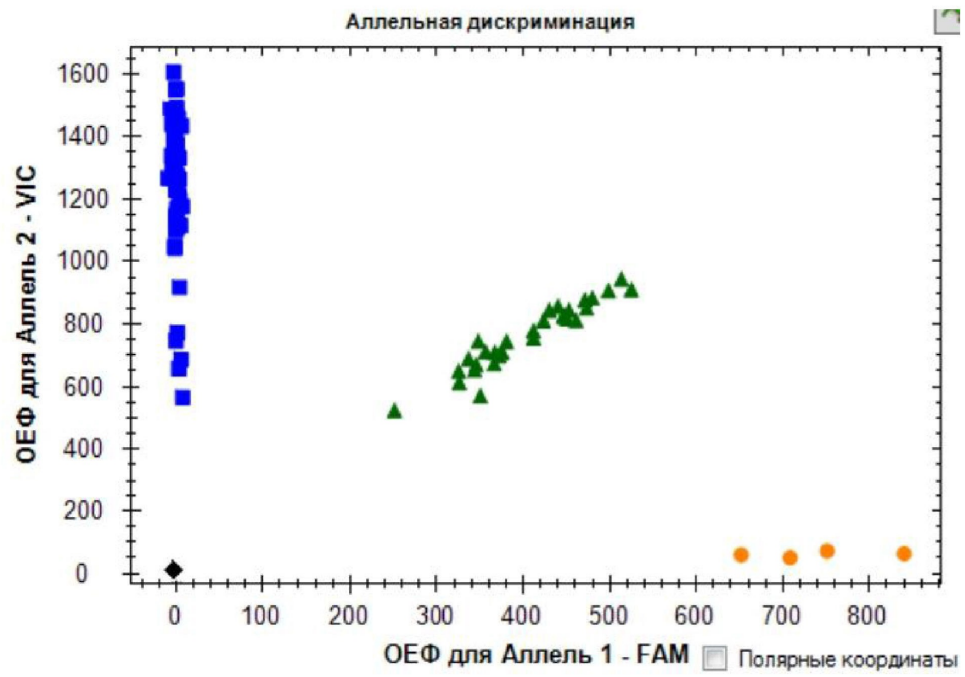
45

1

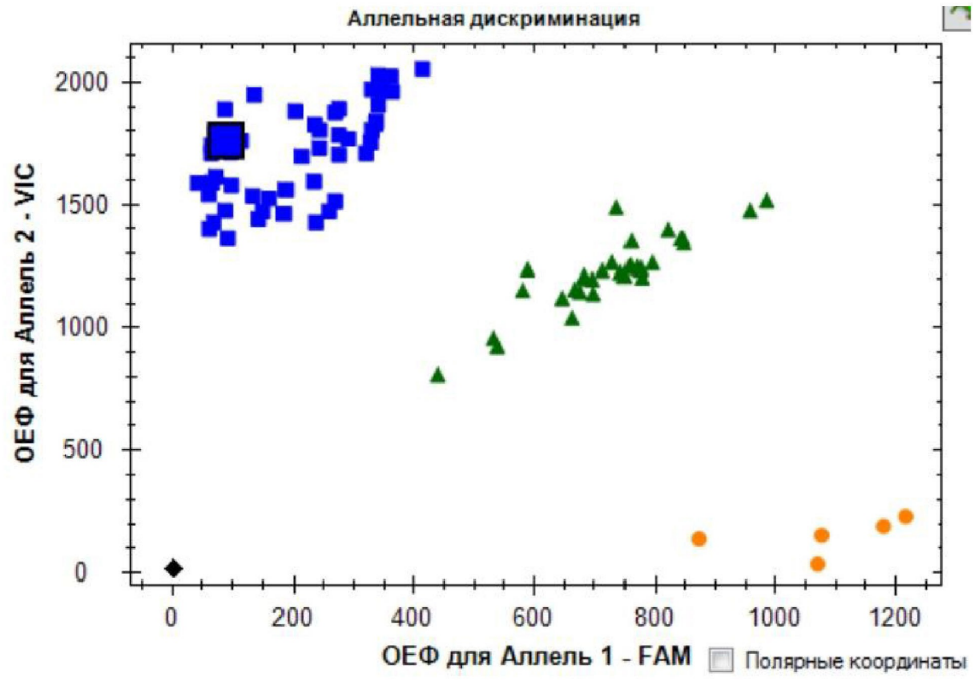


Фигура 1

2



Фигура 2



Фигура 3