



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-113-118>

Генетические маркеры пролиферативного синдрома при возрастной макулярной дегенерации и хронической закрытоугольной глаукоме

Л.М. Балашова^{1, 2}, Н.А. Бакунина^{1, 3, 4} ✉, А.А. Федоров⁵, Ю.Д. Кузнецова¹, А.В. Попов¹, М.Е. Винер³

¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ НКЦ «Офтальмик», Ленинградский проспект, д. 47/3, Москва, 125167, Россия

⁴ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия

⁵ ФГБНУ «НИИ глазных болезней» Минздрава России, ул. Россолимо, д. 11а, Москва, 119021, Россия

Цель работы — клинко-генетическое исследование первичной хронической закрытоугольной глаукомы (ХЗУГ) и возрастной макулярной дегенерации (ВМД) как основы для перспективного, патогенетически ориентированного таргетного лечения. **Материал и методы.** Обследованы 15 пациентов с изолированным глазным пролиферативным синдромом, которые были разделены на 2 группы: 1-я — 7 пациентов (14 глаз) с «влажной» ВМД, в том числе 4 женщины и 3 мужчин в возрасте 55–83 лет и 2-я — 8 пациентов (16 глаз) с первичной ХЗУГ, в том числе 3 мужчин и 5 женщин в возрасте 45–80 лет. Срок наблюдения составил от года до 3 лет. **Результаты.** При «влажной» форме ВМД и ХЗУГ в российской популяции найдены мутации в генах VEGFA, CFH, COL11A1, ответственных за пролиферацию. Разработан алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного/полногеномного секвенирования по совокупности клинических и генетических данных, который позволяет уточнить прогноз развития пролиферации. В алгоритме учитывается наличие мутаций в генах, участвующих в процессе ангиогенеза: VEGFA, CFH, COL11A1. Генетические маркеры остаются неизменными в течение всей жизни, поэтому важно проводить данные исследования и в пожилом возрасте. **Заключение.** Для профилактики развития пролиферативного синдрома у пациентов с ВМД и ХЗУГ и разработки их персонализированной таргетной патогенетической терапии необходимо проведение специализированного молекулярно-генетического теста и анализ его данных с применением разработанного алгоритма.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; мутации в генах; пролиферативный синдром; хроническая закрытоугольная глаукома

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Балашова Л.М., Бакунина Н.А., Федоров А.А., Кузнецова Ю.Д., Попов А.В., Винер М.Е. Генетические маркеры пролиферативного синдрома при возрастной макулярной дегенерации и хронической закрытоугольной глаукоме. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 113–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-113-118>

Genetic markers of the proliferative syndrome in age-related macular degeneration and chronic angle-closure glaucoma

Larisa M. Balashova^{1, 2}, Natalia A. Bakunina^{1, 3, 4} ✉, Anatoli A. Fedorov⁵, Yulia D. Kuznetsova¹, Andrey V. Popov¹, Marianna E. Viner³

¹ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia Non-profit partnership, 29/14, Prechistenka St., 119034, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ Oftalmic LLC, 47/3, Leningradsky Ave., Moscow, 125167, Russia

⁴ N.I. Pirogov Clinical City Hospital № 1, 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

⁵ FSBSF Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Science, 11A, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia
nata-oko@mail.ru

Purpose: clinical and genetic research of primary chronic angle-closure glaucoma (PACG) and age-related macular degeneration (AMD) for prospective pathogenetically-oriented targeted treatment of these condition. **Materials and methods.** 15 patients with isolated ocular proliferative syndrome were divided into 2 groups depending on their diagnosis: 1) 7 patients (14 eyes) aged 55 to 83 with confirmed wet AMD (4 women and 3 men). 2) 8 patients (16 eyes) aged 45 to 80 with chronic PACG (5 women and 3 men). The patients were followed up for 1 to 3 years. **Results.** In both conditions, we found mutations in the genes of the Russian population involved in the process of proliferation: *VEGFA*, *CFH*, and *COL11A1*. We developed an algorithm of bioinformatic analysis of full-exome/full-genome sequencing data which takes account of the aggregate of clinical and genetic data and helps refine the prognosis of the course of proliferation. Genetic markers remain unchanged throughout the patient's life, so it is important to conduct these studies in old age. **Conclusion.** To prevent the proliferative syndrome in patients with chronic PACG and AMD, and develop individual targeted pathogenetic therapy schemes for these diseases, specialized molecular genetic tests are needed, the results of which could be analyzed with the developed algorithm.

Keywords: age-related macular degeneration; gene mutations; proliferative syndrome; chronic angle-closure glaucoma

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Balashova L.M., Bakunina N.A., Fedorov A.A., Kuznetsova Yu.D., Popov A.V., Viner M.E. Genetic markers of the proliferative syndrome in age-related macular degeneration and chronic angle-closure glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 113-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-113-118>

Недостаточно контролируемая пролиферация клеток сосудистой сети и соединительной ткани органа зрения в ответ на выброс воспалительных факторов является одной из лидирующих причин слепоты в мире.

В данной работе представлен анализ актуальной мировой литературы, а также собственные молекулярно-генетические и клинические данные, полученные за 3 года наблюдения пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и хронической («ползучей») закрытоугольной глаукомой (ХЗУГ), для поиска возможностей облегчения течения заболевания у пациентов и в конечном счете излечения от избыточной непродуктивной пролиферации.

Согласно J. Rivera и соавт. [1], определение будущего фенотипа концевых клеток в эндотелиальных клетках опосредуется сосудистым эндотелиальным фактором роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), который активирует VEGFR2/3 и лиганд DLL4 (delta like 4) на растущей вершине новообразованного сосуда. От Notch лиганда Delta like 4 (DLL4) зависит состояние ветвления сосудов. Он активирует Notch — сигнальный путь в соседних клетках, подавляя DLL4 и VEGFR2/3 и индуцируя VEGFR1 [2]. Это снижает чувствительность к VEGF и стабилизирует фенотип дальнейшего ветвления сосуда. Костные морфогенетические

белки-активаторы 9 и 10 (Bone Morphogenetic Protein 9/10, BMP9/BMP10) дополнительно способствуют фенотипу ветвления сосудов, действуя в плазме крови через киназный сигнальный путь анапластической лимфомы 1 (anaplastic lymphoma kinase 1, ALK1) [3, 4].

Самые известные гены, мутации в которых ответственны за пролиферацию [1–4], представлены в таблице 1.

Эндотелиальная синтаза оксида азота (nitric oxide synthase, eNOS) является одним из ферментов, синтезирующихся при оксидативном стрессе (oxidative stress, OIR). Она приводит к неоваскуляризации и вазооблитерации NO, который играет регулируемую роль в ретинальном и хориоидальном кровотоке.

Медиаторы воспаления. Имеются данные о повышенном уровне воспалительных цитокинов в плазме крови при глаукоме, включая IL-6, IL-8 и TNF. Более высокие уровни воспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, и генов, связанных с воспалением (IL1B, фактора некроза опухоли (the tumor necrosis factor, TNF), IL10 и др.), выявлены и в стекловидном теле [4].

Индукцируемый гипоксией фактор-1 (hypoxia-induced factor, HIF-1) играет центральную роль в кислородном гомеостазе сетчатки. Показано, что разрушение HIF-1 приводит к уменьшению уровня VEGF, что может быть использовано в

Таблица 1. Список некоторых генов, участвующих в пролиферативных процессах [1–4, 8]
Table 1. List of some genes involved in proliferative processes [1–4, 8]

Ген Gene	Полное название Full name	
<i>ACE</i>	Angiotensin I converting enzyme	Ангиотензин I превращающий фермент
<i>AGTR1</i>	Angiotensin II receptor type 1	Ресептор ангиотензина II типа 1
<i>BDNF</i>	Brain derived neurotrophic factor	Нейротрофический фактор мозга
<i>CETP</i>	Cholesteryl ester transfer protein	Белок переноса эфира холестерина
<i>CFH</i>	Complement factor H	Фактор комплемента H
<i>COL2A1</i>	Collagen type II alpha 1 chain	Альфа 1 цепь коллагена 2-го типа
<i>COL9A1/A2</i>	Collagen type IX alpha 1/2 chain	Альфа 1/2 цепь коллагена 9-го типа
<i>COL11A1</i>	Collagen type XI alpha 1 chain	Альфа 1 цепь коллагена 11-го типа
<i>EPAS1</i>	Endothelial PAS domain protein 1	Эндотелиальный белок PAS домена 1
<i>HIF-1</i>	Hypoxia-induced factor	Гипоксия-индуцибельный фактор
<i>PDGF</i>	Platelet-derived growth factor	Тромбоцитарный фактор роста
<i>PIGF</i>	Placental growth factor	Плацентарный фактор роста
<i>VEGF</i>	Vascular endothelial growth factor	Фактор роста эндотелия сосудов
<i>VCAN (CSPG2)</i>	Versican	Версикан

опосредованном таргетном лечении пролиферативного процесса. HIF-1 ответствен за транскрипцию генов: ANG2, VEGF, VEGFR1, тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor, PDGF), фактор стромальных клеток 1 (stromal cell factor 1, SDF-1), которые играют важную роль в ангиогенезе сетчатки [4, 5].

Металлопротеиназы и др. (a disintegrin and metalloproteinase domain 17, ADAM17). У ADAM17-нокаутных мышей отмечена более низкая неоваскуляризация при оксидативном стрессе [6, 7].

Описанный в литературе молекулярно-генетический анализ имеет свои ограничения при применении в практическом здравоохранении. Мутации в перечисленных генах являются патогенными, поэтому каждый из этих белков может быть потенциальной терапевтической мишенью при наличии подтвержденного генетического отклонения от нормы.

Описанные и найденные мутации при ХЗУГ являются непатогенными или условно-патогенными. Но в сочетании с клиническими признаками дают клиническую картину пролиферативного процесса.

ЦЕЛЬ работы — клиничко-генетическое исследование первичной ХЗУГ и ВМД как основы для перспективного, патогенетически ориентированного таргетного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 15 пациентов с изолированным глазным пролиферативным синдромом, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа с ВМД (7 пациентов, 14 глаз), 4 женщины, 3 мужчин в возрасте от 55 до 83 лет, у которых по результатам клинического и генетического обследования был подтвержден диагноз «влажной» ВМД и 2-я группа пациентов с клиническим диагнозом «первичная ХЗУГ» (8 пациентов, 16 глаз), 3 мужчин, 5 женщин в возрасте от 45 до 80 лет. Срок наблюдения за пациентами составил от года до 3 лет.

Для общеклинических и биохимических анализов применялось сертифицированное лабораторно-диагностическое оборудование.

Общеклинические методы: осмотр терапевта, консультация генетика, сбор семейного анамнеза, анамнеза заболевания, возраста начала и скорости прогрессирования, физикальное обследование, измерение роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), типа телосложения.

Клинические инструментальные методы: визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия (щелевая лампа фирмы

Zeiss), оптическая когерентная томография (ОКТ, оптический когерентный томограф Cirrus HDOCT Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA), компьютерная статическая периметрия (анализатор полей зрения Humphrey-720 фирмы Zeiss), пневмотонометрия, офтальмоскопия с фундус-линзой 60 дптр.

Молекулярно-генетический анализ: для секвенирования производился забор 5 мл периферической венозной крови. Для подготовки библиотек применялись реагенты Nextera Rapid Capture Exomev 1.2 (Illumina). Полноэкзомное секвенирование (WES) и панель NGS (next generation sequencing), анализ ДНК пациента (сиквенс), а также секвенирование отдельных генов проводились на секвенаторе Illumina NovaSeq 6000 методом парно-концевого чтения (2x101 п.о.) со средним покрытием не менее 70–100x. Для пробоподготовки использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Обогащение ДНК проведено с применением зондов Agilent SureSelect Human All Exon V7 [4].

Биоинформатический анализ и эксперимент in silico, аннотация вариантов выполнялись с использованием стандартных и проприетарных алгоритмов. Алгоритм заключался в следующем: в случае отсутствия крупных делеций регионов 7p13, 7q21, 14q, 16p13.11, 11q проводят полноэкзомное или полногеномное секвенирование (WES, WGS) для поиска малых внутригенных мутаций набора перечисленных генов, при этом проводят секвенирование экзонов и сплайс-сайтов генов *ACE, AGTR1, APOE, BDNF, C3, CFH, COL10A1, HTRA1, SLC16A8, TGFB1, TIMP3*. Полиморфизмы в этих генах приводят к повышенному риску возникновения ВМД и ее «влажной» формы. Пользовательские базы данных применялись для обнаружения как однонуклеотидных вариантов (SNV), малых вставок/делеций, так и вариаций числа копийности (CNV). Эволюционную стабильность аминокислотных остатков определяли с помощью инструмента webPRANK, CDD/SPARCLE и MOTIFSearch, а 3D-структура белка, функциональный анализ и влияние мутаций на заболевание проводились на Phyre2 и с помощью других инструментов. С помощью биоинформатической обработки сырых данных генетики пациента с использованием кастомизированного пайплайна (набора программ) переводили fastq-файлы (unaligned read format — невыровненный формат чтения) в распознаваемый VCF-файл (variant call format). Чтобы убедиться в наличии мутации, применяли прямое и обратное прочтение [4, 8].

Гистологический метод. Сагиттальные срезы через область шлеммова канала, а также серийные поперечные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином.

Светооптическое и морфометрическое исследование окрашенных гистологических препаратов глазного яблока целиком либо фрагментов его стенки проводили на «Фотомикроскопе-III» («Оптон», Германия) с помощью аппаратно-программного комплекса автоматической морфоденситометрии «ДиаМорф Объектив». Фоторегистрация осуществлялась на цветную (негативную и позитивную) пленку Kodak Professional, а также на цифровую фото-видеокамеру «ДиаМорф» в составе комплекта. Плотность воспалительных клеток вычисляли в пределах стандартной сетки окуляр-микрометра при увеличении $\times 250$ для оценки степени воспалительной реакции в тканях глаза.

Статистическая обработка. Использованы методы статистического анализа малых выборок: непараметрический метод сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот, основанный на построении и сравнении таблиц. Наблюдаемые нами частоты полиморфизмов не отличаются от мировых данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование с помощью молекулярно-генетического, гистологического и клинического анализа подтвердило диагнозы всех пациентов: «влажная» форма ВМД с пролиферацией на глазном дне, ХЗУГ с пролиферацией в углу передней камеры. В будущем после разработки таргетной терапии пролиферативного синдрома окулистам будет доступен новый уровень лечения этих заболеваний.

Как видно из таблицы 2, в списке генов есть коллагены, мутации в которых влияют на эластичность сосудов. В связи с этим поиск мутаций в гене коллагена играет роль и с точки зрения патогенеза ВМД (развитие по «влажному» пути).

В группе пациентов с клиническим диагнозом ВМД (7 человек) из мутаций, встречающихся в генах, ответственных за пролиферацию, наиболее частым был полиморфизм Y402H гена фактора комплемента — *CFH* (Complement Factor H) (4 пациента) и 460C>T (rs833061) (3 пациента) в гене *VEGF-A* (Vascular endothelial growth factor). Выявленные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) у обследованных нами пациентов с ВМД из описанных в литературе [9–17] представлены в таблице 2.

Полиморфизмы, выявленные во 2-й группе российской популяции пациентов с диагнозом ХЗУГ, из известных по литературе [18–26], представлены в таблице 3.

Таблица 2. Выявленные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) у обследованных пациентов с ВМД

Table 2. Single nucleotide polymorphisms (SNP) occurring in the examined patients with AMD

Ген Gene	ОНП SNP
<i>ARMS2</i> — ген повышенной чувствительности к возрастной макулярной дегенерации — 2 Age-Related Maculopathy Susceptibility 2	rs10490924
<i>IL-8</i> — интерлейкин-8 Interleukin 8	rs4073
<i>CFH</i> — фактор комплемента Н Complement Factor H	rs1329428 rs1410996
<i>VEGF-A</i> — фактор роста эндотелия сосудов Vascular endothelial growth factor	rs3025000
<i>HTRA1</i> — ген сериновой протеазы Serine protease 1	rs11200638
<i>COL1A1</i> — альфа-1 цепь коллагена 1-го типа Collagen type I alpha 1 chain	rs2586488

Таблица 3. Полиморфизмы, обнаруженные у обследованных пациентов с ХЗУГ

Table 3. Single nucleotide polymorphisms (SNP) occurring in the examined patients with chronic angle-closure glaucoma

Ген Gene	ОНП SNP
<i>IL-8</i> — интерлейкин-8 Interleukin 8	rs4073
<i>APEX1</i> — апурино-апиридиновая эндодезоксирибонуклеаза — 1 Apyrimic / apyrimidinic endodeoxyribonuclease 1	rs1130409
<i>COL11A1</i> — альфа-1 цепь коллагена 11-го типа Collagen type XI alpha 1 chain	rs1676486 rs12138977 rs2126642 rs2622848 rs3753841
<i>COL1A1</i> — альфа-1 цепь коллагена 1-го типа Collagen type I alpha 1 chain	rs1107946 rs1800012 rs2412298 rs2586488 rs72645331 rs72656352 rs72645365 rs72667037 rs72654802 rs6808122 rs6766410
<i>HTR3C</i> — 5-гидрокситриптаминный рецептор 3C 5-Hydroxytryptamine Receptor 3C	rs7648564 rs6808122 rs6766410
<i>ABCC5</i> — АТФ-связывающий комплексный белок-транспортер ATP Binding Cassette Subfamily C Member 5	rs1401999
<i>ADAMTS17</i> — дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1–17 A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 Motif 17	rs375971368

С целью изучения пролиферативного процесса в углу передней камеры были проведены морфологические исследования 3 энуклеированных глаз пациентов с терминальной ХЗУГ. Выявлены повреждения коллагеновых волокон трабекулярной пластинки и их беспорядочное расположение. Между остью коллагеновых волокон и базальной мембраной не было четко выраженной границы, наблюдалась дезэндотелизация трабекулярной пластинки, была обнаружена также узость трабекулярной сетки, аномалии эндотелиальных клеток (рис. 1).

Внутри новообразованных сосудов радужной оболочки обнаружены агрегаты (рис. 2, 3). Фибрин вокруг сосудов, кровоизлияния, агрегаты внутри неососудов косвенно подтверждают несостоятельность сосудистой стенки, т. е. хроническую эндотелиальную дисфункцию (ДВС-синдром).

Новообразованные сосуды в радужке (рубоз) доказывают активность пролиферативных процессов и их участие в патогенезе ХЗУГ.

Как видно из таблицы 3, при ХЗУГ встречаются мутации в гене коллагена *COL11A1*, отвечающие за пролиферативные процессы. При ВМД в российской популяции нам встретились мутации в гене *VEGF-A*, отвечающие за пролиферацию.

Разработанный алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного/полногеномного секвенирования позволяет уточнять прогноз течения и тяжести проли-

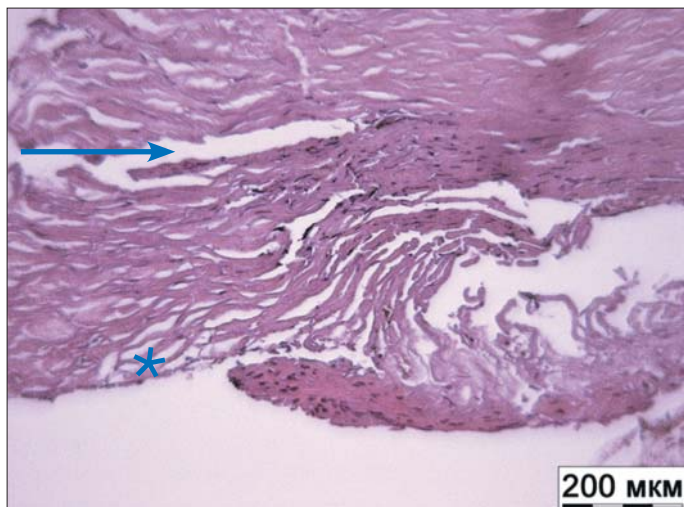


Рис. 1. Остатки деэндотелизированной трабекулярной сети (звездочка) и искусственно (рукотворно) расширенный шлеммов канал (стрелка). Окраска гематоксилином-эозином

Fig. 1. Remains of a deendothelized trabecular network (asterisk) and an artificially (man-made) expanded Schlemm channel (arrow). Staining with hematoxylin-eosin

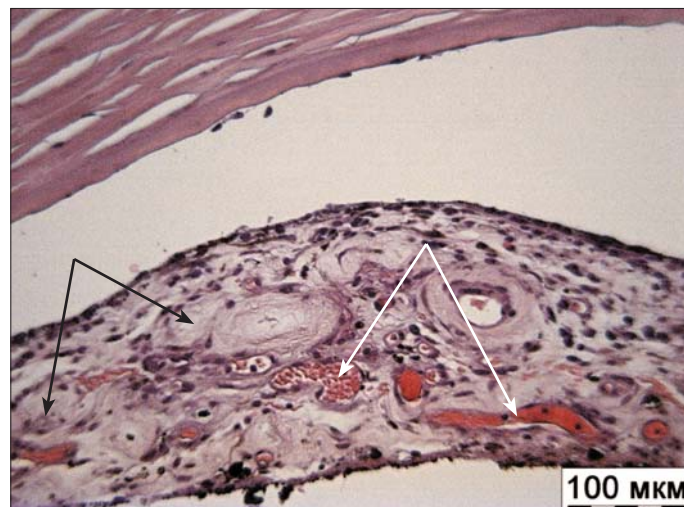


Рис. 2. Радужка с новообразованными сосудами, частью спавшимися (черные стрелки), частью тромбированными (белые стрелки). Окраска гематоксилином-эозином

Fig. 2. The iris is with new formed vessels, partly flattened (black arrows), partly thrombosed (white arrows). Staining with hematoxylin-eosin

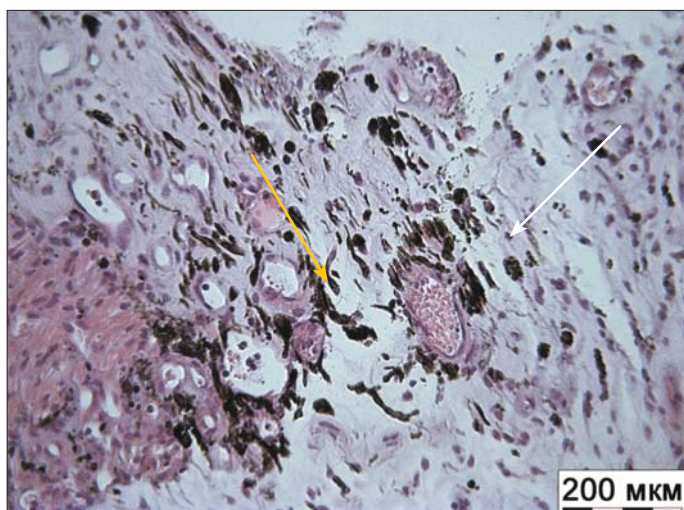


Рис. 3. Новообразованные сосуды, частично запустевшие (оранжевая стрелка), частично полнокровные (белая стрелка), в пограничном слое радужной оболочки. Окраска гематоксилином-эозином

Fig. 3. Newly formed vessels, partially hollowed (orange arrow), partially blood-filled (white arrow), in the border layer of the iris. Staining with hematoxylin-eosin

феративного процесса у пациентов с «влажной» формой ВМД и ХЗУГ в совокупности с клиническими данными. Анализ наличия мутаций в генах *VEGF-A*, *CFH*, *COL11A1*, которые участвуют в процессе ангиогенеза при перечисленных заболеваниях, включен в работу алгоритма.

Наше исследование имеет некоторые ограничения, в первую очередь из-за относительно небольшого размера выборки, так как пациенты с ХЗУГ встречаются достаточно редко, и из-за дороговизны анализа полноэкзомного секвенирования. Данный молекулярно-генетический анализ проводится как разработанный лабораторией тест. Для клинициста данный анализ может помочь в точной дифференциальной диагностике форм ВМД и ХЗУГ. Частота полиморфизмов при ВМД и ХЗУГ, полученная в нашей работе, не отличается от мировых данных.

В будущем таргетная терапия пролиферативного синдрома, включающая блокаторы пролиферативного процесса, в частности anti-VEGF терапия, будет применяться в зависимости от генетических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. При «влажной» форме ВМД и ХЗУГ в российской популяции найдены мутации в генах *VEGF-A*, *CFH*, *COL11A1*, ответственных за пролиферацию.
2. Для профилактики развития пролиферативного синдрома у пациентов с ВМД и ХЗУГ и разработки его персонализированной таргетной патогенетической терапии необходимо проведение специализированного молекулярно-генетического теста и анализа его данных с применением разработанного алгоритма.

Литература/References

1. Rivera JC, Dabouz R, Noueihed B, et al. Ischemic retinopathies: oxidative stress and inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 2017: 3940241. <https://doi.org/10.1155/2017/3940241>
2. Swan R, Kim SJ, Campbell JP, et al. The genetics of retinopathy of prematurity: a model for neovascular retinal disease. *Ophthalmol Retina*. 2018; 2 (9): 949–62. doi:10.1016/j.oret.2018.01.016
3. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2018; 63: 1–19. doi:10.1016/j.pretyeres.2017.11.001
4. Винер М.Е., Бакунина Н.А., Салмаси Ж.М. и др. Подходы к молекулярно-генетической диагностике глазных проявлений пролиферативного синдрома для патофизиологически направленного лечения. *Клиническая офтальмология*. 2022; 22 (1): 16–22. [Viner M.E., Bakunina N.A., Salmasi Zh.M., et al. Approaches to the molecular genetic diagnosis of ocular manifestations of proliferative syndrome for pathophysiologically directed treatment. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2022; 22 (1): 16–22 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-16-22
5. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148 (3): 399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021
6. Awadalla MS, Burdon KP, Kuot A, Hewitt AW, Craig JE. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population. *Molecular Vision*. 2011; 17: 1420–4.
7. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, et al. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population. *Molecular Vis*. 2013; 19: 441–7.
8. Lee Sejoon, Lee Soohyun, Ouellette S, et al. NGSCheckMate: software for validating sample identity in next-generation sequencing studies within and across data types. *Nucleic Acids Res*. 2017; 45 (11): 103. doi: 10.1093/nar/gkx193

9. Бойко Э.В., Чурашов С.В., Камилова Т.А. Молекулярно-генетические основы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129 (2): 81–5. [Boiko E.V., Churashov S.V., Kamilova T.A. Molecular genetic basis of age-related macular degeneration. *Vestnik Oftal'mologii*. 2013; 129 (2): 81–5 (In Russ.).]
10. Будзинская М.В., Погода Т.В., Генерозова Э.В. и др. Современные фармакогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129 (5): 127–35. [Budzinskaya M.V., Pogoda T.V., Generezova E.V., et al. Modern pharmacogenetic approaches to the treatment of age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii*. 2013; 129 (5): 127–35 (In Russ.).]
11. Lauer N, Mihlan M, Hartmann A, et al. Complement regulation at necrotic cell lesions is impaired by the age-related macular degeneration-associated factor-H His402 risk allele. *J Immunol*. 2011; 187 (8): 4374–83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002488>
12. Hyman L, Nebrosky R. Risk factor for age-related macular degeneration: An update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13 (3): 171–5. doi: 10.1097/00055735-200206000-00007
13. Liutkeviciene R, Lesauskaite V, Asmoniene V, Zaliūniene D, Jasinskis V. Factors determining age-related macular degeneration: a current view. *Medicina (Kaunas)*. 2010; 46 (2): 89–94.
14. Seddon JM, George S, Rosner B, Klein ML. CFH gene variant Y402H and smoking body mass index environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Human Hered*. 2006; 61 (3): 157–65. doi: 10.1159/000094141
15. Yildiz KB, Ozdek S, Ergun MA, et al. CFH Y402H and VEGF polymorphisms and anti-VEGF treatment response in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2016; 56 (3): 132–8. doi: 10.1159/000446186
16. Yang X, Hu J, Zhang J, Guan H. Polymorphism in CFH HTRA1 and CX3CR1 confer risk to exudative age-related macular degeneration in Han Chinese. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (9): 1211–4. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.165811>
17. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, et al. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the comparison of AMD treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2013; 120 (3): 593–9. doi: 10.1016/j.optha.2012.11.037
18. Zhuang W, Wang S, Hao J, et al. Genotype-ocular biometry correlation analysis of eight primary angle closure glaucoma susceptibility loci in a cohort from Northern China. *PLoS ONE*. 2018; 13 (11): e0206935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206935>
19. Nongpiur ME, Khor CC, Jia H, et al. ABCC5, a gene that influences the anterior chamber depth, is associated with primary angle closure glaucoma. *PLoS Genet*. 2014; 10 (3): e1004089. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004089>
20. Awadalla MS, Thapa SS, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. Association of genetic variants with primary angle closure glaucoma in two different populations. *PLOS ONE*. 2013; 8 (6): 67903. doi: 10.1371/journal.pone.0067903
21. Chung C, Dai M, Lin J, et al. Correlation of iris collagen and in-vivo anterior segment structures in patients in different stages of chronic primary angle-closure in both eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (10): 1638–44. doi: 10.4103/ijo.IJO_1406_18
22. Seet LF, Narayanaswamy A, Finger SN, et al. Distinct iris gene expression profiles of primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma and their interaction with ocular biometric parameters. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44: 684–92. doi: 10.1111/ceo.12743
23. Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WA, Pfundt R, et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. *Eur J Hum Genet*. 2017; 25 (5): 591–9. doi: 10.1038/ejhg.2017.9
24. Chen Y, Chen X, Wang L, et al. Extended association study of PLEKHA7 and COL11A1 with primary angle closure glaucoma in a Han Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (6): 3797–802. doi: 10.1167/iovs.14-14370
25. Zhong Y, Guo X, Xiao H, et al. Flat anterior chamber after trabeculectomy in secondary angle-closure glaucoma with BEST1 gene mutation: Case series. *PLoS ONE*. 2017; 12 (1): e0169395. doi: 10.1371/journal.pone.0169395
26. Vithana EN, Khor CC, Qiao C, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat. Genet*. 2012; 44 (10): 1142–6. doi: 10.1038/ng.2390

Вклад авторов в работу: Л.М. Балашова — разработка концепции и дизайна исследования; Н.А. Бакунина — концепция, дизайн исследования, сбор данных и их интерпретация, анализ литературы, написание статьи, финальная подготовка к публикации; А.А. Федоров — проведение морфологических исследований; Ю.Д. Кузнецова, А.В. Попов — интерпретация данных; М.Е. Винар — проведение генетического исследования.
Author's contribution: L.M. Balashova — concept and design of the study; N.A. Bakunina — concept and design of the study, data collection and their interpretation, writing of the article and its final preparation for publication, A.A. Fedorov — morphological studies performing; Yu.D. Kuznetsov, A.V. Popov — data interpretation; M.E. Viner — genetic studies performing.

Поступила: 12.03.2022. Переработана: 22.04.2022. Принята к печати: 12.05.2022
 Originally received: 12.03.2022. Final revision: 22.04.2022. Accepted: 12.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ НКЦ «Офтальмик», Ленинградский проспект, д. 47/3, Москва, 125167, Россия

⁴ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия

Лариса Маратовна Балашова — д-р мед. наук, директор¹, заведующая отделом экспериментальной и клинической офтальмологии², ORCID 0000-0001-9349-7092

Наталья Александровна Бакунина — д-р. мед. наук, зам. генерального директора по лечебной работе¹, врач-офтальмолог^{3,4}, ORCID 0000-0002-1148-5184

Юлия Дмитриевна Кузнецова — канд. мед. наук, руководитель детской офтальмологической службы¹, ORCID 0000-0003-4985-7198

Андрей Владимирович Попов — канд. мед. наук, зам. генерального директора по лечебной работе Благотворительного фонда поддержки¹, ORCID 0000-0001-8694-3293

Марианна Евгеньевна Винар — канд. мед. наук, руководитель³, ORCID 0000-0002-1089-4293

ФГБНУ «НИИ глазных болезней» Минздрава России, ул. Россолимо, д. 11а, Москва, 119021, Россия

Анатолий Александрович Федоров — канд. мед. наук, заведующий лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии

Для контактов: Наталья Александровна Бакунина,
 nata-oko@mail.ru,

Лариса Маратовна Балашова,
 blm-1962@ya.ru

¹ Non-profit partnership International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ Oftalmic LLC, 47/3, Leningradsky Ave, Moscow, 125167, Russia

⁴ N.I. Pirogov City Clinical Hospital #1, 8, Leninskiy Ave, Moscow, 119049, Russia

Larisa M. Balashova — Dr. of Med. Sci., head¹, head of the department of experimental and clinical ophthalmology², ORCID 0000-0001-9349-7092
Natalia A. Bakunina — Dr. of Med. Sci., deputy general director for medical work¹, ophthalmologist^{3,4}, ORCID 0000-0002-1148-5184

Yulia D. Kuznetsova — Cand. of Med. Sci., head of the pediatric ophthalmological department¹, ORCID 0000-0003-4985-7198

Andrey V. Popov — Cand. of Med. Sci., deputy general director for medical work of charitable support fund¹, ORCID 0000-0001-8694-3293

Marianna E. Viner — Cand. of Med. Sci., head³, ORCID 0000-0002-1089-4293

Research Institute of Eye Diseases, 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Anatoly A. Fedorov — Cand. of Med. Sci., head of the laboratory of fundamental studies

Contact information: Natalia A. Bakunina,
 nata-oko@mail.ru;

Larisa M. Balashova,
 blm-1962@ya.ru