

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНА *LOXLI* С РАЗВИТИЕМ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ У ЖЕНЩИН ЦЕНТРАЛЬНО-ЧЕРНОЗЕМНОГО РЕГИОНА РОССИИ

© 2022 г. Н. В. Елисеева<sup>1</sup>, И. В. Пономаренко<sup>1</sup>, М. И. Чурносов<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 308015 Россия

\*e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Поступила в редакцию 08.06.2021 г.

После доработки 23.07.2021 г.

Принята к публикации 10.08.2021 г.

Проведено репликативное исследование ассоциаций полиморфизма гена *LOXLI* с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) у женского населения Центрально-Черноземного региона России. Работа выполнена в дизайне “больные–контроль”. Выборка для исследования составила 290 женщин больных ПОУГ и 220 женщин контрольной группы. Проведено генотипирование трех полиморфных локусов гена *LOXLI* (rs2165241, rs4886776, rs893818) методом ПЦР (технология Tag-Map зондов). Выявлено, что SNPs гена *LOXLI* (rs2165241, rs4886776, rs893818) ассоциированы с ПОУГ у женщин Центрального Черноземья России: аллель С rs2165241 (OR = 0.33–0.45 при  $p_{\text{perm}} \leq 0.0005$ ), аллели А rs4886776 (OR = 0.62–0.63 при  $p_{\text{perm}} \leq 0.031$ ) и rs893818 (OR = 0.53–0.62 при  $p_{\text{perm}} \leq 0.007$ ) и гаплотип САА rs2165241–rs4886776–rs893818 (OR = 0.56 при  $p_{\text{perm}} = 0.022$ ) имеют протективное значение для развития заболевания, а гаплотип TGG (OR = 2.19 при  $p_{\text{perm}} = 0.001$ ) ассоциирован с повышенным риском развития ПОУГ у женщин.

**Ключевые слова:** *LOXLI*, ассоциации, первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм, женщины.

**DOI:** 10.31857/S0016675822020047

Глаукома – это группа гетерогенных нейро-дегенеративных заболеваний с общими патогенетическими путями, в основе которых лежит прогрессирующая потеря ганглиозных клеток сетчатки и аксонов зрительного нерва, приводящая к дефектам поля зрения [1]. Эпидемиологические исследования показывают, что во всем мире 64.3 млн человек в возрасте 40–80 лет страдают глаукомой и по прогнозам ученых распространенность заболевания увеличится до 111.8 млн в 2040 г. [1]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – это наиболее распространенная форма глаукомы, которая является одной из основных причин слепоты во всем мире [2, 3]. Следует отметить, что наиболее часто ПОУГ встречается среди женщин и несколько реже среди мужчин [2, 3].

Согласно литературным данным генетические факторы играют важную роль в развитии глаукомы [4, 5]. Результаты полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявили ряд генов-кандидатов, ассоциированных с глаукомой, включая ген лизилоксидазоподобного фермента (*LOXLI*) [6–8]. Продукт гена *LOXLI* модулирует биогенез внеклеточного матрикса путем сшивания эластина и коллагена в соединительных тканях [9]. Эластин является основным компонен-

том эластических волокон внеклеточного матрикса решетчатой пластинки, и деформация решетчатой пластинки может приводить к повреждению аксонов ганглиозных клеток сетчатки [9]. Показана связь ряда полиморфных локусов гена *LOXLI* с уровнем его экспрессии [8, 10].

Важно отметить, что до недавнего времени считалось, что полиморфизм гена *LOXLI* ассоциирован только с псевдоэксфолиативным синдромом/псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭС/ПЭГ) и не связан с развитием других видов глаукомы (ПОУГ, первичная закрыто-угольная глаукома, пигментная глаукома) [11]. Однако в последние годы появились данные об ассоциации полиморфизма гена *LOXLI* с ПОУГ [12], в том числе в полногеномных исследованиях [7].

Цель настоящей работы – репликативное исследование ассоциаций полиморфизма гена *LOXLI* с ПОУГ у женского населения Центрально-Черноземного региона России.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборка для исследования представлена 510 женщинами, из которых 290 – больные ПОУГ и 220 – контрольная группа. Специализированное

обследование проводилось на клинической базе отделения офтальмохирургии Белгородской областной клинической больницы. Все больные ПОУГ и индивидуумы контрольной группы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В группу больных включались индивидуумы с диагнозом ПОУГ, который был верифицирован в результате клинического и клинико-инструментального обследования пациентов. Диагноз ПОУГ 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 [13]. Среди пациенток с ПОУГ сердечно-сосудистые заболевания встречались у 72.76%, болезни эндокринной системы – 15.86%, нервной – 14.83%, пищеварительной – 12.07%, половой – 11.03%, мочевыделительной – 7.24%. В группу контроля включены индивидуумы, не имеющие ПОУГ (ВГД ниже 21 при пневмотонометрии и ниже 25 при тонометрии по Маклакову, отсутствие глаукоматозной экскавации диска зрительного нерва и характерных изменений периферического поля зрения), других заболеваний глаз и тяжелой сопутствующей соматической патологии, сопровождающейся поражением глаз [14]. В исследуемые выборки больных и контроля включались неродственные индивидуумы русской национальности, родившиеся и проживающие в Центрально-Черноземном регионе России [15, 16]. Возраст больных ПОУГ и контрольной группы достоверно не отличался ( $62.24 \pm 11.45$  и  $61.78 \pm 11.06$  лет соответственно при  $p > 0.05$ ).

В качестве объекта для экспериментального исследования использовалась геномная ДНК (выделена из образцов венозной крови фенольно/хлороформным методом экстракции) [17]. Для молекулярно-генетического исследования был проведен отбор полиморфных локусов гена *LOXL1* на основе следующих критериев [18, 19]: 1) ассоциации с глаукомой согласно результатам проведенных ранее полногеномных исследований; 2) наличие регуляторного потенциала и связи с экспрессией генов [20]; 3) частота минорного аллеля 5% и более.

При отборе SNPs использовались каталог полногеномных исследований (GWAS) (<http://www.genome.gov/gwastudies/>) и база данных HaploReg (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>). Согласно вышеуказанным критериям для настоящего исследования были отобраны три полиморфных локуса гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776, rs893818). Все три полиморфизма ассоциированы с глаукомой (экссфолиативная глаукома/синдром) по данным GWAS [6, 8, 21, 22], имели значимый регуляторный потенциал и были связаны с экс-

прессией генов, частота минорных аллелей превышала 5%.

Для генотипирования SNPs применяли метод полимеразной цепной реакции (технология Tag-Map зондов) и локус-специфические наборы, разработанные и синтезированные ООО “Тест-Ген” (г. Ульяновск). Экспериментальные исследования выполняли на приборе-амплификаторе CFX96 (фирма-производитель Bio-Rad) согласно протоколу фирмы-разработчика.

Для анализа ассоциаций полиморфных локусов и их гаплотипов с ПОУГ использовали метод логистической регрессии [23, 24], имплементированный в программе plink 1.06 (представлена в свободном доступе на электронном ресурсе <http://pngu.mgh.harvard.edu/Épurcell/plink>). Расчеты выполняли в рамках доминантной, аддитивной и рецессивной генетических моделей [25]. Неравновесие по сцеплению SNPs гена *LOXL1* оценивалось на основе коэффициентов Левонтина ( $D'$ ) и Пирсона ( $r^2$ ). Для оценки характера ассоциации использовали показатель отношения шансов (OR) и его 95%-ный интервал (95%CI) [26]. При расчетах проводили коррекцию на множественные сравнения (выполнялась адаптивная пермутационная процедура) и ковариаты (возраст). За статистически значимый принимали показатель  $p_{\text{perm}} < 0.05$  [27].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По всем изучаемым трем полиморфным локусам гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776, rs893818) как среди больных, так и в контроле в распределении генотипов (наблюдаемом и ожидаемом) было выполнено равновесие Харди–Вайнберга (с учетом поправки Бонферрони на количество анализируемых локусов,  $n = 3$ ,  $p_{\text{bonf}} > 0.017$ ) (табл. 1). Встречаемость минорных (редких) аллельных вариантов была выше 17%.

Установлены ассоциации изученных полиморфных локусов гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776 и rs893818) с развитием ПОУГ у женщин (табл. 2). Полиморфизм rs2165241 ассоциирован с ПОУГ в рамках всех трех анализируемых генетических моделей: аддитивной – OR = 0.45 ( $p = 7.55 \times 10^{-7}$ ,  $p_{\text{perm}} = 1.00 \times 10^{-6}$ ), доминантной – OR = 0.37 ( $p = 6.46 \times 10^{-6}$ ,  $p_{\text{perm}} = 7.00 \times 10^{-6}$ ) и рецессивной – OR = 0.33 ( $p = 0.0004$ ,  $p_{\text{perm}} = 0.0005$ ). Полиморфные локусы rs4886776 и rs893818 связаны с развитием заболевания у женщин согласно аддитивной (OR = 0.62,  $p = 0.012$ ,  $p_{\text{perm}} = 0.015$  и OR = 0.62,  $p = 0.008$ ,  $p_{\text{perm}} = 0.007$  соответственно) и доминантной (OR = 0.63,  $p = 0.032$ ,  $p_{\text{perm}} = 0.031$  и OR = 0.53,  $p = 0.004$ ,  $p_{\text{perm}} = 0.004$  соответственно) генетических моделей. При этом следует отметить, что все альтернативные варианты данных полиморфных

**Таблица 1.** Характеристика распределения полиморфных локусов гена *LOXLI* среди пациенток с ПОУГ и женщин контрольной группы

Полиморфизм	Редкий аллель	Частый аллель	Частота редкого аллеля	Кол-во изученных хромосом	Данные о распределении генотипов, число (%)*	Наблюдаемая гетерозиготность ( $H_o$ )	Ожидаемая гетерозиготность ( $H_e$ )	$P_{HWE}$
Больные ПОУГ ( $n = 290$ )								
rs2165241	C	T	0.276	576	24/111/153 (8.33/38.54/53.13)	0.385	0.400	0.556
rs4886776	A	G	0.189	572	4/100/182 (1.39/34.97/63.64)	0.350	0.306	0.019
rs893818	A	G	0.176	568	9/82/193 (3.17/28.87/67.96)	0.289	0.290	1.000
Контрольная группа ( $n = 220$ )								
rs2165241	C	T	0.461	438	45/112/62 (20.55/51.14/28.31)	0.511	0.497	0.786
rs4886776	A	G	0.271	432	15/87/114 (6.94/40.28/52.78)	0.403	0.395	0.864
rs893818	A	G	0.259	432	14/84/118 (6.48/38.89/54.63)	0.389	0.384	1.000

\* Приведены данные в формате гомозиготы по редкому аллелю/гетерозиготы/гомозиготы по частому аллелю.

локусов (аллель C rs2165241, аллели A rs4886776 и rs893818) имеют протективное значение для формирования заболевания ( $OR < 1$ ).

Выявлено, что три изученных нами полиморфизма гена *LOXLI* (rs2165241, rs4886776, rs893818) расположены рядом (физическое расстояние между ними равно 6 тыс. пар нуклеотидов), находятся в состоянии неравновесия по сцеплению ( $r^2 = 0.31-0.72$ ,  $D' = 0.78-0.87$ ) и образуют единый гапоблок. Определены ассоциации с формированием ПОУГ у женщин трех гаплотипов rs2165241-rs4886776-rs893818 гена *LOXLI* (табл. 3): TGG ( $OR = 2.19$ ,  $p = 2 \times 10^{-6}$ ,  $p_{perm} = 0.001$ ), CGG ( $OR = 0.44$ ,  $p = 0.0001$ ,  $p_{perm} = 0.002$ ), САА ( $OR = 0.56$ ,  $p = 0.006$ ,  $p_{perm} = 0.022$ ).

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными по этому вопросу. В первом полногеномном исследовании глаукомы, выполненном в 2007 г. G. Thorleifsson et al. [8] в популяциях Исландии и Швеции, в исследование были включены 274 больных с ПЭГ, 290 пациентов с ПОУГ (таким образом, выборка больных с глаукомой в целом составила 564 человека) и 14672 человека контрольной группы. Авторами были установлены ассоциации rs2165241 гена *LOXLI* с развитием как ПЭГ ( $OR = 3.62$ ,  $p = 1.00 \times 10^{-27}$ ), так и глаукомы в целом (объединенная выборка ПЭГ и ПОУГ) ( $OR = 1.96$ ,  $p = 1.30 \times 10^{-16}$ ).

Значимая роль полиморфизма rs2165241 гена *LOXLI* в формировании псевдоэкзофалиативного синдрома без глаукомы была показана и в полногеномном исследовании K. Zagajewska et al. [21] в польской популяции (работа выполнена на выборке из 209 индивидуумов, в том числе больных – 103 и контроля – 106). Авторы установили, что минорный аллель C является протективным фактором развития ПЭС ( $OR = 0.24$ ), тогда как референсный для него аллель T существенно повышает риск развития заболевания ( $OR = 4.2$ ,  $p = 2.77 \times 10^{-10}$ ).

Следует отметить, что наши данные полностью соответствуют результатам ранее выполненного исследования V. Zanon-Moreno et al. [12] в испанской популяции. В данной работе (проведено генетическое исследование 232 больных ПОУГ и 241 контроля) установлено, что полиморфизм rs2165241 гена *LOXLI*, ранее показавший, как отмечают авторы, ассоциации с псевдоэкзофалиативной глаукомой, также ассоциирован и с развитием ПОУГ в популяции средиземноморья, причем как и для ПЭГ повышает риск развития ПОУГ аллель T rs2165241 гена *LOXLI* (согласно рецессивной генетической модели для TT в сравнении с CC  $OR = 2.19$  95%CI 1.33–3.62, при коррекции на возраст и вес  $OR = 2.07$  95%CI 1.20–3.57).

Значимая роль аллеля T rs2165241 как фактора риска ПЭС/ПЭГ показана в исследованиях латино-американского населения [28], немецкой и итальянской популяций [29], жителей Испании

**Таблица 2.** Ассоциации полиморфизма гена *LOX1* с ПОУГ у женщин

SNP	Аллели, генотипы	Больные, <i>n</i> (%)	Контроль, <i>n</i> (%)	OR (95%CI)	<i>p</i>
rs2165241	Объем выборки	288	219		
	<i>C</i> vs <i>T</i> (аллельная модель)	159/417 (27.60/72.40)	202/236 (46.12/53.88)	0.45 (0.34–0.58)	1.06E-09
	<i>C/C</i> vs <i>T/C</i> vs <i>T/T</i> (аддитивная модель)	24/111/153 (8.33/38.54/53.13)	45/112/62 (20.55/51.14/28.31)	0.45 (0.33–0.62)	7.55E-7
	<i>C/C</i> + <i>T/C</i> vs <i>T/T</i> (доминантная модель)	135/153 (46.87/53.13)	157/62 (71.69/28.31)	0.37 (0.24–0.57)	6.46E-6
	<i>C/C</i> vs <i>T/C</i> + <i>T/T</i> (рецессивная модель)	24/264 (8.33/91.67)	45/174 (20.55/79.45)	0.33 (0.18–0.61)	0.004
rs4886776	Объем выборки	286	216		
	<i>A</i> vs <i>G</i> (аллельная модель)	108/464 (18.88/81.12)	117/315 (27.08/72.92)	0.63 (0.47–0.84)	0.02
	<i>A/A</i> vs <i>G/A</i> vs <i>G/G</i> (аддитивная модель)	4/100/182 (1.39/34.97/63.64)	15/87/114 (6.94/40.28/52.78)	0.62 (0.43–0.90)	0.012
	<i>A/A</i> + <i>G/A</i> vs <i>G/G</i> (доминантная модель)	104/182 (36.36/63.64)	102/114 (47.22/52.78)	0.63 (0.41–0.96)	0.032
	<i>A/A</i> vs <i>G/A</i> + <i>G/G</i> (рецессивная модель)	4/282 (1.39/98.61)	15/201 (6.94/93.06)	0.30 (0.09–1.03)	0.056
rs893818	Объем выборки	284	216		
	<i>A</i> vs <i>G</i> (аллельная модель)	100/468 (17.61/82.39)	112/320 (25.93/74.07)	0.61 (0.45–0.83)	0.001
	<i>A/A</i> vs <i>G/A</i> vs <i>G/G</i> (аддитивная модель)	9/82/193 (3.17/28.87/67.96)	14/84/118 (6.48/38.89/54.63)	0.62 (0.43–0.88)	0.008
	<i>A/A</i> + <i>G/A</i> vs <i>G/G</i> (доминантная модель)	91/193 (32.04/67.96)	98/118 (45.37/54.63)	0.53 (0.35–0.82)	0.004
	<i>A/A</i> vs <i>G/A</i> + <i>G/G</i> (рецессивная модель)	9/275 (3.17/96.83)	14/202 (6.48/93.52)	0.69 (0.26–1.87)	0.469

Примечание. Результаты получены методом логистической регрессии; OR – отношение шансов, 95%CI – 95%-ный доверительный интервал; *p* – уровень статистической значимости.

**Таблица 3.** Ассоциации гаплотипов полиморфных локусов *LOX1* с ПОУГ у женщин

Гаплотип	Частота гаплотипа		OR	<i>p</i>
	больные ( <i>n</i> = 290)	контроль ( <i>n</i> = 220)		
CAA	0.143	0.206	0.56	0.006
TAA	0.012	0.028	0.48	0.24
CGA	0.011	0.013	0.83	0.809
TGA	0.010	0.009	2.74	0.197
CAG	0.015	0.017	1.51	0.533
TAG	0.019	0.020	1.44	0.536
CGG	0.110	0.227	0.44	0.0001
TGG	0.680	0.480	2.19	2.00E-06

Примечание. Результаты получены методом логистической регрессии; OR – отношение шансов; *p* – уровень статистической значимости.

[30] и других популяций [31–33]. Результаты метаанализа, представленные в работе J.Z. Tang et al. [34], свидетельствуют о протективном значении генотипа *CC* rs2165241 при формировании псевдоэксфолиативного синдрома/глаукомы.

Следует отметить, что полиморфные варианты локуса rs2165241 гена *LOXL1* имеют разнонаправленный характер ассоциаций с развитием заболевания в популяциях разного этнического состава. Так, если в европейских популяциях, как установлено в работах, приведенных нами выше [8, 21, 29], фактором риска развития ПЭС/ПЭГ является аллель *T* rs2165241, то в азиатских популяциях фактором риска формирования заболевания служит аллель *C* rs2165241 [29, 35]. Также следует отметить, что в европейских популяциях, как правило, частым является аллель *T* rs2165241, а в азиатских – аллель *C* rs2165241 [12, 21, 35].

Связь рассмотренного в нашей работе SNP rs893818 гена *LOXL1* с ПЭГ при полногеномном уровне статистической значимости впервые была обнаружена в 2014 г. научным коллективом M. Nakato et al. [6] при изучении населения Японии. Ассоциации с ПЭС rs4886776 гена *LOXL1* впервые была продемонстрирована в GWAS исследовании T. Aung et al. [22]. При этом следует отметить, что в данной работе были обнаружены разнонаправленные ассоциации rs4886776 *LOXL1* с ПЭС в популяциях с разным этническим составом: аллельный вариант *A* rs4886776 служит фактором риска для ПЭС в популяции Японии ( $OR = 9.87, p = 2.35 \times 10^{-217}$ ) и что явилось, как указывают авторы в своей работе, “сюрпризом” для них, служит протективным фактором для ПЭС в неазиатских популяциях (в том числе и европеоидных) ( $OR = 0.49, p = 2.35 \times 10^{-317}$ ). Эти данные полностью согласуются с полученными в нашей работе результатами – в изученной нами популяции России (европеоидная популяция) протективным фактором развития ПОУГ является аллель *A* rs4886776 гена *LOXL1* ( $OR = 0.63$ ). Разнонаправленный характер ассоциации другого полиморфизма гена *LOXL1* – rs4886778 с развитием псевдоэксфолиативного синдрома выявлен и в работе F. Pasutto et al. [29]: в итальянской и немецкой популяциях фактором риска развития заболевания является аллель *C* rs4886778 ( $OR = 3.95, p = 1.54 \times 10^{-32}$  и  $OR = 3.10, p = 8.30 \times 10^{-22}$  соответственно), тогда как в японской популяции рисковое значение имеет аллель *A* ( $OR = 6.85, p = 1.53 \times 10^{-136}$ ).

Следует отметить, что изучаемые нами однонуклеотидные полиморфные локусы расположены в первом интроне гена *LOXL1*. Данные полиморфные варианты, согласно ранее опубликованным данным, модифицируют активность промоторного участка гена *LOXL1-ASI* [36], влияют на связывание этого региона ДНК с фактором транскрипции RXRa и вовлечены в процессы альтернатив-

ного сплайсинга гена *LOXL1* [29]. Ген *LOXL1-ASI* (*LOXL1 antisense RNA 1*) – это длинная некодирующая РНК, обладающая существенными регуляторными эффектами [37]. Литературные источники указывают на вовлеченность *LOXL1-ASI* в патофизиологию псевдоэксфолиативного синдрома за счет участия в клеточном стрессовом ответе, при котором наблюдается значительная дисрегуляция экспрессии этой некодирующей РНК [36]. Показана значимая роль lncRNA *LOXL1-ASI* в модуляции экспрессии генов, отвечающих за реакцию на оксидативный стресс, деградацию экстрацеллюлярного матрикса, вовлеченных в формирование коллагеновых структур (*HMOX1, TIMP3, LOXL4, ACTA2, COL6A3* и др.), и других генов, имеющих “ключевое” значение для патофизиологии глаукомы [38].

Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности в формирование ПОУГ у женщин Центрально-Черноземного региона России полиморфных локусов гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776, rs893818). Аллельные варианты *C* rs2165241, *A* rs4886776, *A* rs893818, а также гаплотип САА rs2165241–rs4886776–rs893818 проявляют “защитную” роль” при формировании ПОУГ у женского населения Центрально-Черноземного региона России, тогда как гаплотип ТGG, наоборот, связан с более высоким риском возникновения ПОУГ.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis // *Ophthalmology*. 2014. V. 121. P. 2081–2090.
2. Grzybowski A., Och M., Kanclerz P. et al. Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: A review of population based studies from 1990 to 2019 // *J. Clin. Med*. 2020. V. 9(3). P. 761.
3. Kreft D., Doblhammer G., Guthoff R.F., Frech 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. V. 19. P. 851.
4. Liu Y., Allingham R.R. Molecular genetics in glaucoma // *Exp. Eye Res*. 2011. V. 93. P. 331–339.

5. *Eliseeva N., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al.* The haplotype of the *CDKN2B-AS1* gene is associated with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia // *Ophthalmic Genet.* 2021. V. 13. P. 1–8.
6. *Nakano M., Ikeda Y., Tokuda Y. et al.* Novel common variants and susceptible haplotype for exfoliation glaucoma specific to an Asian population // *Sci. Rep.* 2014. V. 4. P. 5340.
7. *Shiga Y., Akiyama M., Nishiguchi K.M. et al.* Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma // *Hum. Mol. Genet.* 2018. V. 27. P. 1486–1496.
8. *Thorleifsson G., Magnusson K.P., Sulem P. et al.* Common sequence variants in the *LOXL1* gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma // *Science.* 2007. V. 317. P. 1397–1400.
9. *Liu X., Zhao Y., Gao J. et al.* Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. P. 178–182.
10. *Schlötzer-Schrehardt U., Zenkel M.* The role of lysyl oxidase-like 1 (*LOXL1*) in exfoliation syndrome and glaucoma // *Exp. Eye Res.* 2019. V. 189. P. 107818.
11. *Aboobakar I.F., Allingham R.R.* Genetics of exfoliation syndrome and glaucoma // *Int. Ophthalmol. Clin.* 2014. V. 54(4). P. 43–56.  
<https://doi.org/10.1097/IIO.0000000000000042>
12. *Zanon-Moreno V., Zanon-Moreno L., Ortega-Azorin C. et al.* Genetic polymorphism related to exfoliative glaucoma is also associated with primary open-angle glaucoma risk // *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015. V. 43(1). P. 26–30.  
<https://doi.org/10.1111/ceo.12367>
13. *Tikunova E., Ovtcharova V., Reshetnikov E. et al.* Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of Central Russia // *Int. J. Ophthalmol.* 2017. V. 10. P. 1490–1494.  
<https://doi.org/10.18240/ijjo.2017.10.02>
14. *Starikova D., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al.* Novel data about association of the functionally significant polymorphisms of the *MMP-9* gene with exfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia // *Ophthalmic Res.* 2021. V. 64(3). P. 458–464.  
<https://doi.org/10.1159/000512507>
15. *Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A. et al.* Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017. V. 43(7). P. 1139–1144.  
<https://doi.org/10.1111/jog.13329>
16. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. et al.* Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia // *Gene.* 2020. V. 757. P. 144933.  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>
17. *Reshetnikov E.A., Akulova L.Y., Dobrodomova I.S. et al.* The insertion-deletion polymorphism of the *ACE* gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015. V. 16(3). P. 623–632.  
<https://doi.org/10.1177/1470320313501217>
18. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. et al.* Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma // *Front. Genet.* 2021. V. 11. P. 512940.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>
19. *Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В. и др.* Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин // *Кардиология.* 2019. Т. 59. № 7S. С. 31–39.  
<https://doi.org/10.18087/cardio.2598>
20. *Полоников А.В., Клёсова Е.Ю., Азарова Ю.Э.* Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор) // *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2021. Т. 7. № 1. С. 15–31.  
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2>
21. *Zagajewska K., Piątkowska M., Goryca K. et al.* GWAS links variants in neuronal development and actin remodeling related loci with pseudoexfoliation syndrome without glaucoma // *Exp. Eye Res.* 2018. V. 168. P. 138–148.
22. *Aung T., Ozaki M., Mizoguchi T. et al.* A common variant mapping to *CACNA1A* is associated with susceptibility to exfoliation syndrome // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. P. 387–392.
23. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. et al.* Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis // *Reprod. Biomed. Online.* 2020. V. 41(5). P. 943–956.  
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
24. *Minyaylo O., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al.* Functionally significant polymorphisms of the *MMP-9* gene are associated with peptic ulcer disease in the Caucasian population of Central Russia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11(1). P. 13515.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-92527-y>
25. *Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I. et al.* Functionally significant polymorphisms of *ESR1* and *PGR* and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020. V. 253. P. 52–57.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>
26. *Litovkina O., Nekipelova E., Dvornyk V. et al.* Genes involved in the regulation of vascular homeostasis determine renal survival rate in patients with chronic glomerulonephritis // *Gene.* 2014. V. 546(1). P. 112–116.  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.04.020>
27. *Moskalenko M., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al.* Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11(1). P. 5224.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4>
28. *Jaimes M., Rivera-Parra D., Miranda-Duarte A. et al.* Prevalence of high-risk alleles in the *LOXL1* gene and its association with pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in a Latin American population // *Ophthalmic Genet.* 2012. V. 33. P. 12–17.

29. Pasutto F., Zenkel M., Hoja U. et al. Pseudoexfoliation syndrome-associated genetic variants affect transcription factor binding and alternative splicing of *LOXL1* // Nat. Commun. 2017. V. 8. P. 15466.
30. Álvarez L., García M., González-Iglesias H. et al. *LOXL1* gene variants and their association with pseudoexfoliation glaucoma (XFG) in Spanish patients // BMC Med. Genet. 2015. V. 16. P. 72.
31. Aragon-Martin J.A., Ritch R., Liebmann J. et al. Evaluation of *LOXL1* gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma // Mol. Vis. 2008. V. 14. P. 533–541.
32. Yaz Y., Yildirim N., Aydın Yaz Y. et al. Three single nucleotide polymorphisms of *LOXL1* in a Turkish population with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma // Turk. J. Ophthalmol. 2018. V. 48(5). P. 215–220.  
<https://doi.org/10.4274/tjo.83797>
33. Kobakhidze N., Tabagari S., Chichua G. *LOXL1* gene variants in association with exfoliation syndrome in georgian population // Georgian Med. News. 2019. V. 286. P. 32–36.
34. Tang J.Z., Wang X.Q., Ma H.F. et al. Association between polymorphisms in lysyl oxidase-like 1 and susceptibility to pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma // PLoS One. 2014. V. 9(3). P. e90331.
35. Chen L., Jia L., Wang N. et al. Evaluation of *LOXL1* polymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese population // Mol. Vis. 2009. V. 15. P. 2349–2357.
36. Hauser M.A., Aboobakar I.F., Liu Y. et al. Genetic variants and cellular stressors associated with exfoliation syndrome modulate promoter activity of a lncRNA within the *LOXL1* locus // Hum. Mol. Genet. 2015. V. 24. P. 6552–6563.
37. Cissé Y., Bai L., Meng T. lncRNAs in genetic basis of glaucoma // BMJ Open Ophthalmol. 2018. V. 3. P. e000131.
38. Aboobakar I.F., Qin X., Stamer W.D. et al. A lncRNA in the *LOXL1* locus modulates the expression of genes relevant to exfoliation glaucoma pathobiology // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2016. V. 57. P. 790.

## Analysis of Associations of Polymorphic Loci of the *LOXL1* Gene with the Development of Primary Open-Angle Glaucoma in Women of the Central Chernozem Region of Russia

N. V. Eliseeva<sup>a</sup>, I. V. Ponomarenko<sup>a</sup>, and M. I. Churnosov<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup>Belgorod State University, Belgorod, 308015 Russia

\*e-mail: [churnosov@bsu.edu.ru](mailto:churnosov@bsu.edu.ru)

A replicative study of associations of the *LOXL1* gene polymorphism with primary open-angle glaucoma (POAG) in the female population of the Central Chernozem region of Russia was performed. The work was done in the design “patients-control”. The study sample consisted of 290 women with POAG and 220 women in the control group. Three polymorphic loci of the *LOXL1* gene (rs2165241, rs4886776, rs893818) were genotyped by PCR (Tag-Man probe technology). The study revealed that SNPs of the *LOXL1* gene (rs2165241, rs4886776, rs893818) are associated with POAG in women of the Central Chernozem region of Russia: allele C rs2165241 (OR = 0.33–0.45 at  $p_{\text{perm}} \leq 0.0005$ ), alleles A rs4886776 (OR = 0.62–0.63  $p_{\text{perm}} \leq 0.031$ ) and rs893818 (OR = 0.53–0.62  $p_{\text{perm}} \leq 0.007$ ) and the CAA haplotype rs2165241–rs4886776–rs893818 (OR = 0.56  $p_{\text{perm}} = 0.022$ ) is protective for the development of the disease, and the TGG haplotype (OR = 2.19  $p_{\text{perm}} = 0.001$ ) is associated with an increased risk of developing POAG in women.

**Keywords:** *LOXL1*, associations, primary open-angle glaucoma, polymorphism, women.