

Изучение функционального значения полиморфных локусов гена *LOXL1*, ассоциированных с глаукомой по данным полногеномных исследований (анализ *in silico*)

© Н.В. ЕЛИСЕЕВА, И.В. ПОНОМАРЕНКО, М.И. ЧУРНОСОВ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Глаукома является одним из наиболее распространенных заболеваний глаз, приводящих к слепоте, и в ее формировании, как показали результаты полногеномных исследований, важное значение имеют генетические факторы.

Цель исследования. Провести анализ *in silico* функционального значения полиморфных локусов гена *LOXL1*, ассоциированных с глаукомой, используя данные полногеномных исследований.

Материал и методы. С использованием каталога полногеномных исследований (GWAS) National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov/gwastudies/>) были отобраны для исследования три полиморфных локуса гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776, rs893818), ассоциированных с глаукомой (псевдоэксфолиативная глаукома/синдром). На основании современных баз данных по функциональной геномике (SIFT, PolyPhen-2, HaploReg, GTExportal) проведена оценка функционального значения этих полиморфных локусов (несинонимические замены, эпигенетические эффекты, связь с экспрессией генов, ассоциации с альтернативным сплайсингом транскриптов генов).

Результаты. В исследовании установлено важное функциональное значение полиморфных локусов rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена *LOXL1*. Они демонстрируют существенные эпигенетические эффекты (влияют на аффинность к пяти факторам транскрипции, расположены в регионе промоторов и энхансеров, в области гиперчувствительности к DNКазе-1), ассоциированы с экспрессией и альтернативным сплайсингом трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*) в патогенетически значимых для формирования глаукомы культурах клеток, органах и тканях, сильно сцеплены с полиморфизмом rs1048661, который обуславливает замену аминокислоты Arg141Leu в полипептиде *LOXL1*.

Заключение. Полиморфные локусы гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776 и rs893818) имеют важное функциональное значение (эпигенетическое, eQTL и sQTL), что может являться медико-биологической основой их ассоциаций с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, ген *LOXL1*, полиморфизм, функциональное значение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елисеева Н.В. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0707-9714>

Пономаренко И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Чурносков М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Елисеева Н.В. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Елисеева Н.В., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Изучение функционального значения полиморфных локусов гена *LOXL1*, ассоциированных с глаукомой по данным полногеномных исследований (анализ *in silico*). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):22–30. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705122>

Study of the functional significance of polymorphic loci of the *LOXL1* gene associated with glaucoma according to genome-wide studies (*in silico* analysis)

© N.V. ELISEEVA, I.V. PONOMARENKO, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

Glaucoma is one of the most common eye diseases leading to blindness, and whole-genome studies have shown that genetic factors are important in its formation.

Purpose — to perform an *in silico* analysis of the functional significance of polymorphic loci of the *LOXL1* gene associated with glaucoma, using data from wholegenome studies.

Material and methods. Using the catalog of genome-wide studies (GWAS) of the National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov/gwastudies/>), three polymorphic loci of the *LOXL1* gene (rs2165241, rs4886776, rs893818) associated with glaucoma (pseudoexfoliation glaucoma/syndrome) were chosen for the study. Using modern databases on functional genomics (SIFT, PolyPhen-2, HaploReg, GTExportal), the functional significance of these polymorphic loci was assessed (nonsynonymous substitutions, epigenetic effects, association with gene expression, associations with alternative splicing of gene transcripts).

Results. The work establishes the important functional significance of the rs2165241, rs4886776 and rs893818 polymorphic loci of the *LOXL1* gene. They demonstrate significant epigenetic effects (affect the affinity to five transcription factors, are located in the region of promoters and enhancers, in the region of hypersensitivity to DNase-1), are associated with the expression and alternative splicing of three genes (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*) in cell cultures, organs and tissues pathogenetically signif-

icant for development of glaucoma, are strongly linked to the rs1048661 polymorphism, which causes the replacement of the Arg141Leu amino acid in the *LOXL1* polypeptide.

Conclusion. Polymorphic loci of the *LOXL1* gene (rs2165241, rs4886776, and rs893818) are of great functional importance (epigenetic, eQTL, and sQTL), which may be the biomedical basis of their associations with glaucoma.

Keywords: glaucoma, *LOXL1*, polymorphism, functional significance.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Eliseeva N.V. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0707-9714>

Ponomarenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Corresponding author: Eliseeva N.V. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Eliseeva NV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Study of the functional significance of polymorphic loci of the *LOXL1* gene associated with glaucoma according to genome-wide studies (in silico analysis). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5):22–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705122>

Глаукома, являющаяся одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний глаз, характеризуется важным медико-социальным значением, постоянным ростом заболеваемости, тяжелыми исходами, приводя к слепоте и инвалидности [1, 2]. По данным Y.C. Tham и соавт. [3], в мире среди лиц в возрасте 40–80 лет глаукомой страдают более 60 млн человек, а к 2040 г. распространенность заболевания, по прогнозам, существенно возрастет и превысит 110 млн человек. Роль генетических факторов в формировании глаукомы в настоящее время не вызывает сомнений [4–13]. По данным нескольких полногеномных ассоциативных исследований (genome wide association study, GWAS), проведенных в этнически различных популяциях (европеоидные, азиатские), значимые ассоциации с глаукомой продемонстрировал ген лизилоксидазоподобного фермента *LOXL1* (табл. 1) [14–16]. При этом если до недавнего времени считалось, что полиморфизм гена *LOXL1* ассоциирован только с ПЭГ/ПЭС [14, 15, 17–19], то в последние годы в ряде работ показаны ассоциации этого гена с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [20], в том числе в полногеномных исследованиях [16].

В GWAS-исследовании G. Thorleifsson и соавт. [14], проведенном в популяции Исландии и Швеции на выборке из 564 пациентов с глаукомой (274 боль-

ных ПЭГ и 290 пациентов с ПОУГ) и 14 672 человек контрольной группы, установлено рискованное значение аллеля Т rs2165241 гена *LOXL1* как для ПЭГ (OR=3,62; $p=1,00 \cdot 10^{-27}$), так и для глаукомы в целом (OR=1,96, $p=1,30 \cdot 10^{-16}$). Следует отметить, что рискованный для глаукомы аллель Т rs2165241 *LOXL1* достаточно широко распространен среди индивидумов, не имеющих этого заболевания (по данным работы [14], его частота составила 0,473 и 0,535 в контрольных группах из Исландии и Швеции соответственно), тогда как среди больных ПЭГ данный генетический вариант встречается с максимальной частотой (0,753 и 0,813 в популяциях Исландии и Швеции соответственно [14]). Более высокая распространенность аллеля Т rs2165241 гена *LOXL1* у пациентов с ПОУГ (78,0%) в сравнении с контрольной группой (68,5%) была выявлена и в работе V. Zanop-Moreno и соавт. [20] в испанской популяции. В данной работе на выборке из 232 больных ПОУГ и 241 человека контрольной группы установлено, что аллель Т и генотип ТТ rs2165241 гена *LOXL1* являются факторами риска развития ПОУГ в средиземноморской популяции (OR=1,44 и OR=2,07 соответственно). В 2019 г. в полногеномном исследовании K. Zagajewska и соавт. [19], выполненном в другой европейской популяции — польской, показана значимая роль полиморфизма rs2165241 гена *LOXL1* в

Таблица 1. Данные литературы об ассоциациях полиморфных локусов гена *LOXL1* (15q24.1), включенных в исследование, с глаукомой, ПЭГ/ПЭС (результаты полногеномных исследований, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)

Table 1. Literature data on associations of the polymorphic loci of the gene *LOXL1* (15q24.1) included in this study with glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma/syndrome (results of genome-wide studies, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)

Локус	Фенотип	Показатель ассоциации (уровень значимости) (ассоциированный аллель)	Источник
rs2165241	Глаукома	OR=1,96 ($p=1,30 \cdot 10^{-16}$) (Т)	[14]
	ПЭГ	OR=3,62 ($p=1,0 \cdot 10^{-27}$) (Т)	[14]
	ПЭС	OR=0,24 ($p=2,77 \cdot 10^{-10}$) (С)	[19]
rs4886776	ПЭС (Япония)	OR=9,87 ($p=2,13 \cdot 10^{-217}$) (А)	[18]
	ПЭС (не Япония)	OR=0,49 ($p=2,35 \cdot 10^{-31}$) (А)	[18]
rs893818	ПЭГ	OR=20,94 ($p=3 \cdot 10^{-84}$) (Т)	[15]

Примечание. ПЭГ — псевдоэксфолиативная глаукома, ПЭС — псевдоэксфолиативный синдром, OR — отношение шансов.

формировании ПЭС без глаукомы (выборка составила 103 больных ПЭС без глаукомы и 106 индивидумов контрольной группы): аллель С является протективным фактором развития ПЭС без глаукомы (OR=0,24), тогда как референсный для него аллель Т существенно повышает риск развития заболевания (OR=4,2; $p=2,77 \cdot 10^{-10}$). Генотип ТТ, являющийся рискованным для ПЭС без глаукомы, в польской популяции (OR=6,93, $p=1,04 \cdot 10^{-10}$) был зарегистрирован у подавляющего большинства больных (67,0%) и значительно реже встречался в контрольной группе (22,6%) [19]. Обращает на себя внимание тот факт, что полиморфные варианты локуса rs2165241 гена *LOXL1* имеют разнонаправленный характер ассоциаций с развитием заболевания в популяциях разного этнического состава. Так, если в европейских популяциях фактором риска развития глаукомы в целом, ПЭГ, ПЭС без глаукомы является аллель Т rs2165241 [14, 19], то в азиатских популяциях, наоборот, фактором риска формирования ПЭС служит аллель С rs2165241 [21, 22]. Также следует отметить, что в европейских популяциях, как правило, частым аллелем является аллель Т rs2165241, тогда как в азиатских — аллель С rs2165241 [19–21]. Следует отметить, что значительные различия в частотах аллелей между европейскими и азиатскими популяциями наблюдаются и по другим полиморфным локусам гена *LOXL1* (табл. 2, приведены данные проекта «1000 геномов»). Аналогичные данные о разнонаправленности ассоциаций с ПЭС, но уже другого локуса гена *LOXL1* — rs4886776, в популяциях разного этнического состава получены и в полногеномном исследовании T. Aung и соавт. [18]: аллель А полиморфизма rs4886776 *LOXL1* повышает риск развития заболевания в японской популяции (OR=9,87; $p=2,35 \cdot 10^{-217}$) и, что стало, как указывают авторы в своей работе, «сюрпризом» для них, служит протективным факто-

ром для ПЭС в неазиатских популяциях, в том числе и европеоидных (OR=0,49; $p=2,35 \cdot 10^{-317}$).

Следует отметить, что, как правило, полиморфные локусы, ассоциированные с глаукомой, располагаются в интронных областях гена *LOXL1* (не влияют на последовательность аминокислот в кодируемом им белке и его активность), и поэтому биологические механизмы, лежащие в основе ассоциаций полиморфизма гена *LOXL1* с глаукомой, остаются в значительной степени неизвестными.

Цель работы — изучение *in silico* функционального значения полиморфных локусов гена *LOXL1*, ассоциированных с глаукомой, по данным полногеномных исследований.

Материал и методы

На первом этапе работы с использованием каталога полногеномных исследований National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov/gwastudies/>) были отобраны для исследования три полиморфных локуса гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776, rs893818), ассоциированных с глаукомой, ПЭГ, ПЭС без глаукомы, по данным GWAS [14, 15, 18, 19] (см. табл. 1). Информация об уровне патогенности рассматриваемых полиморфизмов в базе данных Clinvar Национального Центра биотехнологической информации Национальной медицинской библиотеки США (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) имеется только для локуса rs2165241, который, согласно материалам этого информационного ресурса, имеет рискованное значение для развития псевдоэксфолиативного синдрома. Далее с использованием современных мировых баз данных по функциональной геномике проведена оценка функционального значения этих полиморфных локусов. Нами оценивалась связь изучаемых полиморфных локусов с несинонимиче-

Таблица 2. Данные о функциональном значении (эпигенетические эффекты) GWAS-значимого для глаукомы полиморфизма гена *LOXL1* (15q24.1) (получены с использованием биоинформатического ресурса HaploReg (v4.1); <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>)

Table 2. Data on functional role (epigenetic effects) of the polymorphism of the *LOXL1* gene (15q24.1) GWAS-significant for glaucoma (obtained with the bioinformatics tool HaploReg (v4.1); <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>)

Поли-морфизм	Позиция (hg38)	Ref	Alt	Частота альтернативного аллеля (alt) в различных этно-территориальных группах (данные проекта 1000 геномов)				Promoter histone marks*	Enhancer histone marks*	DNase*	Motifs	GRASP QTL	Selected eQTL	dbSNP func annot
				Африка	Америка	Азия	Европа							
rs2165241	73929861	T	C	0,77	0,54	0,90	0,54	8	20	2	Arid5a, Foxa, Foxj2	4	2	intronic
rs4886776	73932655	G	A	0,12	0,26	0,51	0,33		12	5	GR, Hand1		2	intronic
rs893818	73936854	G	A	0,16	0,27	0,51	0,33		24	3			3	intronic

Примечание. ref — референсный аллель; alt — альтернативный аллель; Promoter histone marks — расположение полиморфизма в регионе промотора, Enhancer histone marks — расположение полиморфизма в регионе энхансера, DNase — расположение полиморфизма в регионе гиперчувствительности к DNКазе-1; * — приведено количество органов и/или тканей, в которых данный полиморфизм проявляет эпигенетические эффекты; Motifs — расположение полиморфизма в регионе регуляторного мотива ДНК; GRASP QTL и Selected eQTL — данные о связи полиморфизма с экспрессией генов (указано количество значимых ассоциаций); dbSNP func annot — расположение полиморфизма в функциональном участке гена *LOXL1*.

скими заменами, их эпигенетические эффекты, ассоциации с экспрессией генов (eQTL) и альтернативным сплайсингом транскриптов генов (sQTL) [23, 24]. Для оценки функциональных эффектов полиморфизмов были использованы следующие базы данных: SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) [25] и PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>) [26] (выявление миссенс-мутаций и оценка их предиктивного потенциала), HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>) [27] (изучение эпигенетических эффектов — рассматривалась модель Core 25-state model using 12 imputed marks), GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) [28] (связь SNPs с экспрессией генов и альтернативным сплайсингом транскриптов генов в различных органах и тканях). Следует отметить, что база данных свободного доступа GTExportal содержит материалы анализа транскрипции и альтернативного сплайсинга генов, полученные международным консорциумом в рамках проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) [28] (приведены результаты анализа РНК сиквенсов из 49 различных органов и тканей, полученных от 838 индивидуумов; dbGaP Accession phs000424.v8.p2). Анализ ассоциации аллельных вариантов рассматриваемых полиморфных локусов с изменением аффинности мотивов ДНК к факторам транскрипции, оценка их связи с уровнем транскрипции генов и альтернативным сплайсингом транскриптов генов проводилась по методикам, представленным в ранее опубликованных работах [29–32]. Для установления связи полиморфизма гена *LOXL1* (референсного и альтернативного аллелей каждого изучаемого локуса) с экспрессией и альтернативным сплайсингом различных генов нами использовался представленный в онлайн-программе GTExportal показатель (коэффициент) линейной регрессии (β). Положительное значение этого коэффициента ($\beta > 0$) указывает на связь конкретного аллеля (альтернативного генетического варианта) с повышенной экспрессией/альтернативным сплайсингом данного гена, тогда как отрицательное значение коэффициента линейной регрессии ($\beta < 0$) свидетельствует о снижении уровня транскрипции/альтернативного сплайсинга гена при наличии у индивидуума альтернативного аллеля. В настоящем исследовании использовались данные об ассоциациях полиморфизма гена *LOXL1* с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов при уровне статистической значимости $p < 8 \cdot 10^{-5}$ и с учетом поправки на ложноположительные результаты $p_{FDR} \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Несинонимичные замены (nsSNP). Из трех рассматриваемых полиморфных локусов гена *LOXL1* несинонимичных SNP выявлено не было. Установлено, что с локусами rs4886776 и rs893818 гена *LOXL1* находится в сильном сцеплении полиморфизм rs1048661

($r^2=0,99$ и $r^2=0,98$ соответственно), который детерминирует замену аминокислоты Arg141Leu в полипептиде LOXL1. По базам данных PolyPhen-2, аминокислотная замена (prediction of functional effects of human nsSNPs) имеет предикторный класс «POSSIBLY DAMAGING» (PolyPhen-2 score — 0,914, чувствительность — 0,81, специфичность — 0,94), а в соответствии с базой данных SIFT (Sorting Tolerant From Intolerant) предикторный потенциал этой несинонимической замены оценивается как «DELETTERIOUS» (SIFT Score — 0,041, SIFT MEDIAN — 2,95).

Регуляторные эффекты (regSNP). Анализ эпигенетических эффектов трех полиморфных локусов гена *LOXL1* показал, что наиболее выраженные регуляторные эффекты проявляют полиморфные локусы rs2165241 и rs893818 гена *LOXL1* (см. табл. 2). Полиморфизм rs2165241 расположен в регионе гистонов, маркирующих промоторы в 8 тканях и энхансеры в 20 тканях, области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в двух тканях и регионе трех регуляторных мотивов ДНК (Arid5a, Foxa, Foxj2). Полиморфный локус rs893818 локализуется в эволюционно консервативном регионе, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в трех органах и регионе гистонов, маркирующих энхансеры в 24 тканях.

Согласно базе данных HaploReg (v4.1), аллель C rs2165241 снижает аффинность к факторам транскрипции Arid5a [различия между LOD scores аллелей C (alt) и T (ref) составляют -6,1], Foxa [различия между LOD scores аллелей C (alt) и T (ref) составляют -11,9] и Foxj2 [различия между LOD scores аллелей C (alt) и T (ref) составляют -2,0]. Наряду с этим аллель A rs4886776 повышает аффинность к транскрипционным факторам GR [различия между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляют 1,8] и Hand1 [различия между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляют 11,9].

Влияние на транскрипцию генов (eQTL данные). Данные проекта Genotype-Tissue Expression свидетельствуют о значимом влиянии ($p < 8 \cdot 10^{-5}$; $p_{FDR} \leq 0,05$) на уровень транскрипции трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*) изученных полиморфизмов гена *LOXL1*. Установлено, что аллель C rs2165241 ассоциирован с повышенной экспрессией гена *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов ($\beta=0,21$; $p=2,30 \cdot 10^{-14}$; $p_{FDR} \leq 0,05$), периферической крови ($\beta=0,18$; $p=6,50 \cdot 10^{-6}$; $p_{FDR} \leq 0,05$), надпочечниках ($\beta=0,39$; $p=7,70 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} \leq 0,05$), кровеносных сосудах (аорте; $\beta=0,14$; $p=3,70 \cdot 10^{-5}$; $p_{FDR} \leq 0,05$), генов *LOXL1* и *LOXL1-AS1* в гипофизе ($\beta=0,37$; $p=1,30 \cdot 10^{-10}$; $p_{FDR} \leq 0,05$ и $\beta=0,43$; $p=2,50 \cdot 10^{-9}$; $p_{FDR} \leq 0,05$ соответственно). Аллель A rs4886776 также связан с повышенной экспрессией гена *LOXL1-AS1* в периферической крови ($\beta=0,21$; $p=7,40 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} \leq 0,05$), щитовидной железе ($\beta=0,17$; $p=3,50 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} \leq 0,05$), жировой ткани ($\beta=0,14$; $p=1,40 \cdot 10^{-4}$; $p_{FDR} \leq 0,05$), но при этом он ассоциирован с низкой транскрипцией гена *LOXL1* в культуре клеток фибробластов ($\beta= -0,22$;

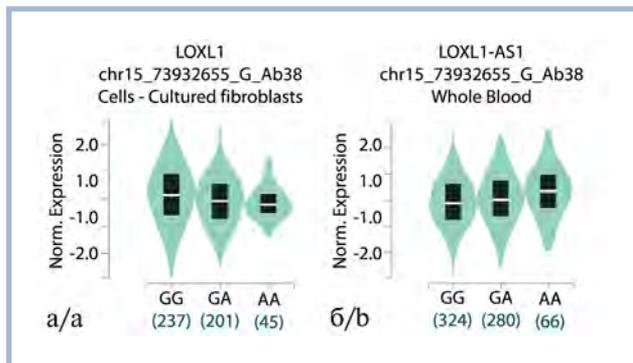


Рис. 1. Связь уровня транскрипции гена *LOXL1* в культуре клеток фибробластов (а) и гена *LOXL1-AS1* в периферической крови (б) с полиморфным локусом rs4886776 (<http://www.gtexportal.org/>)

Fig. 1. Association of the level of transcription of the *LOXL1* gene in the culture of fibroblasts (a) and the *LOXL1-AS1* gene in peripheral blood (b) with the rs4886776 polymorphic locus (<http://www.gtexportal.org/>).

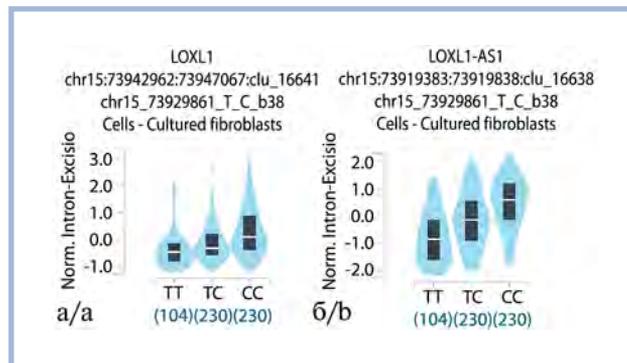


Рис. 2. Связь полиморфного локуса rs2165241 с альтернативным сплайсингом генов *LOXL1* (а) и *LOXL1-AS1* (б) в культуре клеток фибробластов (<http://www.gtexportal.org/>).

Fig. 2. Association of the rs2165241 polymorphic locus with alternative splicing of the *LOXL1* (a) and *LOXL1-AS1* (b) genes in fibroblast cell culture (<http://www.gtexportal.org/>).

$p=4,10 \cdot 10^{-13}$; $p_{FDR} \leq 0,05$) и кровеносных сосудах (аорта, артерии; $\beta = -0,13 - -0,15$, $p \leq 3,50 \cdot 10^{-8}$, $p_{FDR} \leq 0,05$; **рис. 1**). Аналогично аллель А rs893818 ассоциирован с повышенной экспрессией гена *LOXL1-AS1* в периферической крови ($\beta = 0,21$; $p = 5,60 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} \leq 0,05$), щитовидной железе ($\beta = 0,17$; $p = 2,70 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} \leq 0,05$), жировой ткани ($\beta = 0,13$; $p = 2,70 \cdot 10^{-4}$; $p_{FDR} \leq 0,05$) и низкой транскрипцией гена *LOXL1* в культуре клеток фибробластов ($\beta = -0,22$; $p = 4,00 \cdot 10^{-13}$; $p_{FDR} \leq 0,05$) и кровеносных сосудах (аорта, артерии; $\beta = -0,13 - -0,15$; $p \leq 3,20 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} \leq 0,05$; **см. рис. 1**).

Ассоциации с альтернативным сплайсингом транскриптов генов (sQTL данные). Установлена связь рассматриваемых нами полиморфных локусов гена *LOXL1* с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*) во многих культурах клеток, тканях и органах, в том числе вовлеченных в механизмы развития глаукомы ($p < 8 \cdot 10^{-5}$; $p_{FDR} \leq 0,05$). При этом аллель С rs2165241 ассоциирован с более высоким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов ($\beta = 0,60$; $p = 3,70 \cdot 10^{-19}$; $p_{FDR} \leq 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_16638), гипофизе ($\beta = 0,49$; $p = 4,90 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} \leq 0,05$; ID интрона — 73919383:73919838:clu_19772), кровеносных сосудах (аорта и коронарные артерии; $\beta = 0,57$; $p = 2,20 \cdot 10^{-16}$; $p_{FDR} \leq 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_18550 и $\beta = 0,48$; $p = 1,80 \cdot 10^{-6}$; $p_{FDR} \leq 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_17318 соответственно), щитовидной железе ($\beta = 0,33$; $p = 2,00 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} \leq 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_22134), гена *LOXL1* в культуре клеток фибробластов ($\beta = 0,42$; $p = 2,00 \cdot 10^{-21}$; $p_{FDR} \leq 0,05$; ID интрона — 73942962:73947067:clu_16641) и других органах и тканях (**рис. 2**).

Аллели А rs4886776 и rs893818 также связаны с повышенным уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов ($\beta = 0,40$; $p = 3,30 \cdot 10^{-9}$; $p_{FDR} \leq 0,05$;

ID интрона — 73919383:73919838:clu_16638 и $\beta = 0,45$; $p = 1,20 \cdot 10^{-9}$; $p_{FDR} \leq 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_16638 соответственно; **рис. 3**), кровеносных сосудах (аорта; $\beta = 0,43$; $p = 2,10 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} \leq 0,05$; ID интрона — 73919383:73919838:clu_18550 и $\beta = 0,42$; $p = 2,80 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} \leq 0,05$; ID интрона — 73919383:73919838:clu_18550 соответственно), гена *LOXL1* в различных органах и тканях (**см. рис. 3**).

Итак, согласно нашим данным, полиморфные локусы rs2165241, rs4886776, rs893818 гена *LOXL1* имеют значимый регуляторный потенциал, а также важное eQTL и sQTL-значение. Следует отметить, что три изученных нами полиморфизма гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776, rs893818) находятся на расстоянии 6 kb друг от друга, сцеплены между собой ($r^2 > 0,40$; $D' = 0,99$), и вследствие этого их функциональные эффекты могут «перекрываться». Сильно сцепленный с ними полиморфизм rs1048661 обуславливает аминокислотную замену Arg141Leu в полипептиде *LOXL1* с предикторным потенциалом «POSSIBLY DAMAGING» (по базе PolyPhen-2) и «DELETERIOUS» (по базе SIFT). Установлено, что исследуемые полиморфные локусы находятся в эволюционно консервативных регионах. Они локализованы в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 более чем в 20 различных органах и тканях, области взаимодействия с разными регуляторными белками и регионами большого количества регуляторных мотивов ДНК, ассоциированы с экспрессией и альтернативным сплайсингом трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*). Важно подчеркнуть, что свои функциональные эффекты (эпигенетические, eQTL, sQTL) эти локусы проявляют в патогенетически значимых для формирования глаукомы культурах клеток, органах и тканях, таких как эндокринные железы (щитовидная железа, надпочечники) и жировая ткань, кровеносные сосуды, периферическая кровь, фибробласты и др.

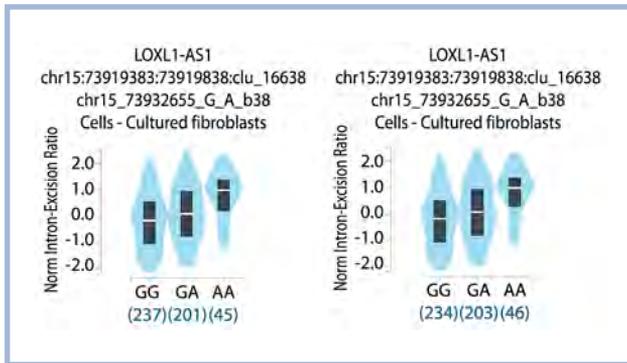


Рис. 3. Ассоциации полиморфных локусов rs4886776 (а) и rs893818 (б) с альтернативным сплайсингом гена *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов (<http://www.gtexportal.org/>).
Fig. 3. Associations of the polymorphic loci rs4886776 (a) and rs893818 (b) with alternative splicing of the *LOXL1-AS1* gene in fibroblast cell culture (<http://www.gtexportal.org/>).

Следует отметить, что, согласно результатам настоящего исследования, аллель С rs2165241 гена *LOXL1* (данные литературы указывают на протективное значение этого аллеля для развития глаукомы, ПЭГ и ПЭС без глаукомы в европейских популяциях [14, 19]) снижает аффинность к трем факторам транскрипции (*Arid5a*, *Foxa*, *Foxj2*), связан с более высоким уровнем экспрессии и альтернативного сплайсинга транскрипта генов *LOXL1* и *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов и в большинстве других ПОУГ-значимых органов и тканей (периферическая кровь, кровеносные сосуды, гипофиз и др.). Результаты нашего исследования *in silico* свидетельствуют, что аллель А rs4886776 гена *LOXL1* (по данным ранее проведенных полногеномных работ, являющийся фактором риска развития ПЭС в японской популяции и протективным фактором развития ПЭС у неапонского населения [18]), повышает аффинность к двум транскрипционным факторам (*GR* и *Hand1*), детерминирует высокий уровень альтернативного сплайсинга транскрипта генов *LOXL1* и *LOXL1-AS1* и оказывает разнонаправленное влияние на уровень экспрессии генов *LOXL1-AS1* (повышает) и *LOXL1* (снижает). Аналогично в соответствии с полученными нами результатами аллель А rs893818 (данные литературы свидетельствуют о протективной роли этого аллеля при развитии ПЭГ в японской популяции [15]) связан с повышенным уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта генов *LOXL1* и *LOXL1-AS1* и оказывает разнонаправленное влияние на уровень транскрипции генов *LOXL1-AS1* (повышает) и *LOXL1* (снижает). Следует отметить, что установленные нами *in silico* значительные эпигенетические, eQTL и sQTL-эффекты полиморфных локусов rs2165241, rs4886776, rs893818 гена *LOXL1* могут являться медико-биологической основой их ассоциаций с глаукомой.

Мы обнаружили связь рассматриваемых полиморфизмов гена *LOXL1* с экспрессией гена *LOXL1-AS1* в органах и тканях, характеризующихся

выраженными гормон-продуцирующими функциями (щитовидная железа, надпочечники, жировая ткань). Полученные нами *in silico* результаты, указывающие на вовлеченность в патофизиологию глаукомы биологических механизмов, опосредованных органами и тканями эндокринной системы, согласуются с имеющимися данными литературы: ассоциация одного из полиморфизмов гена *LOXL1* (rs1048661) с транскрипционной активностью этого гена в жировой ткани была продемонстрирована G. Thorleifsson и соавт. [14] в ранее проведенном полногеномном исследовании глаукомы среди населения Исландии и Швеции. Общеизвестна значимая роль органов эндокринной системы в регуляции всех процессов жизнедеятельности организма, в том числе метаболических процессов (обмен углеводов, липидов и др.), играющих ключевую роль в патофизиологии глаукомы [2]. Наличие выраженных метаболических расстройств (например, таких как сахарный диабет, атеросклеротическое поражение сосудов и др.) является значимым фактором риска развития глаукомы [1, 2]. В полногеномном исследовании Y. Shiga и соавт. [33] в результате анализа GWAS данных из японского биобанка и расчета на их основе генетических корреляций установлены значимые генетические связи между сахарным диабетом 2-го типа и ПОУГ ($r^2=0,27\pm 0,07$; $p_{FDR}=0,001$). При использовании метода менделевской рандомизации, позволяющего устанавливать причинно-следственные связи, в работе L. Shen и соавт. [34] при анализе генетических данных (учитывалось распределение 39 различных полиморфизмов, характеризующих генетические факторы сахарного диабета 2-го типа и связанных с ним фенотипов — ожирения, функции β -клеток, регуляции инсулина и других метаболических процессов) многочисленной когорты взрослых индивидуумов (выборка для исследования включала 69 685 человек, среди которых с ПОУГ было 3554) показано, что не только клинически выраженный сахарный диабет 2-го типа, но даже наличие дисрегуляции функции β -клеток (без манифестации сахарного диабета) существенно увеличивают риск развития ПОУГ (OR=2,53 и OR=5,26 соответственно). Основываясь на полученных результатах, авторы полагают, что метаболическая дисрегуляция (до постановки клинического диагноза эндокринного заболевания) может увеличивать риск развития ПОУГ.

Следует отметить, что одним из ключевых звеньев патофизиологии метаболических расстройств в организме является формирование окислительного стресса, развитие которого в различных структурах глаза (эндоплазматический ретикулум разных типов клеток и др.), согласно современным представлениям, играет важную роль в патогенезе глаукомы [35]. Считается, что воздействие свободных радикалов и других «компонентов» окислительного стресса может обуславливать развитие глаукомной оптиконейропатии [2]. В экспериментальной работе M.A. Hauser и соавт. [36] показано,

что экспрессия гена *LOXLI-ASI* значительно изменяется в ответ на окислительный стресс в эпителиальных клетках хрусталика человека и в ответ на циклический механический стресс в эндотелиальных клетках шлемова канала у человека. Полученные в этом исследовании данные свидетельствуют о важной функциональной роли lncRNA *LOXLI-ASI* в клеточном стрессовом ответе, и авторы работы предполагают, что дисрегуляция ее экспрессии, которая может зависеть от полиморфных генетических вариантов, являющихся eQTL-значимыми для этого гена, играет ключевую роль в патогенезе ПЭС.

Согласно полученным нами *in silico* данным GWAS, значимые для глаукомы полиморфизмы гена *LOXLI* связаны с уровнем экспрессии и альтернативного сплайсинга генов *LOXLI*, *LOXLI-ASI* в кровеносных сосудах (аорта, артерии). Эти результаты согласуются с данными литературы по патофизиологии глаукомы [1, 2]. Сосудистая концепция развития заболевания занимает одно из центральных мест среди теорий возникновения ПОУГ [2]. Считается, что изменения сосудистого тонуса и дисфункция эндотелия сосудов могут приводить к нарушению гемодинамики глаза и вследствие этого предрасполагать к возникновению деструктивных изменений в структурах глаза, включая в первую очередь гибель аксонов ганглиозных клеток сетчатки [2]. Заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия и др.) являются известным фактором риска развития глаукомы [1]. Следует отметить имеющиеся в литературе данные о положительной генетической корреляции между ПОУГ и такими осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда ($r^2=0,20$; $p=0,02$) и ишемический инсульт ($r^2=0,27$; $p=0,04$) [33].

В нашей работе с использованием *in silico* инструментария показана ассоциация рассматриваемых полиморфных вариантов гена *LOXLI* с транскрипцией и альтернативным сплайсингом генов *LOXLI*, *LOXLI-ASI* в фибробластах. Фибробласты — это основной компонент соединительной ткани организма, обеспечивающий синтез коллагеновых и эластиновых волокон, протеогликанов и других элементов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, роль которых в патофизиологии глаукомы в настоящее время не вызывает сомнений [37]. Содержание коллагена, архитектура его волокон, плотность их упаковки непосредственно определяют морфофункциональные (биомеханические) характеристики склеры и ее производного — решетчатой пластинки, играющей важную роль в развитии глаукомного процесса [2, 37]. В процессе формирования глаукомы снижается эластичность и возрастает жесткость решетчатой пластинки склеры, возникает ее деформация, приводящая к повреждению аксонов ганглиозных клеток сетчатки [2]. Вместе с тем вследствие нарушения структуры эластических волокон и появления микро-

фибрилярных отложений ухудшаются фильтрация и отток водянистой влаги через трабекулярную диафрагму, что также способствует развитию глаукомного процесса [2].

Одним из биологических механизмов, лежащих в основе ассоциаций GWAS-значимых полиморфных локусов rs2165241, rs4886776, rs893818 гена *LOXLI* с глаукомой, могут являться фенотипические эффекты сильно сцепленного с ними несинонимичного полиморфизма rs1048661, который приводит к замене аминокислоты Arg141Leu в полипептиде *LOXLI*. В работе U. Schlötzer-Schrehardt и соавт. [38] изучен материал различных тканей глаза — радужной оболочки, хрусталика, цилиарного тела — от 25 пациентов с ПЭС/ПЭГ и 25 индивидуумов из группы контроля, установлено уменьшение уровня экспрессии гена *LOXLI* в тканях глаза на 20% на каждый рискованный аллель полиморфизма rs1048661. Исследования в разных популяциях показали значимые ассоциации rs1048661 гена *LOXLI* с развитием ПЭС/ПЭГ [21, 39, 40] и ПОУГ [41]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в этнически разных популяциях рискованное значение для ПЭС/ПЭГ имеют различные генетические варианты rs1048661 *LOXLI*: 141Arg — в европейских и южноафриканских популяциях, 141Leu — в восточноазиатских. В соответствии с этим, как отмечается в работе J.L. Wiggs и соавт. [42], полиморфизм rs1048661 гена *LOXLI* и детерминируемая им аминокислотная замена Arg141Leu в полипептиде *LOXLI* не являются причиной развития заболевания, а лишь, по-видимому, маркируют вовлеченность других, сильно сцепленных с ними полиморфных локусов, имеющих существенное влияние на экспрессию различных генов (например, *LOXLI-ASI*) и активность белков, значимых для развития глаукомы.

В работе F. Pasutto и соавт. [22] установлены «рисковые» и «нерисковые» для развития ПЭС 14-локусные гаплотипы гена *LOXLI* (в их состав входили и изучаемые нами rs2165241 и rs4886776) в итальянской и немецкой популяциях, показаны существенно более высокая частота «рискового» гаплотипа (64,7%) и значительно низкая встречаемость «нерискового» гаплотипа (5,8%) в тканях глаза у больных с ПЭС в сравнении с контрольной группой (21,2 и 27,6% соответственно). Также в этой работе установлено, что уровень экспрессии *LOXLI* во всех изученных тканях глаза (радужная оболочка, цилиарное тело, решетчатая пластинка) у индивидуумов с «рисковым» гаплотипом значительно (на 40—50%) снижен в сравнении с индивидуумами с «нерисковым» генотипом. Следует отметить, что в данной работе не выявлено ассоциаций между гаплотипами и уровнем тканевой экспрессии *LOXLI-ASI* [22].

Согласно материалам базы данных GeneCards: The Human Gene Database (<https://www.genecards.org/>), ген *LOXLI* (лизооксидаза пободная 1) кодирует белковый продукт, который необходим для образова-

ния и метаболизма эластических волокон и основных компонентов фибриллярных агрегатов. Он является ключевым в метаболизме внеклеточного матрикса и имеет важное значение на начальных стадиях аномального фиброгенеза в тканях. Повышение экспрессии гена *LOXL1* и соответственно увеличение продукции компонентов эластических волокон способствуют образованию аномально сшитых агрегатов в путях оттока внутриглазной жидкости, что приводит к нарушению ее оттока из глаза и повышению уровня внутриглазного давления [43]. Нарушение экспрессии гена *LOXL1* в различных тканях глаза (радужная оболочка, хрусталик, цилиарное тело) у пациентов с ПЭС/ПЭГ по сравнению с контрольной группой (повышение на ранних стадиях развития заболевания и снижение на ее поздних стадиях) установлено в работе U. Schlötzer-Schrehardt и соавт. [38].

Ген *LOXL1-AS1* определяет образование длинной некодирующей РНК (lncRNA), информация о которой записана на противоположной цепи, кодирующей ген *LOXL1* [36]. Данные литературы, посвященной lncRNA, свидетельствуют о том, что эти длинные некодирующие РНК имеют множественные биологические эффекты, играющие ключевую роль на различных этапах организации и реализации потока наследственной информации в организме. Они влияют на процессы метилирования ДНК и ремоделирования хроматина. Различные модификации гистонов опосредуют взаимодействие факторов транскрипции с регионами энхансеров, которые вовлечены в пост-транскрипционную регуляцию [44, 45].

Заключение

В работе установлено важное функциональное значение GWAS-значимых для глаукомы полиморфных локусов rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена *LOXL1*. Они демонстрируют существенные эпигенетические эффекты (влияют на аффинность к пяти факторам транскрипции, расположены в регионе промоторов и энхансеров, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1), ассоциированы с экспрессией и альтернативным сплайсингом трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*) в патогенетически значимых для формирования глаукомы культурах клеток, органах и тканях, сильно сцеплены с полиморфизмом rs1048661, который обуславливает замену аминокислоты Arg141Leu в полипептиде *LOXL1*. Эти медико-биологические эффекты данных полиморфных локусов могут лежать в основе их ассоциации с глаукомой. Полученные в работе результаты расширяют имеющиеся к настоящему времени представления о патогенетических механизмах формирования глаукомы.

Участие авторов:

Концепция и дизайн: Н.Е., М.Ч., И.П.

Сбор и обработка материала: Н.Е., М.Ч., И.П.

Написание текста: Н.Е., М.Ч.

Редактирование: М.Ч., Н.Е.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Егоров Е.А. *Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей*. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
Egorov EA. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchih vrachej* [National Guidelines for Glaucoma: For Medical Practitioners]. Egorov Eds E.A., Astahov Yu.S., Eriчев V.P. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).
- Елисева Н.В., Чурносоев М.И. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3):79-86.
Eliseeva NV, Churnosov MI. Etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(3):79-86 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma202013603179>
- 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(11):2081-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
- Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *Exper Eye Res*. 2011; 93:331-339.
- Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Иванов В.П., Куроедов А.В. Генетика псевдоэкзофоллиативного синдрома и псевдоэкзофоллиативной глаукомы: роль полиморфизмов гена *LOXL1*. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2012;(3):53-56.
Brezhnev AYU, Baranov VI, Ivanov VP, Kuroedov AV. Genetics of pseudoexfoliative syndrome and pseudoexfoliative glaucoma: the role of *LOXL1* gene polymorphisms. *Glaukoma*. 2012;(3):53-56. (In Russ.).
- Aboobakar IF, Allingham RR. Genetics of exfoliation syndrome and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(4):43-56. <https://doi.org/10.1097/HIO.0000000000000042>
- Тикунова Е.В., Чурносоев М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130(5):96-99.
Tikunova EV, Churnosov MI. Genetic studies in primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(5):96-99. (In Russ.).
- Кириленко М.Ю., Тикунова Е.В., Сиротина С.С., Полоников А.В., Бушуева О.Ю., Чурносоев М.И. Изучение ассоциаций генетических полиморфизмов факторов роста с развитием первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(3):9-15.
Kirilenko MYu, Tikunova EB, Sirotnina SS, Polonikov AV, Bushueva OYu, Churnosov MI. Study of associations of genetic polymorphisms of growth factors with the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(3):9-15. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/oftalma201713339-15>
- 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;10(10):1490-1494.
- Sakurada Y, Mabuchi F. Genetic Risk Factors for Glaucoma and Exfoliation Syndrome Identified by Genome-wide Association Studies. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(7):933-941. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170718142406>
- Свинарева Д.И. 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.
Svinareva DI. The contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men. *Nauchnyye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):63-77. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6>

12. Eliseeva N, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornyk V, Churnosov M. The LOXL1 gene polymorphisms candidate for exfoliation glaucoma are also associated with a risk for primary open-angle glaucoma in a Caucasian population of central Russia. *Mol Vis*. 2021;27:262-269. eCollection 2021.
13. Starikova D, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornyk V, Churnosov M. Novel data about association of the functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene with exfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia [published online ahead of print, 2020 Oct 23]. *Ophthalmic Res*. 2020;10.1159/000512507. <https://doi.org/10.1159/000512507>
14. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317:1397-1400.
15. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, et al. Novel common variants and susceptible haplotype for exfoliation glaucoma specific to Asian population. *Sci Rep*. 2014;4:5340. <https://doi.org/10.1038/srep05340>
16. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018;27(8):1486-1496. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
17. Елисеева Н.В., Чурносов М.И. Полногеномные исследования первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):129-135. Eliseeva NV, Churnosov MI. Genome-wide studies of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5):129-135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051129>
18. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, et al. A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome [published correction appears in *Nat Genet*. 2015;47(6):689]. *Nat Genet*. 2015;47(4):387-392. <https://doi.org/10.1038/ng.3226>
19. 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;168:138-148. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.12.006>
20. 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;43(1):26-30. <https://doi.org/10.1111/ceo.12367>
21. Chen L, Jia L, Wang N, et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese population. *Mol Vis*. 2009;15:2349-2357.
22. 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;8:15466. <https://doi.org/10.1038/ncomms15466>
23. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;(686):228-236.
24. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(5):943-956. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
25. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc*. 2009;4(7):1073-1081.
26. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nature Methods*. 2010;7(4):248-249. <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>
27. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):877-881.
28. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
29. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>
30. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;(2):98-104. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(2):98-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>
31. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>
32. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma. *Front Genet*. 2021;11:512940. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>
33. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018;27(8):1486-1496. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
34. Shen L, Walter S, Melles RB, Glymour MM, Jorgenson E. Diabetes Pathology and Risk of Primary Open-Angle Glaucoma: Evaluating Causal Mechanisms by Using Genetic Information. *Am J Epidemiol*. 2016;183(2):147-155. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv204>
35. Rozpedek-Kamińska W, Wojtczak R, Szaflik JP, Szaflik J, Majsterek I. The Genetic and Endoplasmic Reticulum-Mediated Molecular Mechanisms of Primary Open-Angle Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4171. <https://doi.org/10.3390/ijms21114171>
36. Hauser MA, Aboobakar IF, 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;24(22):6552-6563. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv347>
37. Свинаярева Д.И., Чурносов М.И. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):146-150. Svinareva DI, Churnosov MI. The role of metalloproteinases in the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(4):146-150. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041146>
38. Schlötzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. *Am J Pathol*. 2008;173(6):1724-1735. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080535>
39. Panoutsopoulos AA, Gartaganis VS, Giannakopoulos MP, Goumas PD, Anastassiou ED, Gartaganis SP. Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms in a southwestern Greek cataract population with pseudoexfoliation syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:161-166. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S90789>
40. Yaz Y, Yıldırım N, Aydın Yaz Y, Çilingir O, Yüksel Z, Mutlu F. Three Single Nucleotide Polymorphisms of LOXL1 in a Turkish Population with Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(5):215-220. <https://doi.org/10.4274/tjo.83797>
41. Wu M, Zhu XY, Ye J. Associations of polymorphisms of LOXL1 gene with primary open-angle glaucoma: a meta-analysis based on 5,293 subjects. *Mol Vis*. 2015;21:165-172.
42. Wiggs JL, Pasquale LR. Expression and regulation of LOXL1 and elastin-related genes in eyes with exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2014;23(8 suppl 1):62-63. <https://doi.org/10.1097/IJG.000000000000124>
43. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M. The role of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) in exfoliation syndrome and glaucoma. *Exp Eye Res*. 2019;189:107818. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107818>
44. Sun M, Kraus WL. From Discovery to Function: The Expanding Roles of Long NonCoding RNAs in Physiology and Disease. *Endocr Rev*. 2015;36:25-64.
45. Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:2491-2509.

Поступила 24.02.2021

Received 24.02.2021

Принята к печати 29.04.2021

Accepted 29.04.2021