

*В. А. ШИМАНОВИЧ¹, И. Г. ГУДИЕВСКАЯ², Н. И. РЯБОКОНЬ¹,
А. А. ЯЦКИВ¹, О. В. ТЕРЕШЕНКО², А. А. ДАЛИДОВИЧ²,
Л. Н. МАРЧЕНКО², А. В. КИЛЬЧЕВСКИЙ¹*

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

¹*Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

²*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

E-mail: u.shymanovich@igc.by

Введение. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это прогрессирующее многофакторное заболевание, поражающее преимущественно макулу, т. е. ту часть сетчатки, которая отвечает за центральное зрение. ВМД является одной из ведущих причин нарушения зрения и слепоты у пожилых людей как в Беларуси, так и во всем мире. Гены, ассоциированные с ВМД, вовлечены в процессы липидного обмена, ангиогенеза, ремоделирования внеклеточного матрикса, апоптоза, регуляции активности системы комплемента и воспалительного ответа [1]. Среди генов системы комплемента наибольшее значение для ВМД могут иметь *CFH*, кодирующий фактор комплемента Н, а также *C3*, кодирующий компонент комплемента С3. Известно, что некоторые полиморфные варианты *CFH* и *C3* могут быть связаны с нарушением регуляции системы комплемента. Последующие нежелательные воспалительные реакции и повреждение тканей могут стать причиной развития и прогрессирования ВМД [2].

Целью работы был анализ ассоциации полиморфных вариантов rs1061170 (Y402H) и rs800292 (I62V) гена *CFH* и rs2230199 (R102G) гена *C3* с ВМД в белорусской популяции.

Материалы и методы. Исследуемые группы формировались в период с 2022 по 2023 г. на базе учреждения здравоохранения «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова» г. Минска. Основная группа исследования состояла из 348 человек с диагнозом неоваскулярная ВМД, в группу сравнения были включены 205 человек с различными глазными патологиями, не связанными с ВМД. Тотальная ДНК получена из буккального эпителия пациентов с помощью набора для выделения ДНК «Нуклеосорб» в комплектации «А» («Прайм-тех», Республика Беларусь). Генотипирование было выполнено с использованием технологии конкурентной аллель-специфичной ПЦР (KASP — kompetitive allele specific PCR). Анализ ассоциаций проводился с помощью веб-инструмента SNPStats. Все значения $p < 0,05$ принимались за статистически значимые.

Результаты и их обсуждение. Проверка сформированной группы сравнения показала, что частоты минорных аллелей исследуемых локусов статистически не отличаются от данных по некоторым европейским популяциям

(Эстонии, Финляндии, Великобритании, Дании, Нидерландов, Швеции) [3] и составляют 35,6; 27,0 и 14,2 % соответственно для rs1061170, rs800292 и rs2230199.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу rs1061170 гена *CFH* выявил ассоциацию гомозиготы С/С с ВМД (OR = 4,53; 95 % CI = [2,44–8,39]; $p < 0,0001$). Повышенный риск ВМД подтвердился и для минорного аллеля С (OR = 1,99; 95 % CI = [1,50–2,65]; $p < 0,0001$), что согласуется с данными мета-анализа 39 исследований, проведенных в европейских популяциях, где отношение шансов для ранней формы ВМД составило 1,44, а для поздних форм — 2,43–2,90 [4].

Мутантный аллель А полиморфного локуса rs800292, напротив, продемонстрировал сильный протективный эффект по отношению к ВМД (OR = 0,32; 95 % CI = [0,22–0,47]; $p < 0,0001$). Усиление такого эффекта наблюдается от гетеро- к гомозиготному по минорному аллелю генотипу (OR = 0,31; 95 % CI = [0,20–0,48]; $p < 0,0001$ для генотипа А/Г и OR = 0,12; 95 % CI = [0,04–0,36]; $p < 0,0001$ для генотипа А/А). С. М. Pappas с соавт. предполагают, что развитие протективного эффекта вариантов локуса *CFH-CFHR5* по отношению к ВМД возникает именно из-за аллеля А rs800292 или из-за делеции *CFHR3/1* [5].

Значимые различия в распределении генотипов в группе с ВМД и в группе сравнения обнаружены также для локуса rs2230199 гена *C3*. Гетерозиготный генотип С/Г был ассоциирован с повышенным риском ВМД (OR = 1,81; 95 % CI = [1,18–2,77]; $p = 0,0056$). Минорный аллель С встречался в группе исследования чаще, чем в группе контроля (OR = 1,79; 95 % CI = [1,24–2,57]; $p = 0,0013$). Эти результаты подтверждаются данными мета-анализа 15 исследований ассоциации rs2230199 с ВМД – среднее значение отношения шансов у европеоидов для минорного аллеля было равно 1,6 [6].

Следует отметить, что сочетание гомозигот дикого типа G/G rs2230199 и T/T rs1061170 показало усиление их протективного эффекта по отношению к ВМД (OR = 0,39; 95 % CI = [0,26–0,60]; $p < 0,0001$).

Выводы. Установлено, что все три исследуемых полиморфизма генов *CFH* и *C3* системы комплемента ассоциированы с ВМД в белорусской популяции, при этом минорные аллели локусов rs1061170 и rs2230199 являются рисковыми, а генотипы локуса rs800292, содержащие минорный аллель, обладают значительным протективным эффектом. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными по европейским популяциям и могут быть использованы при оценке риска возникновения неоваскулярной ВМД у населения Беларуси.

Благодарности. Работа выполнена в рамках мероприятия 14 «Исследовать фармакогеномику возрастной макулярной дегенерации сетчатки (ВМД) и разработать систему оценки эффективности анти-VEGF терапии у пациентов с прогрессирующей формой заболевания» (2022–2024 гг.) подпрограммы «Инновационные биотехнологии-2025» ГП «Наукоемкие технологии и техника» на 2021–2025 гг. Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам

кафедры глазных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», учреждения здравоохранения «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова», принявшим участие в сборе биологического материала, а также научным сотрудникам Института генетики и цитологии НАН Беларуси, участвовавшим в формировании коллекций образцов ДНК, исследуемых в данной работе.

Литература

1. Risk factors for progression of age-related macular degeneration / T. J. Heesterbeek [et al.] // *Ophthalm. Physiol. Opt.* – 2020. – Vol. 40, N 2. – P. 140–170.
2. CFH loss in human RPE cells leads to inflammation and complement system dysregulation via the NF- κ B pathway / A. Armento [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, N 16. – P. 8727.
3. The single nucleotide polymorphism database (dbSNP) of nucleotide sequence variation [Electronic resource] // National Center for Biotechnology Information. – Bethesda, 2006. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>. – Date of access: 04.06.2024.
4. Maugeri, A. The association between complement factor H rs1061170 polymorphism and age-related macular degeneration: a comprehensive meta-analysis stratified by stage of disease and ethnicity / A. Maugeri, M. Barchitta, A. Agodi // *Acta Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 97, N 1. – P. 8–21.
5. Protective chromosome 1q32 haplotypes mitigate risk for age-related macular degeneration associated with the CFH-CFHR5 and ARMS2/HTRA1 loci / C. M. Pappas [et al.] // *Hum. Genomics.* – 2021. – Vol. 15. – P. 1–15.
6. Association between a functional genetic polymorphism (rs2230199) and age-related macular degeneration risk: a meta-analysis / M. X Zhang. [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14, N 4. – P. 12567–12576.

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
Совет молодых ученых

МОЛОДЕЖЬ В НАУКЕ 2024

Тезисы докладов
XXI Международной
научной конференции
молодых ученых
(Минск, 29—31 октября 2024 г.)

В двух частях

Часть 1

Аграрные,
биологические,
гуманитарные
науки и искусства

Минск
«Беларуская навука»
2024