

## МЕДИЦИНА

## MEDICINE

УДК 577.29:575.23:617.735-007.23

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-474-482>

Поступило в редакцию 26.07.2024

Received 26.07.2024

В. А. Шиманович<sup>1</sup>, И. Г. Гудиевская<sup>2</sup>, Н. И. Рябокони<sup>1</sup>, А. А. Яцкив<sup>1</sup>, О. В. Терешенко<sup>2</sup>,  
А. А. Далидович<sup>2</sup>, Л. Н. Марченко<sup>2</sup>, академик А. В. Кильчевский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

**ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ *ARMS2* (rs10490924) И *CFH* (rs1061170)  
КАК МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К НЕОВАСКУЛЯРНОЙ  
ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ В БЕЛОРУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

**Аннотация.** Изучена значимость полиморфных вариантов rs10490924 (A69S) гена предрасположенности к возрастной макулопатии 2 (*ARMS2*) и rs1061170 (Y402H) гена фактора H системы комплемента (*CFH*) для оценки риска возникновения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) в белорусской популяции. Установлено, что гетеро- и гомозиготы по минорным аллелям ассоциированы с высоким риском возникновения нВМД. Показано, что риск заболевания возрастает многократно с каждой копией минорного аллеля (лог-аддитивная модель наследования) как для rs10490924, так и для rs1061170. Наибольшую рисковую значимость имеет полиморфизм rs10490924 гена *ARMS2*. При этом анализ парных сочетаний генотипов по исследуемым локусам обладает большей информативностью для оценки риска, чем по отдельным локусам. Полученные результаты могут быть использованы для определения генетической предрасположенности к нВМД у населения Беларуси.

**Ключевые слова:** неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, белорусская популяция, rs10490924 *ARMS2*, rs1061170 *CFH*, оценка риска, модель наследования

**Для цитирования.** Полиморфные варианты генов *ARMS2* (rs10490924) и *CFH* (rs1061170) как маркеры предрасположенности к неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации в белорусской популяции / В. А. Шиманович [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 6. – С. 474–482. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-474-482>

Uladzislau A. Shymanovich<sup>1</sup>, Irena G. Gudievskaya<sup>2</sup>, Nadezhda I. Ryabokon<sup>1</sup>, Hanna A. Yatskiu<sup>1</sup>,  
Volha V. Tserashenka<sup>2</sup>, Anastassia A. Dalidovich<sup>2</sup>, Ludmila N. Marchenka<sup>2</sup>, Academician Alexander V. Kilchevsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

**POLYMORPHIC VARIANTS OF THE *ARMS2* (rs10490924) AND *CFH* (rs1061170) GENES  
AS SUSCEPTIBILITY MARKERS TO NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION  
IN THE BELARUSIAN POPULATION**

**Abstract.** The significance of the polymorphic variants rs10490924 (A69S) of the age-related maculopathy susceptibility 2 gene (*ARMS2*) and rs1061170 (Y402H) of the complement factor H gene (*CFH*) for risk assessment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in the Belarusian population was studied. It was established that by minor alleles hetero- and homozygotes are associated with a high risk of nAMD. It was shown that the risk of disease development increases many times with each minor allele copy (the log-additive inheritance model) both for rs10490924 and rs1061170. The *ARMS2* rs10490924 polymorphism has the greatest risk significance. At the same time, the analysis of paired genotype combinations by the loci studied is more informative for risk assessment than for individual loci. The results obtained can be used to assess a genetic predisposition to nAMD in the Belarusian population.

**Keywords:** neovascular age-related macular degeneration, Belarusian population, *ARMS2* rs10490924, *CFH* rs1061170, risk assessment, inheritance model

**For citation.** Shymanovich U. A., Gudievskaya I. G., Ryabokon N. I., Yatskiu H. A., Tserashenka V. V., Dalidovich A. A., Marchenka L. N., Kilchevsky A. V. Polymorphic variants of the *ARMS2* (rs10490924) and *CFH* (rs1061170) genes as susceptibility markers to neovascular age-related macular degeneration in the Belarusian population. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 6, pp. 474–482 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-474-482>

**Введение.** Возрастная макулярная дегенерация или дистрофия (ВМД) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, поражающее в первую очередь фовеа – часть сетчатки, содержащую высокую концентрацию фоторецепторов и ответственную за остроту центрального зрения. По клиническим проявлениям выделяют сухую (атрофическую) и влажную (экссудативную, или неоваскулярную) формы заболевания. Неоваскулярная ВМД (нВМД) имеет более тяжелое течение, характеризуется разрастанием сосудов (неоваскуляризацией) вблизи сетчатки, что приводит к накоплению жидкости в самой сетчатке и близлежащем пространстве, а также кровоизлиянию, отслойке ретинального пигментного эпителия и гибели фоторецепторов. ВМД является одной из ведущих причин нарушения зрения и слепоты у пожилых людей во всем мире, особенно в развитых странах. В европейских популяциях распространенность ранних и промежуточных стадий ВМД у лиц от 60 лет и старше составляет в среднем 25,3 %, а поздних стадий заболевания – 2,4 %. Вследствие старения популяций ожидается 15-процентный рост распространенности ВМД к 2050 г. [1], что указывает на необходимость всестороннего изучения патогенетических механизмов возникновения заболевания и принятия контрмер, включая выделение групп с повышенным риском возникновения ВМД для последующего проведения профилактических мероприятий и ранней постановки диагноза.

ВМД относится к мультифакториальным заболеваниям. При этом возраст, курение и питание с недостаточным количеством антиоксидантов и микроэлементов признаны самыми важными модифицирующими факторами, повышающими в несколько раз вероятность развития ВМД в целом, а также тяжелых поздних стадий заболевания [2; 3]. Однако особая роль отводится генетическим факторам риска возникновения ВМД. По результатам 20-летнего исследования близнецов показано, что вклад генетических факторов в развитие ВМД составляет около 49 % [4]. Молекулярно-генетические исследования значительно расширили понимание патофизиологии данного заболевания. Установлено, что гены, ассоциированные с ВМД, вовлечены во многие молекулярные процессы, включая липидный обмен, ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса, апоптоз, регуляцию активности системы комплемента, воспалительный ответ и другие [2; 5]. Самое крупное исследование с применением полногеномного секвенирования, опубликованное в 2016 г., обнаружило 52 независимых генетических варианта и 34 локуса, связанных с риском развития ВМД [6]. Среди них полиморфные варианты генов *CFH* и *ARMS2* выделяются как наиболее значимые в возникновении ВМД, определяя наследуемость заболевания на 50 или более процентов [5; 7].

Ген *CFH* кодирует фактор комплемента Н, который играет важную роль в поддержании гомеостаза иммунной системы. Являясь основным регулятором альтернативного пути активации системы комплемента, *CFH* ограничивает местное воспаление тремя основными способами: конкурируя с фактором В за связывание с *C3b*, ускоряя распад конвертазы *C3bB* и выступая в качестве кофактора в протеолитическом расщеплении *C3b* [8].

Ген *ARMS2* кодирует белок предрасположенности к возрастной макулопатии 2. Его структура, локализация и функции остаются недостаточно изученными. Предполагается, что *ARMS2* участвует в регуляции активности системы комплемента, являясь поверхностным активатором комплемента, однако эти данные нуждаются в подтверждении. Также было отмечено, что окислительный стресс локально повышает экспрессию *ARMS2* в моноцитах, а дисфункция этого белка вызывает окислительные повреждения в сетчатке [5; 9].

Цель исследования – изучить значимость полиморфных вариантов генов *ARMS2* (rs10490924) и *CFH* (rs1061170) для оценки риска нВМД в белорусской популяции.

**Материалы и методы исследования.** 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. Включение пациентов в исследование и взятие биологического материала проводились после подписания информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией. В группы включались пациенты в возрасте старше 50 лет. Постановка диагноза осуществлялась по результатам комплексного офтальмологического обследования, включающего оптическую когерентную томографию заднего полюса глаза с использованием прибора Stratus OCT (Carl Zeiss, Германия).

Общее количество лиц, включенных в исследование, составило 363. Группа исследования была сформирована из 234 человек с диагнозом нВМД. В группу клинического контроля (сравнения) были включены 129 человек с различными глазными патологиями, не связанными с ВМД.

Данные по полу и возрасту пациентов в исследуемых группах представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Демографическое описание исследуемых групп

Table 1. The demographic description of the study groups

Характеристика Characteristic		Группа клинического контроля Clinical control group	Группа с нВМД nAMD group	<i>p</i> -value
Пол	Мужчины, <i>n</i> (%)	31 (24,0)	72 (30,8)	>0,05
	Женщины, <i>n</i> (%)	98 (76,0)	162 (69,2)	
Возраст, годы	Медиана (минимальное – максимальное значение)	67 (51–93)	74 (52–93)	<0,0001

Тотальная ДНК получена из буккального эпителия пациентов с помощью набора для выделения ДНК «Нуклеосорб» в комплектации «А» (ОДО «Праймтех», Республика Беларусь). Оценка концентрации и чистоты образцов ДНК проведена с использованием NanoDrop 8000 (Thermo Fisher Scientific, США). Образцы ДНК до начала генотипирования хранились в лабораторных коллекциях Института генетики и цитологии НАН Беларуси при –20 °С.

Генотипирование всех образцов ДНК выполнено с использованием технологии конкурентной аллель-специфичной ПЦР (KASP – Kompetitive Allele Specific PCR), лежащей в основе наборов реактивов производства LGC Biosearch Technologies (Великобритания). ПЦР в реальном времени проведена с применением амплификатора CFX96 Touch (BioRad, США).

Статистическое различие в соотношении женщин и мужчин в двух группах оценено критерием  $\chi^2$ , а различие по возрасту – при помощи *U*-теста Манна–Уитни в пакете прикладных программ Statistica 7. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга, выбор модели наследования, а также анализ ассоциаций проводили с помощью веб-инструмента SNPStats. Анализ ассоциаций выполнен с поправкой на пол и возраст по пяти возможным моделям наследования: кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной (аддитивной или мультипликативной), каждая из которых отражает различные варианты сравнения частот генотипов (или аллелей). Для выбора наиболее вероятной модели наследования и интерпретации результатов использовался информационный критерий Акаике (ИКА). Модели с наименьшими значениями ИКА определялись как наиболее вероятные. Об ассоциации генотипов (или аллелей) с заболеванием судили по величине отношения шансов (odds ratio – OR) и 95 %-ного доверительного интервала (95 % confidence interval – 95 % CI). Все значения *p* < 0,05 принимались за статистически значимые.

**Результаты и их обсуждение.** Проверка распределения частот генотипов в группе клинического контроля показала его соответствие закону Харди–Вайнберга как для rs10490924 гена *ARMS2*, так и для rs1061170 гена *CFH*. Установлено также, что частоты минорных аллелей этих локусов в контрольной группе статистически не отличаются от данных по другим европейским популяциям (табл. 2), включая население Нидерландов, Дании, Швеции, Финляндии, Великобритании и Эстонии, а также от данных международного проекта 1000Genomes, представленных в базе данных NCBI (National Center for Biotechnology Information, USA) [10].

Группа клинического контроля состояла на 58,1 % из пациентов с катарактой, 15,5 % – с деструкцией стекловидного тела, 14,0 % – с гиперметропией, 3,9 % – с миопией слабой степени, 3,1 % – с глаукомой, 5,4 % пациентов имели другие заболевания глаз, не связанные с ВМД. Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей в этих подгруппах не выявил статистически значимых различий, что может указывать на отсутствие связи исследуемых локусов rs10490924 и rs1061170 с перечисленными офтальмологическими заболеваниями и, соответственно, на возможность использования этих подгрупп в качестве контроля к группе пациентов с нВМД.

Результаты сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей в группе с нВМД и в группе клинического контроля приведены в табл. 3. Статистически значимую

( $p < 0,0001$ ) ассоциацию с основным заболеванием показали оба исследуемых локуса по четырем из пяти возможных моделям наследования. Наименьшие значения ИКА были получены для лог-аддитивной модели, а далее по возрастанию – для кодоминантной модели. Лог-аддитивная модель наследования говорит о том, что риск заболевания растет по логарифмическому закону с каждой копией альтернативного аллеля. Кодоминантная модель позволяет оценить риски для различных генотипов с альтернативным аллелем независимо друг от друга.

Т а б л и ц а 2. Сравнение частот минорных аллелей исследованных локусов в группе клинического контроля с данными по европейским популяциям и проекта 1000Genomes

Table 2. Comparison of minor allele frequencies of the studied loci in the clinical control group with the data on European populations and the 1000Genomes project

Ген Gene	Локус Locus	Минорный аллель Minor allele	Частота минорного аллеля, % Minor allele frequency, %			p-value
			Беларусь (данное исследование) Belarus (this study)	Европа (минимальное – мак- симальное значения) [10] Europe (min –max) [10]	1000Genomes [10]	
<i>ARMS2</i>	rs10490924	T	25,2	18,9–29,2	28,0	>0,05
<i>CFH</i>	rs1061170	C	34,9	35,8–43,1	27,1	>0,05

По кодоминантной модели наследования рисковые для белорусской популяции генотипы G/T и T/T полиморфного локуса rs10490924 гена *ARMS2* имели высокие значения отношения шансов: OR = 3,53 (95 % CI = [1,99–6,24];  $p < 0,0001$ ) и OR = 17,49 (95 % CI = [7,58–40,38];  $p < 0,0001$ ) соответственно. Примечательно, что в случае гомозиготного по минорному аллелю генотипа T/T отношение шансов развития нВМД многократно выше, чем для гетерозиготы. Эта тенденция статистически подтверждена ( $p < 0,0001$ ) лог-аддитивной моделью с высоким значением отношения шансов, равным 4,01, для минорного аллеля T (табл. 3). Полученные данные уточняют вероятную модель наследования, описанную ранее для rs10490924 в белорусской популяции [11], а также указывают на более высокие риски возникновения ВМД при наличии в геноме минорного аллеля rs10490924. В то же время сравнивая наши данные с результатами исследований Консорциума EYE-RISK, полученными по 4 европейским популяциям (Португалии, Нидерландов, Германии и Испании) [12], можно предположить, что в белорусской популяции связь рискового аллеля T rs10490924 с ВМД приближена к среднеевропейскому уровню (OR = 4,01 versus OR = 3,29).

Следует отметить, что полиморфный вариант rs10490924 *ARMS2* приводит к замене аланина на серин в положении 69 (A69S) в конечном белке. Известно также, что rs10490924 тесно связан с rs11200638 – однонуклеотидной заменой в промоторной области гена сериновой пептидазы 1 (*HTRAI*), что осложняет точное определение статистическими методами того, какой именно из этих локусов ответственен за возникновение ВМД [9]. Однако обнаружено, что rs10490924 *ARMS2* находится в тесной связи с другими полиморфными локусами *HTRAI*, а его включение вместе с этими локусами в комплексные модели оценки риска ВМД усиливает предсказательную точность исследуемых моделей [13], тем самым указывая на важность rs10490924 *ARMS2* в формировании ВМД.

Полиморфный локус rs1061170 гена *CFH* в белорусской популяции также демонстрирует значительную связь с нВМД (табл. 3), с увеличением отношения шансов от гетеро- к гомозиготному по минорному аллелю генотипу: OR = 2,56; 95 % CI = [1,47–4,48];  $p < 0,0001$  для генотипа C/T; и OR = 5,80; 95 % CI = [2,74–12,29];  $p < 0,0001$  для генотипа C/C. Значение отношения шансов для минорного аллеля C достигает 2,43. Полученные результаты в полной мере согласуются с данными мета-анализа 39 исследований, проведенных в европейских популяциях и показавших усредненное значение отношения шансов в размере 2,43–2,90 для различных форм ВМД [14].

Из всех вариантов гена *CFH*, ассоциированных с риском развития ВМД, исследуемый нами полиморфизм rs1061170 считается наиболее важным [5]. Он приводит к замене аминокислоты тирозина на гистидин в 402 положении (Y402H), что уменьшает аффинность фактора Н к его лигандам. Хотя точные механизмы влияния варианта Y402H на патофизиологию ВМД остаются не полностью изученными, показано, что такая изоформа *CFH* менее эффективно связывается

Т а б л и ц а 3. Анализ ассоциации генотипов и аллелей rs10490924 *ARMS2* и rs1061170 *CFH* с предрасположенностью к нВМД (использована поправка на пол и возраст)  
 T a b l e 3. Analysis of the genotype and allele associations of *ARMS2* rs10490924 and *CFH* rs1061170 with nAMD susceptibility (age and gender adjusted)

Ген, локус Gene, locus	Генетическая модель Genetic model	Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Частота (%) в группе клинического контроля ( <i>n</i> = 129) Frequency (%) in the clinical control group ( <i>n</i> = 129)	Частота (%) в группе с нВМД ( <i>n</i> = 234) Frequency (%) in the nAMD group ( <i>n</i> = 234)	OR [95% CI]	<i>p</i> -value	ИКА AIC
<i>ARMS2</i> , rs10490924	Кодоминантная	G/G	56,6	22,6	1,00		
		G/T	36,4	41	3,53 [1,99–6,24]	<0,0001	360,4
		T/T	7	36,3	17,49 [7,58–40,38]		
	Доминантная	G/T+T/T	43,4	77,3	5,78 [3,38–9,91]	<0,0001	376,6
		T/T	7	36,3	8,66 [4,05–18,53]	<0,0001	378,3
		G/T	36,4	41	1,23 [0,76–1,99]	0,37	421,2
<i>CFH</i> , rs1061170	Кодоминантная	T	25,2	56,8	4,01 [2,73–5,90]	<0,0001	358,8
		T/T	41,1	17,5	1,00		
		C/T	48,1	53,4	2,56 [1,47–4,48]	<0,0001	399,5
	Доминантная	C/C	10,8	29,1	5,80 [2,74–12,29]		
		C/T+C/C	58,9	82,5	3,19 [1,87–5,44]	<0,0001	403,4
		C/C	10,8	29,1	3,13 [1,63–6,03]	<0,0001	408,7
Сверхдоминантная	C/T	48,1	53,4	1,24 [0,78–1,98]	0,37	421,2	
	C	34,9	55,8	2,43 [1,68–3,52]	<0,0001	397,5	

П р и м е ч а н и е: ИКА – информационный критерий Акаике.  
 N o t e: AIC – the Akaike information criterion.



с С-реактивным белком и фибромодулином, а также мембраной Бруха, прилегающей к пигментному эпителию сетчатки [8]. Кроме того, было показано, что этот вариант фактора Н ассоциирован с неконтролируемой активацией системы комплемента, а также со снижением доли CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и повышением уровня С-реактивного белка у здоровых людей, вызывая провоспалительные изменения в динамике иммунной реакции [5; 15].

Дальнейший статистический анализ распределения генотипов в белорусской популяции показал, что гомозиготы дикого типа имеют протективное действие по отношению к нВМД при высоких значениях уровня значимости: OR = 0,40; 95 % CI = [0,26–0,61];  $p < 0,0001$  для генотипа G/G rs10490924; и OR = 0,43; 95 % CI = [0,27–0,68];  $p < 0,001$  для генотипа T/T rs1061170 (табл. 3).

Результаты анализа парных сочетаний генотипов по исследуемым локусам в группе с нВМД по сравнению с клиническим контролем представлены на рисунке. В этом комплексе данных обращают на себя внимание следующие факты. Наблюдается постепенное снижение риска развития ВМД по мере уменьшения общего количества рисковых аллелей от 4 до 1, что находится в строгом соответствии с лог-аддитивными моделями наследования рисковых аллелей каждого локуса в отдельности. При этом наличие гомозиготы по минорному аллелю Т rs10490924 гена *ARMS2* определяет риск развития ВМД даже в присутствии гомозиготы по мажорному аллелю Т rs1061170 *CFH*, обладающему сильным протекторным эффектом. В то же время гомозигота по минорному аллелю С rs1061170 *CFH* теряет свою рисковую значимость в присутствии протекторного генотипа G/G rs10490924 *ARMS2*. В комплексе эти данные свидетельствуют о том, что полиморфизм rs10490924 гена *ARMS2* в большей степени, чем rs1061170 *CFH*, определяет возникновение нВМД, и этот факт должен учитываться при оценке риска заболевания.

		rs10490924 <i>ARMS2</i>		
		G/G	G/T	T/T
rs1061170 <i>CFH</i>	T/T	OR = 0,22 95 % CI = [0,10–0,47] $p = 6,58E-05$	OR = 0,25 95 % CI = [0,13–0,49] $p = 2,39E-05$	OR = 4,35 95 % CI = [0,98–19,33] $p = 3,87E-02$
	C/T	OR = 0,29 95 % CI = [0,17–0,50] $p = 5,45E-06$	OR = 2,23 95 % CI = [1,20–4,13] $p = 1,12E-02$	OR = 5,58 95 % CI = [2,15–14,48] $p = 6,95E-05$
	C/C	OR = 0,85 95 % CI = [0,36–2,02] $p = 8,22E-01$	OR = 5,48 95 % CI = [1,63–18,43] $p = 2,23E-03$	OR = 8,28 95 % CI = [1,93–35,42] $p = 8,74E-04$

Отношения шансов при комбинации генотипов rs10490924 *ARMS2* и rs1061170 *CFH* в группе пациентов с нВМД по отношению к группе клинического контроля

Odds ratio for the combination of *ARMS2* rs10490924 and *CFH* rs1061170 genotypes in the nAMD group versus the clinical control group

**Заклучение.** Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что повышенные частоты минорных аллелей в локусах rs10490924 гена *ARMS2* и rs1061170 гена *CFH* ассоциированы с возникновением нВМД в белорусской популяции. При этом риск развития заболевания возрастает с каждой копией минорного аллеля как для rs10490924, так и rs1061170. Наибольшую рисковую значимость имеет полиморфизм rs10490924, а комплексный анализ генотипов по двум локусам обладает большей информативностью, чем по отдельным локусам. Полученные результаты указывают на возможность использования локусов rs10490924 и rs1061170 для оценки риска возникновения нВМД 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» государственной программы «Научные технологии и техника» на 2021–2025 годы. Авторы выражают благодарность медицинским работникам учреждения здравоохранения «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» (г. Минск), принявшим участие в сборе биологического материала, а также научным сотрудникам Института генетики и цитологии НАН Беларуси, участвовавшим в формировании коллекции ДНК, используемой в данной работе.

**Acknowledgements.** The work was performed within the framework of activity 14 “To study the pharmacogenomics of age-related macular degeneration (AMD) and develop a system for assessing the effectiveness of anti-VEGF therapy in patients with a progressive form of the disease” (2022–2024) of the subprogram “Innovative biotechnology-2025” of the State Program “Knowledge-intensive technologies and equipment” for 2021–2025. The authors are grateful to the medical workers of the Health Care Institution “3rd City Clinical Hospital named after E. V. Klumov” (Minsk) who took part in the collection of biological material, as well as the researchers of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, who contributed to the formation of the DNA collection used in this work.

#### Список использованных источников

1. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis / J. Q. Li [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 104, N 8. – P. 1077–1084. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
2. Risk factors for progression of age-related macular degeneration / T. J. Heesterbeek [et al.] // *Ophthalmic and Physiological Optics*. – 2020. – Vol. 40, N 2. – P. 140–170. <https://doi.org/10.1111/opo.12675>
3. Genetic risk, lifestyle, and age-related macular degeneration in Europe / J. M. Colijn [et al.] // *Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 128, N 7. – P. 1039–1049. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.024>
4. Heritability and risk factors of incident small and large drusen in the Copenhagen Twin cohort eye study: A 20-year follow-up / M. Belmouhand [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2022. – Vol. 245, N 5. – P. 421–430. <https://doi.org/10.1159/000525652>
5. Shughoury, A. Molecular genetic mechanisms in age-related macular degeneration / A. Shughoury, D. D. Sevgi, T. A. Ciulla // *Genes*. – 2022. – Vol. 13, N 7. – Art. 1233. <https://doi.org/10.3390/genes13071233>
6. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants / L. G. Fritsche [et al.] // *Nature Genetics*. – 2016. – Vol. 48. – P. 134–143. <https://doi.org/10.1038/ng.3448>
7. Genetics of age-related macular degeneration (AMD) / M. M. DeAngelis [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2017. – Vol. 26, N 1. – P. 45–50. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx343>
8. Factor H: a complement regulator in health and disease, and a mediator of cellular interactions / A. Kopp [et al.] // *Biomolecules*. – 2012. – Vol. 2, N 1. – P. 46–75. <https://doi.org/10.3390/biom2010046>
9. Ongoing controversies and recent insights of the *ARMS2-HTRA1* locus in age-related macular degeneration / A. May [et al.] // *Experimental Eye Research*. – 2021. – Vol. 210. – Art. 108605. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108605>
10. 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: 06.03.2024.
11. Генетические факторы предрасположенности к развитию влажной формы возрастной макулярной дистрофии сетчатки / И. Г. Гудиевская [и др.] // Сб. науч. тр. XIV Рос. общенац. офтальмолог. форума. – М., 2021. – Т. 1. – С. 28–32.
12. Development of a genotype assay for age-related macular degeneration: The EYE-RISK Consortium / A. de Breuk [et al.] // *Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 128, N 11. – P. 1604–1617. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.07.037>
13. Genome-wide association study and identification of systemic comorbidities in development of age-related macular degeneration in a hospital-based cohort of Han Chinese / C. H. Shih [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1064659. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1064659>
14. 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 Ophthalmologica*. – 2019. – Vol. 97, N 1. – P. 8–21. <https://doi.org/10.1111/aos.13849>
15. Complement factor H Y402H polymorphism results in diminishing CD4+ T cells and increasing C-reactive protein in plasma / M. K. Nielsen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – Art. 19414. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46827-0>

## References

- Li J. Q., Welchowski T., Schmid M., Mauschitz M. M., Holz F. G., Finger R. P. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*, 2020, vol. 104, no. 8, pp. 1077–1084. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
- Heesterbeek T. J., Lorés-Motta L., Hoyng C. B., Lechanteur Y. T. E., den Hollander A. I. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 2020, vol. 40, no. 2, pp. 140–170. <https://doi.org/10.1111/opo.12675>
- Colijn J. M., Meester-Smoor M., Verzijden T., de Breuk A., Silva R., Merle B. M. J., Cougnard-Grégoire A., Hoyng C. B., Fauser S., Coolen A., Creuzot-Garcher C., Hense H.-W., Ueffing M., Delcourt C., den Hollander A. I., Klaver C. C. W. Genetic risk, lifestyle, and age-related macular degeneration in Europe. *Ophthalmology*, 2021, vol. 128, no. 7, pp. 1039–1049. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.024>
- Belmouhand M., Rothenbuehler S. P., Bjerager J., Dabbah S., Hjelmberg J. B., Munch I. C., Dalgård C., Larsen M. Heritability and risk factors of incident small and large drusen in the Copenhagen Twin cohort eye study: A 20-year follow-up. *Ophthalmologica*, 2022, vol. 245, no. 5, pp. 421–430. <https://doi.org/10.1159/000525652>
- Shughoury A., Sevgi D. D., Ciulla T. A. Molecular genetic mechanisms in age-related macular degeneration. *Genes*, 2022, vol. 13, no. 7, art. 1233. <https://doi.org/10.3390/genes13071233>
- Fritsche L. G., Igl W., Cooke Bailey J. N., Grassmann F., Sengupta S., Bragg-Gresham J. L., Burdon K. P. [et al.]. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nature Genetics*, 2016, vol. 48, pp. 134–143. <https://doi.org/10.1038/ng.3448>
- DeAngelis M. M., Owen L. A., Morrison M. A., Morgan D. J., Li M., Shakoob A., Vitale A., Iyengar S., Stambolian D., Kim I. K., Farrer L. A. Genetics of age-related macular degeneration (AMD). *Human Molecular Genetics*, 2017, vol. 26, no. 1, pp. 45–50. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx343>
- Kopp A., Hebecker M., Svobodová E., Józsi M. Factor H: a complement regulator in health and disease, and a mediator of cellular interactions. *Biomolecules*, 2012, vol. 2, no. 1, pp. 46–75. <https://doi.org/10.3390/biom2010046>
- May A., Su F., Dinh B., Ehlen R., Tran C., Adivikolanu H., Shaw P. X. Ongoing controversies and recent insights of the ARMS2-HTRA1 locus in age-related macular degeneration. *Experimental Eye Research*, 2021, vol. 210, art. 108605. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108605>
- The single nucleotide polymorphism database (dbSNP) of nucleotide sequence variation. *National Center for Biotechnology Information*. – Bethesda, 2006. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> (accessed 06 March 2024).
- Gudievskaya I. G., Marchenko L. N., Shapturenko M. N., Vakula S. I., Kondratyuk A. V., Grischuk E. V., Kilchevsky A. V. Genetic predisposition factors to the development of the wet form of age-related macular degeneration. *Sbornik nauchnykh trudov XIV Rossiiskogo obshchenatsional'nogo oftal'mologicheskogo foruma* [Collection of scientific papers of the Russian National Ophthalmological Forum]. Moscow, 2021, vol. 1, pp. 28–32 (in Russian).
- de Breuk A., Acar I. E., Kersten E., Schijvenaars M., Colijn J. M., Haer-Wigman L., Bakker B. [et al.]. Development of a genotype assay for age-related macular degeneration: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology*, 2021, vol. 128, no. 11, pp. 1604–1617. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.07.037>
- Shih C. H., Chuang H. K., Hsiao T. H., Yang Y. P., Gao C. E., Chiou S. H., Hsu C. C., Hwang D. K. Genome-wide association study and identification of systemic comorbidities in development of age-related macular degeneration in a hospital-based cohort of Han Chinese. *Frontiers in Genetics*, 2023, vol. 14, art. 1064659. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1064659>
- Maugeri A., Barchitta M., Agodi 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. *Acta Ophthalmologica*, 2019, vol. 97, no. 1, pp. 8–21. <https://doi.org/10.1111/aos.13849>
- Nielsen M. K., Subhi Y., Falk M., Singh A., Sørensen T. L., Nissen M. H., Faber C. Complement factor H Y402H polymorphism results in diminishing CD4+ T cells and increasing C-reactive protein in plasma. *Scientific Reports*, 2023, vol. 13, art. 19414. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46827-0>

## Информация об авторах

Шиманович Владислав Андреевич – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: u.shymanovich@igc.by.

Гудиевская Ирина Геннадьевна – науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: eyeill@bsmu.by.

Рябоконе Надежда Ивановна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: n.ryabokon@igc.by.

## Information about authors

Shymanovich Uladzislau A. – Junior Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: u.shymanovich@igc.by.

Gudievskaya Irena G. – Researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: eyeill@bsmu.by.

Ryabokon Nadezhda I. – Ph. D. (Biology), Assistant Professor, Head of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: n.ryabokon@igc.by.



*Яцкив Анна Андреевна* – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: a.yatskiv@igc.by.

*Терешенко Ольга Викторовна* – мл. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: olyia.tereshenko@gmail.com.

*Далидович Анастасия Александровна* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: eyeill@bsmu.by.

*Марченко Людмила Николаевна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: eyeill@bsmu.by.

*Кильчевский Александр Владимирович* – академик, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by.

*Yatskiu Hanna A.* – Ph. D. (Biology), Senior Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a.yatskiv@igc.by.

*Tserashenka Volha V.* – Junior Researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olyia.tereshenko@gmail.com.

*Dalidovich Anastassia A.* – Ph. D. (Medicine), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: eyeill@bsmu.by.

*Marchenka Ludmila N.* – D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: eyeill@bsmu.by.

*Kilchevsky Alexander V.* – Academician, D. Sc. (Biology), Professor, Chief Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Science of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by.