

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Офтальмология

Ophthalmology

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-2-386-392

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ: РОЛЬ *CYP* И *eNOS*

Д.Ю. ПЛОТНИКОВ¹, Д.М. НИКОЛАЕВА²

¹ Центральная научно-исследовательская лаборатория, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

² Кафедра профилактической медицины, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

Цель исследования: изучение генетических ассоциаций возрастной макулярной дегенерации (ВМД) с полиморфизмами генов *MMP9*, *CYP* и *eNOS* с использованием современных методов молекулярной генетики для оценки их вклада в развитие заболевания и выявления возможных прогностических маркеров.

Материал и методы: исследование включало 60 пациентов с ВМД и 100 здоровых субъектов в качестве контрольной группы. Оценка генетических полиморфизмов была проведена с использованием метода полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием (PCR-SSP). В исследование были включены следующие полиморфизмы: *MMP9* (rs17576), *CYP* (rs1799998), *eNOS* (rs2070744, rs1549758). Для оценки ассоциаций использовались стандартные статистические методы, включая расчёт отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты: выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма *CYP* rs1799998 со снижением риска развития ВМД (ОШ=0,53; 95% ДИ: 0,29-0,95, $p=0,016$). Генотип ТТ в полиморфизме *eNOS* rs2070744 был связан с повышенным риском заболевания в рецессивной модели (ОШ=2,07; 95% ДИ: 1,10-3,91, $p=0,026$). Полиморфизмы *MMP9* rs17576 и *eNOS* rs1549758 не показали значимых ассоциаций с ВМД ($p>0,05$). Для *MMP9* наблюдалась тенденция к большей частоте аллеля А у пациентов с ВМД, однако различие не достигло статистической значимости.

Заключение: полученные результаты подчёркивают значимость генетических полиморфизмов, таких как *CYP* rs1799998 и *eNOS* rs2070744, как потенциальных маркеров риска ВМД. Выявленные ассоциации требуют дальнейшего подтверждения на более крупных выборках для оценки их прогностической ценности и разработки персонализированных методов профилактики и лечения заболевания.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, генетические полиморфизмы, *CYP*, *eNOS*, окислительный стресс.

Для цитирования: Плотников Д.Ю., Николаева Д.М. Влияние генетических полиморфизмов на риск развития возрастной макулярной дегенерации: роль *CYP* и *eNOS*. Вестник Авиценны. 2026;28(2):386-92. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-2-386-392>

THE INFLUENCE OF GENETIC POLYMORPHISMS ON THE RISK OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: THE ROLE OF *CYP* AND *eNOS*

D.YU. PLOTNIKOV¹, D.M. NIKOLAEVA²

¹ Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Department of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

Objective: To study genetic associations of age-related macular degeneration (AMD) with polymorphisms of the *MMP9*, *CYP*, and *eNOS* genes using modern molecular genetic methods, in order to assess their contribution to disease development and identify possible prognostic markers.

Methods: The study included 60 patients with AMD and 100 healthy subjects as a control group. Genetic polymorphisms were assessed using polymerase chain reaction followed by sequencing (PCR-SSP). The following polymorphisms were included in the study: *MMP9* (rs17576), *CYP* (rs1799998), and *eNOS* (rs2070744, rs1549758). Standard statistical methods were used to evaluate associations, including calculation of odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs).

Results: A statistically significant association was found between the *CYP* (rs1799998) polymorphism and a reduced risk of AMD development (OR=0.53; 95% CI: 0.29-0.95; $p=0.016$). The TT genotype of the *eNOS* (rs2070744) polymorphism was associated with an increased risk of the disease in the recessive model (OR=2.07; 95% CI: 1.10-3.91; $p=0.026$). The *MMP9* (rs17576) and *eNOS* (rs1549758) polymorphisms showed no significant associations with AMD ($p>0.05$). For *MMP9*, a tendency toward a higher frequency of the A allele was observed in patients with AMD; however, the difference did not reach statistical significance.

Conclusion: The results obtained emphasize the importance of genetic polymorphisms, such as *CYP* (rs1799998) and *eNOS* (rs2070744), as potential risk markers for AMD. The identified associations require further confirmation in larger samples to assess their prognostic value and to develop personalized approaches to disease prevention and treatment.

Keywords: Age-related macular degeneration, genetic polymorphisms, *CYP*, *eNOS*, oxidative stress.

For citation: Plotnikov DYU, Nikolaeva DM. Vliyanie geneticheskikh polimorfizmov na risk razvitiya vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii: rol' *CYP* i *eNOS*. [The influence of genetic polymorphisms on the risk of age-related macular degeneration: The role of *CYP* and *eNOS*]. Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]. 2026;28(2):386-92. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-2-386-392>

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из основных причин утраты центрального зрения у людей старше 65 лет, что делает её актуальной медико-социальной проблемой, особенно в условиях стареющего населения [1, 2]. Независимо от экономического уровня стран, ВМД занимает лидирующую позицию среди причин слепоты у лиц старше 55 лет и составляет от 6% до 9% всех случаев слепоты в мире [3-5]. В Российской Федерации распространённость заболевания составляет примерно 15 случаев на 1000 человек, а у 21% пациентов трудоспособного возраста оно приводит к инвалидности [6].

По информации Всемирной организации здравоохранения и данным эпидемиологических наблюдений, ВМД продолжает набирать распространение во всём мире. Прогнозируется рост числа заболевших с 196 миллионов в 2020 году до 288 миллионов к 2040 году. В возрастной группе от 45 до 85 лет распространённость всех форм заболевания составляет в среднем 8,69%. Эпидемиологические данные свидетельствуют о выраженных этнических различиях в распространённости ВМД. Среди населения европейского происхождения заболевание встречается почти в два раза чаще (12,33%), чем в азиатских популяциях (7,38%). Американские исследования показывают, что ежегодная заболеваемость поздними формами ВМД среди белого населения старше 50 лет достигает 3,5 случаев на 1000 человек [7], что подтверждает зависимость течения болезни от расовой принадлежности.

Патогенез ВМД представляет собой сложное взаимодействие экзогенных факторов, возрастных изменений и наследственной предрасположенности. Особенно значима генетическая компонента при поздних стадиях заболевания – её вклад, по данным близнецовых исследований, достигает 71% с показателем аддитивного генетического эффекта свыше 0,7 [8]. Благодаря масштабным полногеномным исследованиям ассоциаций (GWAS) были идентифицированы ключевые генетические маркёры заболевания, среди которых особое значение имеют локусы CFH и ARMS2-HTRA1 [9, 10], существенно влияющие на индивидуальный риск развития патологии.

Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в изучении генетики ВМД, её молекулярная архитектура до конца не раскрыта. Это ограничивает возможности ранней диагностики, стратификации риска и разработки персонализированных подходов к лечению и профилактике. Особый интерес вызывает изучение генов, вовлечённых в регуляцию окислительного стресса, ангиогенеза, воспаления и метаболизма витамина D – процессов, играющих важную роль в патогенезе заболевания. Анализ полиморфизмов таких генов, как рецептор витамина D (*VDR*), матриксная металлопротеиназа-9 (*MMP9*), эндотелиальная NO-синтаза (*eNOS*) и цитохром *CYP11B2*, может способствовать углублённому пониманию патофизиологии ВМД и созданию новых молекулярных мишеней для терапии. Изучение влияния этих генетических вариантов открывает перспективы как для выявления маркёров риска, так и для разработки персонализированных подходов к лечению заболевания в соответствии с принципами превентивной и точной медицины.

Цель исследования

Изучение генетических ассоциаций возрастной макулярной дегенерации (ВМД) с полиморфизмами генов *MMP9*, *CYP* и *eNOS* с использованием современных методов молекулярной генетики для оценки их вклада в развитие заболевания и выявления возможных прогностических маркёров.

INTRODUCTION

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of central vision loss in people over 65 years of age, making it an important medical and social problem, particularly as populations age [1, 2]. Regardless of a country's economic level, AMD ranks among the leading causes of blindness in individuals over 55 years of age and accounts for 6% to 9% of all cases worldwide [3-5]. In the Russian Federation, the prevalence of the disease is approximately 15 cases per 1,000 people, and in 21% of working-age patients, it leads to disability [6].

According to the World Health Organization and epidemiological observations, the prevalence of AMD continues to increase worldwide. The number of affected individuals is projected to rise from 196 million in 2020 to 288 million by 2040. In the age group from 45 to 85 years, the average prevalence of all forms of the disease is 8.69%. Epidemiological data indicate marked ethnic differences in AMD prevalence. Among populations of European origin, the disease occurs almost twice as often (12.33%) as in Asian populations (7.38%). American studies show that the annual incidence of late AMD among the white population over 50 years of age reaches 3.5 cases per 1,000 people [7], confirming the dependence of disease course on racial background.

The pathogenesis of AMD involves complex interactions among exogenous factors, age-related changes, and hereditary predisposition. The genetic component is particularly significant in the late stages of the disease: according to twin studies, its contribution reaches 71%, with an additive genetic effect exceeding 0.7 [8]. Large-scale genome-wide association studies (GWAS) have identified key genetic markers of the disease, among which the CFH and ARMS2-HTRA1 loci are particularly important [9, 10], substantially influencing an individual's risk of developing the pathology.

Nevertheless, despite significant progress in the study of AMD genetics, its molecular architecture has not yet been fully elucidated. This limits the possibilities for early diagnosis, risk stratification, and the development of personalized approaches to treatment and prevention. Of particular interest is the study of genes involved in the regulation of oxidative stress, angiogenesis, inflammation, and vitamin D metabolism – processes that play an important role in the pathogenesis of the disease. Analysis of polymorphisms in genes such as the vitamin D receptor (*VDR*), matrix metalloproteinase-9 (*MMP9*), endothelial nitric oxide synthase (*eNOS*), and cytochrome *CYP11B2* may contribute to a deeper understanding of AMD pathophysiology and the creation of new molecular targets for therapy. Studying the influence of these genetic variants offers opportunities to identify risk markers and develop personalized approaches to disease treatment in line with the principles of preventive and precision medicine.

PURPOSE OF THE STUDY

To study genetic associations of age-related macular degeneration (AMD) with polymorphisms of the *MMP9*, *CYP*, and *eNOS* genes using modern molecular genetic methods, in order to assess their contribution to disease development and identify possible prognostic markers.

METHODS

The study included 160 patients who were treated and followed up at the Professor E.V. Adamyuk Republican Clinical Ophthalmological Hospital. The participants were divided into two

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования были обследованы 160 пациентов, проходивших лечение и наблюдение в Республиканской клинической офтальмологической больнице им. профессора Е.В. Адамюка. Участники были разделены на две группы: в основную (ОГ) вошли 60 пациентов с диагностированной ВМД, средний возраст которых составил 75,1±5 лет, а в контрольную (КГ) – 100 пациентов без офтальмологических признаков патологии макулы, средний возраст – 65,4±8,75 лет.

Диагноз ВМД подтверждался на основании офтальмокопического исследования и результатов оптической когерентной томографии. Отсутствие изменений на уровне сетчатки являлось критерием включения в КГ. Для молекулярно-генетического анализа у всех испытуемых был произведён забор буккального эпителия с использованием стерильных одноразовых зондов, содержащих транспортную среду, предназначенную для проведения ПЦР. Сбор материала выполнялся путём двукратного соскребания внутренней поверхности щёк, после чего зонды помещались в транспортную среду. Экстракция геномной ДНК осуществлялась согласно стандартной процедуре с применением набора реагентов «ЭДЭМ» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Метод включал этапы клеточного лизиса, термообработки при температуре 95°C в течение 10 минут и последующего центрифугирования при 10000g в течение 5 минут. Количественная и качественная оценка выделенной ДНК производилась спектрофотометрически с допустимым значением отношения оптической плотности A260/A280 в пределах 1,8-2,0.

Генотипирование полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*, rs2228570), матричной металлопротеиназы 9 (*MMP9*, rs17576), эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*, rs2070744 и rs1549758) и гена *CYP11B2* (rs1799998) проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием амплификатора CFX96 (Bio-Rad, USA). В состав реакционной смеси входили универсальный буфер, специфические праймеры и флуоресцентные зонды TaqMan (FAM/HEX), Taq-ДНК-полимераза и исследуемая матричная ДНК. Реакция амплификации проводилась по следующему температурному протоколу: первичная денатурация при 95°C в течение 3 минут, далее 40 циклов амплификации, каждый из которых включал денатурацию при 95°C в течение 15 секунд и отжиг при температуре 60-63°C в течение 40 секунд. Генотипы определялись по результатам флуоресцентного анализа на конечной точке реакции.

Этическое заявление. Все участники добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проект получил одобрение локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 21 июня 2022 года).

Статистическая обработка данных включала проверку соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга с применением критерия χ^2 . Для оценки ассоциаций между генетическими вариантами и риском развития ВМД рассчитывались значения отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом в рамках доминантной, рецессивной и аддитивной моделей наследования. Статистический анализ осуществлялся с помощью программ Jamovi версии 2.3 и Gene-Expert. Значимыми считались результаты при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов с ВМД составил 75,1±5 лет, тогда как в КГ – 65,4±8,75 лет. Сравнительный анализ пологового распределения показал отсутствие статистически значимых различий

групп: основная группа (МГ) включала 60 пациентов, диагностированных с ВМД, со средним возрастом 75,1±5 лет, в то время как контрольная группа (КГ) включала 100 пациентов без офтальмологических признаков патологии макулы, со средним возрастом 65,4±8,75 лет.

Диагноз ВМД был подтвержден на основании офтальмокопических и оптической когерентной томографии находок. Отсутствие изменений в сетчатке было критерием включения в КГ. Для молекулярного генетического анализа, образцы эпителия слизистой оболочки щеки были собраны с помощью стерильных одноразовых зондов, содержащих транспортную среду. Материал был собран путем соскребания внутренней поверхности обеих щек дважды, после чего зонды были помещены в транспортную среду. Геномная ДНК была экстрагирована в соответствии со стандартной процедурой с использованием набора реагентов EDEM (DNA-Technology LLC, Россия). Метод включал лизис клеток, тепловую обработку при 95°C в течение 10 минут, и последующую центрифугацию при 10,000g в течение 5 минут. Количественная и качественная оценка выделенной ДНК была выполнена спектрофотометрически, с приемлемым соотношением A260/A280 в пределах 1.8-2.0.

Генотипирование полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*, rs2228570), матричной металлопротеиназы-9 (*MMP9*, rs17576), эндотелиальной оксид азота синтазы (*eNOS*, rs2070744 и rs1549758), и гена *CYP11B2* (rs1799998) было выполнено с помощью реакции полимеразной цепи в реальном времени с использованием амплификатора CFX96 (Bio-Rad, USA). Реакционная смесь содержала универсальный буфер, специфические праймеры и флуоресцентные зонды TaqMan (FAM/HEX), Taq ДНК полимеразу, и тестовую матричную ДНК. Реакция амплификации была проведена в соответствии со следующим температурным протоколом: начальная денатурация при 95°C в течение 3 минут, за ней следовали 40 циклов амплификации, каждый из которых состоял из денатурации при 95°C в течение 15 секунд и аннелинга при 60-63°C в течение 40 секунд. Генотипы были определены с помощью флуоресценции в конце реакции.

Этическое заявление. Все участники добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проект был одобрен Этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (Протокол № 6 от 21 июня 2022 г.).

Статистические данные обработки включали тестирование генотипического распределения для равновесия Харди-Вайнберга с помощью теста χ^2 . Чтобы оценить ассоциации между генетическими вариантами и риском ВМД, отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами были рассчитаны для доминантных, рецессивных и аддитивных моделей наследования. Статистический анализ был выполнен с помощью Jamovi версии 2.3 и Gene-Expert. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов с ВМД составил 75,1±5 лет, в то время как в КГ он составил 65,4±8,75 лет. Сравнительный анализ пологового распределения показал, что нет статистически значимых различий между группами ($p=0.592$): в МГ, женщины составляли 66,7% и мужчины 33,3%; в КГ, соответствующие значения были 56% и 44%.

Исследование оценило ассоциации четырех генетических полиморфизмов – *MMP9* (rs17576), *CYP* (rs1799998), и *eNOS* (rs2070744, rs1549758) – с риском развития ВМД. Генотипы, за исключением rs17576 в группе пациентов с ВМД, продемонстрировали соответствие равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=4.22$, $p<0.05$). Результаты анализа генотипа и аллельного распределения изученных полиморфизмов представлены в Таблицах 1 и 2, соответственно.

Самыми значимыми результатами были получены для полиморфизма (*CYP11B2* (rs1799998) ген полиморфизм, где аллель C был ассоциирован с сниженным риском развития заболевания (OR=0.53; 95% CI: 0.29-0.95; $p=0.016$). Генотип TT в доминантной модели, в кон-

между группами ($p=0,592$): в ОГ женщины составляли 66,7%, мужчины – 33,3%; в КГ – соответственно 56% и 44%.

В рамках исследования была проведена оценка ассоциаций четырёх генетических полиморфизмов – *MMP9* (rs17576), *CYP* (rs1799998), *eNOS* (rs2070744, rs1549758) – с риском развития ВМД. Генотипы, за исключением rs17576 в группе пациентов с ВМД, продемонстрировали соответствие равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=4,22$, $p<0,05$). Результаты анализа распределения генотипов и аллелей анализируемых полиморфизмов показаны в табл. 1 и 2, соответственно.

Наиболее значимые результаты получены для полиморфизма гена *CYP11B2* rs1799998, где аллель С ассоциировался со снижением риска развития заболевания (ОШ=0,53; 95% ДИ: 0,29-0,95, $p=0,016$). Генотип ТТ в доминантной модели, напротив, демонстрировал связь с увеличением риска (ОШ=0,41, $p=0,01$), что указывает на потенциальную защитную роль аллеля С.

Анализ полиморфизма *eNOS* rs2070744 выявил статистически значимую связь генотипа ТТ с ВМД в рамках рецессивной модели (ОШ=2,07; 95% ДИ: 1,10-3,91, $p=0,026$), что свидетельствует о влиянии аллеля Т на повышение предрасположенности к заболеванию. Полиморфизмы *MMP9* rs17576 и *eNOS* rs1549758 не продемонстрировали статистически значимых ассоциаций с ВМД ни в аллельном, ни в генотипном анализе ($p>0,05$). При этом, для rs17576 наблюдалась тенденция к большей частоте аллеля А у пациентов с ВМД (65% против 60% в контроле), однако различие не достигло статистической значимости (ОШ=1,29, $p>0,05$).

trast, demonstrated an association with an increased risk (OR=0.41, $p=0.01$), indicating a potential protective role of the C allele.

Analysis of the *eNOS* (rs2070744) polymorphism revealed a statistically significant association of the TT genotype with AMD within the recessive model (OR=2.07; 95% CI: 1.10-3.91; $p=0.026$), indicating the influence of the T allele on increased susceptibility to the disease. The *MMP9* (rs17576) and *eNOS* (rs1549758) polymorphisms did not demonstrate statistically significant associations with AMD in either allelic or genotypic analysis ($p>0.05$). At the same time, for rs17576, a tendency toward a higher frequency of the A allele was observed in patients with AMD (65% versus 60% in controls); however, the difference did not reach statistical significance (OR=1.29, $p>0.05$).

The obtained data emphasize the importance of using different inheritance models – dominant and recessive – when analyzing genetic associations, since this approach makes it possible to identify hidden effects of individual genotypes on the risk of AMD development. The identified associations require further confirmation in larger samples to clarify their prognostic value.

DISCUSSION

The study revealed important genetic associations, underscoring the complexity of AMD pathogenesis. The polymorphisms in the *CYP11B2* and *eNOS* genes were the most significant, confirming their involvement in the regulation of key pathogenic processes

Таблица 1 Сравнение распределения генотипов анализируемых полиморфизмов

Ген/Полиморфизм Gene/Polymorphism	Генотип Genotype	ОГ, n MG, n	КГ, n CG, n	p	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
<i>CYP11B2</i> rs1799998	CC	15	28	=0.006	0.53 (0.29-0.95)*
	CT	9	44		
	TT	23	28		
<i>eNOS</i> rs2070744	CC	4	6	>0.05	2.07 (1.10-3.91)***
	CT	17	48		
	TT	37	46		
<i>MMP9</i> rs17576	AA	27	36	>0.05	1.71 (0.89-3.29)
	AG	18	47		
	GG	10	17		
<i>eNOS</i> rs1549758	CC	35	54	>0.05	1.36 (0.72-2.56)
	CT	18	36		
	TT	4	10		

Примечания: p – статистическая значимость различий между ОГ и КГ (по критерию хи-квадрат); * – аллель С vs Т; ** – аллель ТТ vs СС+СТ; *** – аллель ТТ vs СС+СТ
Notes: p – statistical significance of differences between the MG and CG according to the chi-square test; * – allele C vs T; ** – TT vs CC+CT; *** – TT vs CC+CT

Таблица 2 Сравнение распределения аллелей

Table 2 Comparison of allele distribution

Ген/Полиморфизм Gene/Polymorphism	Аллель Allele	ОГ, n MG, n	КГ, n CG, n	p	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
<i>CYP11B2</i> rs1799998	C	29	100	0.016	0.53 (0.29-0.95)
	T	55	100		
<i>eNOS</i> rs2070744	C	25	60	>0.05	0.64 (0.37-1.10)
	T	91	140		
<i>MMP9</i> rs17576	A	72	119	>0.05	1.29 (0.81-2.06)
	G	38	81		
<i>eNOS</i> rs1549758	C	88	145	>0.05	1.28 (0.75-2.19)
	T	26	55		

Примечание: p – статистическая значимость различий между ОГ и КГ (по критерию хи-квадрат)
Note: p – statistical significance of differences between the MG and CG according to the chi-square test

Полученные данные подчёркивают значимость использования различных моделей наследования (доминантной и рецессивной) при анализе генетических ассоциаций, поскольку именно такой подход позволяет выявить скрытые влияния отдельных генотипов на риск развития ВМД. Выявленные связи требуют дальнейшего подтверждения в более крупных выборках для уточнения их прогностической ценности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования выявили важные генетические ассоциации, свидетельствующие о сложности патогенеза ВМД. Наибольшее значение имели полиморфизмы генов *CYP11B2* и *eNOS*, что подтверждает их участие в регуляции ключевых патогенетических процессов, таких как окислительный стресс, липидный обмен и сосудистая дисфункция. Так, полиморфизм *CYP11B2* rs1799998 показал защитный эффект для аллеля С (ОШ=0,53), что может быть связано с его влиянием на метаболизм липидов, критически важный для поддержания гомеостаза сетчатки. Проблема нарушения равновесия Харди-Вайнберга в группе пациентов требует внимательной интерпретации, поскольку это может свидетельствовать о скрытых популяционных эффектах, таких как стратификация или отбор, что, в свою очередь, ограничивает обоснованность обобщения результатов.

Полиморфизм гена *eNOS* rs2070744 показал значимую ассоциацию с повышенным риском развития ВМД в рецессивной модели (ОШ=2,07 для генотипа ТТ), что может свидетельствовать о его участии в нарушении микроциркуляции и ишемическом повреждении макулы. *eNOS* играет ключевую роль в синтезе оксида азота (NO), который регулирует сосудистый тонус и микроциркуляцию, а также участвует в процессах воспаления [11]. Эти данные открывают новые возможности в контексте использования препаратов, влияющих на NO-зависимые пути, таких как анти-VEGF средства (например, афлиберцепт и ранибизумаб), которые, как известно, могут модулировать активность *eNOS* [12].

В то же время, для полиморфизма rs1549758 не было выявлено значимых ассоциаций с ВМД, что может указывать на возможные эпигенетические или внешние факторы, влияющие на активность данного гена.

Полиморфизм гена *MMP9*, несмотря на свою ожидаемую роль в деградации внеклеточного матрикса и ремоделировании сосудистой стенки [13], не показал статистически значимых ассоциаций с ВМД. Эти данные противоречат результатам ряда других исследований [14], что может быть объяснено этническими различиями в распределении аллелей или недостаточной статистической мощностью выборки.

Интересным аспектом является гипотетическая роль гена *CYP11B2*, который кодирует альдостеронсинтазу и участвует в регуляции липидного обмена и воспалительных процессов. Его связь с такими коморбидными факторами, как гипертензия [15] и атеросклероз [16], коррелирует с риском развития ВМД, однако прямые генетические ассоциации ещё не установлены. Влияние этого гена на сосудистую проницаемость и окислительный стресс делает его перспективной целью для дальнейших исследований. Например, ингибиторы альдостерона, которые уже используются в лечении гипертензии, могут теоретически замедлить прогрессирование заболевания за счёт снижения продукции активных форм кислорода, что требует дополнительного экспериментального подтверждения.

Ограничения исследования. Одним из ограничений данного исследования является относительно малый размер выборки, а также отсутствие учёта некоторых факторов, таких как курение или сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, которые

such as oxidative stress, lipid metabolism, and vascular dysfunction. Thus, the *CYP11B2* (rs1799998) polymorphism demonstrated a protective effect for the C allele (OR=0.53), which may be associated with its influence on lipid metabolism, a process critically important for maintaining retinal homeostasis. The issue of deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium in the patient group requires careful interpretation, as it may indicate hidden population effects, such as stratification or selection, which, in turn, limit the validity of generalizing the results.

The *eNOS* (rs2070744) gene polymorphism showed a significant association with an increased risk of AMD development in the recessive model (OR=2.07 for the TT genotype), suggesting its involvement in impaired microcirculation and ischemic damage to the macula. *eNOS* plays a key role in the synthesis of nitric oxide (NO), which regulates vascular tone and microcirculation and is also involved in inflammatory processes [11]. These data open new possibilities for using drugs that affect NO-dependent pathways, such as anti-VEGF agents – for example, aflibercept and ranibizumab – which are known to modulate *eNOS* activity [12].

At the same time, no significant association with AMD was observed for the rs1549758 polymorphism, suggesting that epigenetic or external factors may influence the activity of this gene.

The *MMP9* gene polymorphism, despite its expected role in extracellular matrix degradation and vascular wall remodeling [13], did not show statistically significant associations with AMD. These data contradict the results of several other studies [14], which may be explained by ethnic differences in allele distribution or insufficient statistical power of the sample.

An interesting aspect is the hypothetical role of the *CYP11B2* gene, which encodes aldosterone synthase and regulates lipid metabolism and inflammatory processes. Its association with such comorbid factors as hypertension [15] and atherosclerosis [16] correlates with the risk of AMD development; however, direct genetic associations have not yet been established. The influence of this gene on vascular permeability and oxidative stress makes it a promising target for further research. For example, aldosterone inhibitors, already used in the treatment of hypertension, may theoretically slow disease progression by reducing reactive oxygen species production, a hypothesis that requires additional experimental confirmation.

Study limitations. One limitation of this study is the relatively small sample size, as well as the lack of adjustment for certain factors, such as smoking or concomitant cardiovascular diseases, which may substantially affect the results. In addition, rare genotypes, such as TT for *eNOS* (rs1549758), were represented in only a few cases, reducing the statistical power of the analysis. These limitations underscore the importance of conducting larger-scale studies that account for multiple confounders and diverse populations, enabling a more complete characterization of genetic risk factors for AMD.

CONCLUSION

Thus, the interaction between local retinal mechanisms and systemic mechanisms, including vascular and metabolic pathways mediated by the *CYP* and *eNOS* genes, forms a complex network of pathogenetic processes that require further analysis. The development of a strategy combining genetic risk stratification with targeted correction of molecular abnormalities may become an important step toward personalized treatment and improved prognosis for patients with AMD. The present study confirms the important roles of the *CYP* and *eNOS* genes in the pathogenesis of AMD by modulating oxidative stress, lipid metabolism, and vascular dysfunction.

могут существенно влиять на результаты. Кроме того, редкие генотипы, такие как TT для *eNOS* rs1549758, были представлены в ограниченном числе случаев, что уменьшает статистическую мощность анализа. Эти ограничения подчёркивают важность проведения более масштабных исследований с учётом множества конфаундеров и различных популяций, что позволит более полно охарактеризовать генетические факторы риска ВМД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, взаимодействие локальных (на уровне сетчатки) и системных (сосудистых, метаболических) механизмов,

опосредованных генами *CYP* и *eNOS*, формирует сложную сеть патогенетических процессов, которые требуют дальнейшего анализа. Разработка стратегии, сочетающей генетическую стратификацию риска с таргетной коррекцией молекулярных нарушений, может стать важным шагом на пути к персонализированному лечению и улучшению прогноза для пациентов с ВМД. Проведённое исследование подтверждает важную роль генов *CYP* и *eNOS* в патогенезе ВМД через модуляцию окислительного стресса, липидного метаболизма и сосудистой дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):31. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00265-2>
2. Эфендиева МХ, Рудько АС, Карпилова МА. Патологические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2016;15(3):81-92.
3. Zhang S, Ren J, Chai R, Yuan S, Hao Y. Global burden of low vision and blindness due to age-related macular degeneration from 1990 to 2021 and projections for 2050. *BMC Public Health*. 2024;24(1):3510. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-21047-x>
4. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6 (6):493-7. <https://doi.org/10.22608/APO.2017251>
5. Бикбов ММ, Халимов ТА. Этиопатогенез неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(1):96-105. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.1.12>
6. Смолякова ГП, Егоров ВВ, Коленко ОВ, Данилова ЛП, Соловьёва ЮБ. Возрастная макулярная дегенерация, сухая форма. Современные подходы к профилактике и медикаментозному лечению. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2019;3:56-60.
7. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, Wathern AK, Wormald R, Fletcher AE, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in american whites: Systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):85-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.04.003>
8. Nguyen J, Brantley MA Jr, Schwartz SG. Genetics and age-related macular degeneration: A practical review for clinicians. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2024;16(1):3. <https://doi.org/10.31083/j.fbs1601003>
9. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. 2016;48(2):134-43. <https://doi.org/10.1038/ng.3448>
10. Gorman BR, Voloudakis G, Igo RP Jr, Kinzy T, Halladay CW, Bigdeli TB, et al. Genome-wide association analyses identify distinct genetic architectures for age-related macular degeneration across ancestries. *Nat Genet*. 2024;56(12):2659-71. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01764-0>
11. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*. 2020;40:158-89. <https://doi.org/10.1002/med.21599>
12. De Cilla S, Farruggio S, Cocomazzi G, Mary D, Alkabes M, Rossetti L, et al. Aflibercept and ranibizumab modulate retinal pigment epithelial cells function by acting on their cross talk with vascular endothelial cells. *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(2):161-79. <https://doi.org/10.33594/000000212>
13. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
14. Sohn EH, Han IC, Roos BR, Faga B, Luse MA, Binkley EM, et al. Genetic association between MMP9 and choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2021;1(1):100002. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2020.100002>
15. Зеленская ЕМ, Кох НВ, Киреева ВВ, Апарцин КА, Лифшиц ГИ. Ассоциация гена CYP11B2 с риском развития гипертонической болезни и атеротром-

REFERENCES

1. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):31. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00265-2>
2. Efendieva MKh, Rudko AS, Karpilova MA. Patofiziologicheskie aspekty vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii i glaukomy [Pathophysiological aspects of age-related macular degeneration and glaucoma]. *Natsional'nyy zhurnal Glaukoma*. 2016;15(3):81-92.
3. Zhang S, Ren J, Chai R, Yuan S, Hao Y. Global burden of low vision and blindness due to age-related macular degeneration from 1990 to 2021 and projections for 2050. *BMC Public Health*. 2024;24(1):3510. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-21047-x>
4. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6 (6):493-7. <https://doi.org/10.22608/APO.2017251>
5. Bikbov MM, Khalimov TA. Etiopatogenez neekssudativnoy vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii (obzor literatury) [Etiopathogenesis of non-exudative age-related macular degeneration (literature review)]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(1):96-105. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.1.12>
6. Smolyakova GP, Egorov VV, Kolenko OV, Danilova LP, Solovyova YuB. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya, sukhaya forma. Sovremennyye podkhody k profilaktike i medikamentoznomu lecheniyu [Age-related macular degeneration, dry form. Modern approaches to prevention and drug treatment]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2019;3:56-60.
7. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, Wathern AK, Wormald R, Fletcher AE, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in american whites: Systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):85-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.04.003>
8. Nguyen J, Brantley MA Jr, Schwartz SG. Genetics and age-related macular degeneration: A practical review for clinicians. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2024;16(1):3. <https://doi.org/10.31083/j.fbs1601003>
9. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. 2016;48(2):134-43. <https://doi.org/10.1038/ng.3448>
10. Gorman BR, Voloudakis G, Igo RP Jr, Kinzy T, Halladay CW, Bigdeli TB, et al. Genome-wide association analyses identify distinct genetic architectures for age-related macular degeneration across ancestries. *Nat Genet*. 2024;56(12):2659-71. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01764-0>
11. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*. 2020;40:158-89. <https://doi.org/10.1002/med.21599>
12. De Cilla S, Farruggio S, Cocomazzi G, Mary D, Alkabes M, Rossetti L, et al. Aflibercept and ranibizumab modulate retinal pigment epithelial cells function by acting on their cross talk with vascular endothelial cells. *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(2):161-79. <https://doi.org/10.33594/000000212>
13. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
14. Sohn EH, Han IC, Roos BR, Faga B, Luse MA, Binkley EM, et al. Genetic association between MMP9 and choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2021;1(1):100002. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2020.100002>
15. Zelenskaya EM, Koh NV, Kireeva VV, Apartsin KA, Lifshits GI. Assotsiatsiya gena CYP11B2 s riskom razvitiya gipertonicheskoy bolezni i aterotromboticheskikh os-

ботических осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):63-8. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-63-68>

16. Liu M, Gutierrez J. Genetic risk factors of intracranial atherosclerosis. Genetic risk factors of intracranial atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(4):13. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0831-5>

lozhneniy [Association of SIP1182 gene with the risk of developing hypertension and atherothrombotic complications]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(3):63-8. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-63-68>

16. Liu M, Gutierrez J. Genetic risk factors of intracranial atherosclerosis. Genetic risk factors of intracranial atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(4):13. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0831-5>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плотников Денис Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией интегративной эпидемиологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанский государственный медицинский университет

Researcher ID: AAO-3132-2021

Scopus ID: 57202400688

ORCID ID: 0000-0002-9950-8992

Author ID: 1192580

E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

Николаева Диана Михайловна, ординатор кафедры профилактической медицины по специальности «Лабораторная генетика» Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет

Researcher ID: NEU-6793-2025

ORCID ID: 0009-0007-0142-4349

E-mail: dianaaa.nikolaeva.1999@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнена за счёт гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Плотников Денис Юрьевич

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией интегративной эпидемиологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанский государственный медицинский университет

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

Тел.: +7 (843) 2388371

E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

AUTHORS' INFORMATION

Plotnikov Denis Yurievich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Integrative Epidemiology Laboratory, Central Research Laboratory, Kazan State Medical University

Researcher ID: AAO-3132-2021

Scopus ID: 57202400688

ORCID ID: 0000-0002-9950-8992

Author ID: 1192580

E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

Nikolaeva Diana Mikhaylovna, Medical Resident in Genetics Laboratory, Department of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University

Researcher ID: NEU-6793-2025

ORCID ID: 0009-0007-0142-4349

E-mail: dianaaa.nikolaeva.1999@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The study was supported by a grant from the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young PhD-holders – postdoctoral researchers – for the purpose of defending a doctoral dissertation, conducting research work, and performing employment duties in scientific and educational institutions of the Republic of Tatarstan within the framework of the State Program of the Republic of Tatarstan “Scientific and Technological Development of the Republic of Tatarstan”. The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Plotnikov Denis Yurievich

Candidate of Medical Sciences, Head of the Integrative Epidemiology Laboratory, Central Research Laboratory, Kazan State Medical University

420012, Russian Federation, Kazan, Butlerov str., 49

Tel.: +7 (843) 2388371

E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ПДЮ

Сбор материала: НДМ

Статистическая обработка данных: НДМ

Анализ полученных данных: ПДЮ, НДМ

Подготовка текста: НДМ

Редактирование: ПДЮ

Общая ответственность: ПДЮ, НДМ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: PDYu

Data collection: NDM

Statistical analysis: NDM

Analysis and interpretation: PDYu, NDM

Writing the article: NDM

Critical revision of the article: PDYu

Overall responsibility: PDYu, NDM

Поступила 13.05.25

Принята в печать 28.05.26

Submitted 13.05.25

Accepted 28.05.26