



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-2

УДК 616-056.7:575

Применение метода Менделевской рандомизации для оценки причинно-следственных связей в офтальмологии (обзор)

Д.Ю. Плотников , Л.Ш. Ашрятова , С.А. Панкратова 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»,
ул. Бутлерова, д.49, г. Казань, 420012, Российская Федерация
Автор для переписки: Д.Ю. Плотников (denis.plotnikov@kazangmu.ru)

Резюме

Актуальность: Менделевская рандомизация (МР) широко применяется в генетической эпидемиологии и позволяет использовать результаты полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies; GWAS) для оценки причинно-следственных связей между различными факторами риска и клиническими признаками или заболеваниями, в том числе в офтальмологии. **Цель исследования:** Оценить текущие возможности применения МР в офтальмологических исследованиях. **Материалы и методы:** Проведен поиск научных статей в системах Scopus, Medline и Web of Science по состоянию на август 2022 с помощью протокола PRISMA «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа». Была извлечена следующая информация: исследуемый(е) фактор(ы) риска и заболевания (состояния), дизайн Менделевского рандомизированного исследования, проведенный(е) анализ(ы) чувствительности, если таковой имелся, использованный(е) генетический инструмент(ы), а также была ли подтверждена в результате исследования причинно-следственная связь между фактором риска и исходом. **Результаты:** В текущий обзор были включены 37 публикаций, в которых было проверено 211 ассоциаций фактора риска с офтальмологическим заболеванием (признаком). Исследования были опубликованы в рецензируемых журналах по август 2022 года; 25 из них (67,5%) опубликованы в 2020 г. или позже. Методом МР установлена причинно-значимая роль липидов сыворотки крови, С-реактивного белка, свободного тироксина, курения и приема алкоголя в развитии возрастной макулярной дегенерации. Для глаукомы была показана значимость диабета 2 типа, глюкозы сыворотки крови, наличия аномалий рефракции, повышенного внутриглазного давления. МР анализ выявил влияние повышенного внутриглазного давления, уровня образования, массы тела при рождении на развитие аномалий рефракции. Роль диабета 2 типа, артериальной гипертензии и курения в развитии катаракты была определена с помощью метода МР. **Заключение:** Результаты 97 МР исследований в офтальмологии выявили значимую роль ряда факторов риска в развитии глазных заболеваний, что послужит ориентиром для проведения клинических испытаний и разработки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: Менделевская рандомизация; полиморфизм; полногеномные исследования ассоциаций; заболевания глаз

Для цитирования: Плотников ДЮ, Ашрятова ЛШ, Панкратова СА. Применение метода Менделевской рандомизации для оценки причинно-следственных связей в офтальмологии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):23-52. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-2

Mendelian randomization in eye disorders (review)

Denis Yu. Plotnikov , Liana Sh. Ashryatova , Sofya A. Pankratova 

Kazan State Medical University,
49 Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Corresponding author: Denis Yu. Plotnikov (denis.plotnikov@kazangmu.ru)

Abstract

Background: Mendelian randomization (MR) is an analytic approach in genetic epidemiology which uses the results of genome-wide association studies (GWAS) to assess causal relationships between various risk factors and phenotypes of interest (or diseases) in ophthalmology. **The aim of the study:** To describe the current opportunities for the use of MR in ophthalmic research. **Materials and methods:** We searched Scopus, Medline and Web of Science journals up to August 2022 using the PRISMA protocol “Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis”. The following information was extracted: identified risk factor(s) and disease(s), design of Mendelian randomization study, sensitivity analysis(es) performed if any, genetic instrument(s) used, and also whether the causal relationship between risk and outcome was confirmed by the results of the study. **Results:** The current review included a total of 37 publications that tested 211 associations of a risk factor with an ophthalmic disease. The articles included were published in peer-reviewed journals up to August 2022 with 25 of them (67,5%) published in 2020 or later. The MR method indicated the causal role of blood serum lipids, C-reactive protein, free thyroxine, smoking and alcohol intake in the development of age-related macular degeneration. For glaucoma, type 2 diabetes, serum glucose, refractive abnormalities, and elevated intraocular pressure have been shown to be significant. MR analysis revealed the role of elevated intraocular pressure, level of education, body weight at birth in the development of refractive errors. The role of type 2 diabetes, hypertension and smoking in the development of cataracts was determined using the MR method. **Conclusion:** The results of 97 MR analyses in ophthalmology have revealed a significant role of a number of risk factors in the development of eye diseases, which will serve as a guideline for clinical trials and drug development.

Keywords: Mendelian randomization; SNP; GWAS; eye disorders

For citation: Plotnikov DYU, Ashryatova LSh, Pankratova SA. Mendelian randomization in eye disorders (review). Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):23-52. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-2

Введение. Офтальмологические заболевания являются важной проблемой для общественного здравоохранения. Рост распространенности угрожающих зрению нарушений, таких как некоррегированные аномалии рефракции и катаракта, является одной из основных причин слепоты и нару-

шений зрения во всем мире [1, 2], что подчеркивает их социальную значимость. В настоящее время отмечается рост распространенности офтальмологической патологии, связанный с повсеместным старением населения, причем в возрастной группе старше 40 лет прогнозируется трехкратное

увеличение числа людей, страдающих заболеваниями глаз [3] в каждые последующие 10 лет жизни. Поэтому выявление причинно-значимых факторов риска офтальмологических заболеваний имеет важное значение в своевременной диагностике и лечении заболеваний глаз. Тем не менее, стандартные наблюдательные исследования имеют ограниченные возможности для оценки причинно-следственной связи между воздействием (фактором риска) и исходом (клиническим состоянием), поскольку смещение оценки и обратная причинно-следственная связь могут привести к систематической ошибке, что отражено в высказывании: «ассоциация не подразумевает причинно-следственную связь» [4, 5]. Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) считаются золотым стандартом метода установления причинно-следственных связей в эпидемиологии [6, 7]. Однако и у РКИ имеются определенные недостатки: они занимают много времени, требуют значительных ресурсов и могут быть нарушать этические нормы – например, представим себе РКИ, в котором изучается роль школьного образования на развитие миопии. В этом случае исследователи должны случайным образом распределить детей в две группы: одних обучать, а вторую оставить без учебной нагрузки, что является невыполнимым заданием.

Менделевская рандомизация (MR) – это статистический метод в эпидемиологии, при котором генетические варианты (SNP), связанные с определенным воздействием (фактором риска), например, курением, используются в качестве инструментальных переменных для оценки причинно-следственного воздействия данного воздействия на интересующий исход, такой как конкретное заболевание глаз [8]. MR является эффективным способом контроля наличия обратной причинно-следственной связи и позволяет снизить риск систематической ошибки из-за смещения оценки [9].

Катан в 1986 г. [10] представил концепцию использования генетических вариантов в качестве инструментальных переменных. В своей новаторской работе он

предложил использовать полиморфизмы гена аполипопротеина Е (APOE) для определения причинно-следственной связи между уровнем холестерина в сыворотке и раком. Он предположил, что пациенты, наследующие аллель «снижающую уровень холестерина», не будут систематически отличаться от людей, не наследующих такой аллель, следуя закону Менделя о случайном распределении аллелей при зачатии. Тем не менее, люди, унаследовавшие аллель, снижающую уровень холестерина, будут иметь риск рака чуть ниже среднего, при условии, что более высокий уровень холестерина вызывает повышенный риск рака. Gray и Wheatley [11] были первыми авторами, использовавшими термин «Менделевская рандомизация», который был позднее популяризирован Davey Smith и Ebrahim [12].

Чтобы быть валидной (допустимой) инструментальной переменной, генетический вариант должен соответствовать трем критериям: (1) быть значимо связанным с воздействием (фактором риска) (β_{GX} на Рис. 1); (2) быть не связанным с факторами, искажающими ассоциацию «воздействие-результат» ($\beta_{GU} = 0$ на Рис. 1); (3) быть связанным с результатом только через воздействие ($\beta_{GY} = 0$ на Рис. 1). Поскольку результаты многочисленных полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association study; GWAS) общедоступны [13], обычно несложно найти генетические варианты, соответствующие первому критерию; исследователи обычно выбирают полиморфизмы, связанные с фактором риска с уровнем значимости $p < 5 \times 10^{-8}$. Невозможно проверить соответствие второму и третьему критерию; поэтому был разработан ряд анализов чувствительности, чтобы обеспечить достоверную оценку причинно-следственной ассоциации, даже если некоторые из генетических вариантов не являются валидным инструментальными переменными [14, 15, 16]. Среди основных статистических методов, применимых в анализах чувствительности следует отметить регрессию Эггера (MR-Egger), и метод взвешенной медианы (weighted median).

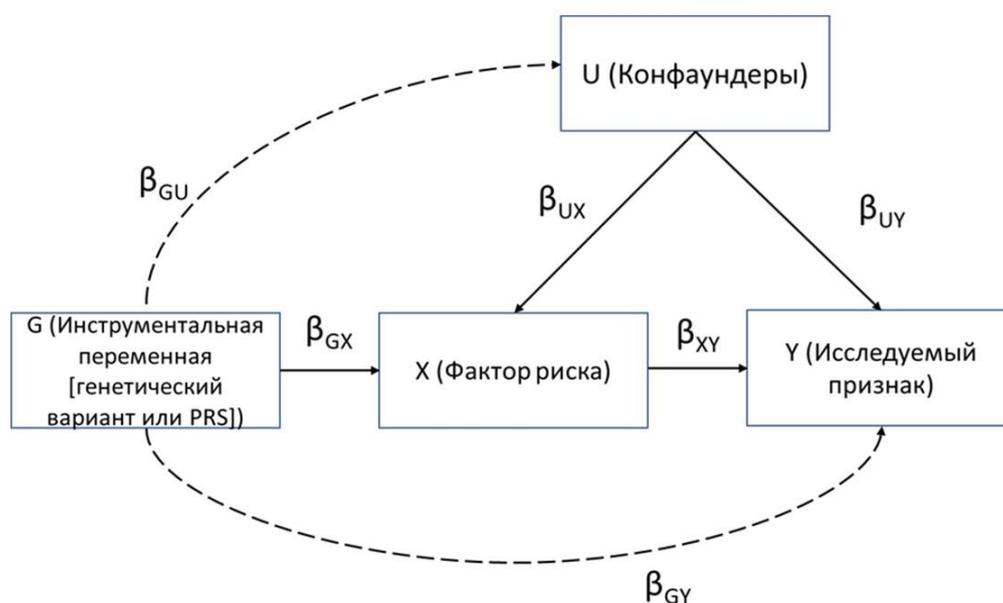


Рис. 1. Графическая модель метода Менделевской рандомизации
Fig. 1. Graphical model of the Mendelian randomization method

Менделевская рандомизация проводится на одной или двух выборках. В первом случае, степень корреляции SNP с фактором риска и исходом оценивается на одной выборке. Данный тип исследования требует доступа к генетической и фенотипической информации у каждого из участников этой выборки. Во втором случае одна выборка используется для оценки ассоциации генетических вариантов с фактором риска, а другая для оценки ассоциации с исходом. Двухвыборочный анализ МР позволяет использовать сводные статистические данные как индивидуальных GWAS, так и их мета-анализов, включающие коэффициенты регрессии и стандартные ошибки для генетических вариантов. Важным преимуществом этого метода является то, что они проводятся на больших выборках, позволяя увеличить статистическую мощность исследования, также результаты зачастую находятся в свободном доступе [17].

Интерпретация результатов МР-исследования требует учета множества факторов, в том числе выбора дизайна МР-исследования, валидности инструментальных переменных и достаточности мощности статистического теста. На основании выполнения вышеперечисленных условий интерпретация результатов МР-исследования

должна по-прежнему основываться на принципах доказательной медицины [18], в том числе с применением метода триангуляции, когда оцениваются данные, полученные различными методами из разных источников [19].

Несмотря на растущий интерес эпидемиологического исследовательского сообщества к применению метода МР, ранее сообщалось, что количество МР-исследований офтальмологических заболеваний ограничено [20]. Мы провели систематический обзор литературы по применению метода Менделевской рандомизации в офтальмологической эпидемиологии.

Цель исследования. Оценить текущие возможности применения МР в офтальмологических исследованиях.

Материалы и методы исследования. Авторы следовали контрольному списку предпочтительных элементов для систематического обзора и метаанализа (PRISMA)» [21] при проведении данного обзора.

Был проведен поиск статей для выявления исследований с использованием менделевского подхода рандомизации для оценки причинно-следственной связи различных факторов риска с признаками, свя-

занными с глазами. Поиск проводился в базах данных Medline, Web of Science и Scopus с момента создания до марта 2022 года исследований МРТ, изучающих связь генетически предсказанных факторов риска с риском развития офтальмологического заболевания, используя следующий алгоритм: «Mendelian Randomization OR Mendelian Randomisation OR genetic instrumental variable OR genetic instrument) AND (glaucoma OR POAG OR NTG OR intraocular* OR IOP OR AMD OR macular* OR strabismus OR myopia OR refractive error OR hyperopia OR astigmatism)». Была извлечена следующая информация: исследуемый(е) фактор(ы) риска и заболевания (состояния), дизайн Менделевского рандомизированного исследования, проведенный(е) анализ(ы) чувствительности, если таковой имелся, использованный(е) генетический инструмент(ы), а также была ли подтверждена в результате исследования причинно-следственная связь между фактором риска и исходом.

Поскольку некорректный выбор инструментов может привести к систематической ошибке в оценке эффекта, мы проверяли критерии выбора инструментов (сила связи SNP-экспозиция) в каждом исследовании, была ли представлена информация о доле дисперсии фактора риска, объясненной инструментами. В случае проведения анализа чувствительности оценивалась согласованность результатов с точки зрения величины и направления эффекта.

Необходимо отметить, что в отечественной научной литературе отсутствуют публикации по данной тематике (по состоянию на август 2022 года)

Результаты и их обсуждение. В ходе первоначального поиска было найдено 487 публикаций; 56 из них были оценены в полнотекстовом формате, при этом 19 были исключены, в результате чего 37 исследований были включены в текущий обзор (Рис. 2). В этих 37 исследованиях было проверено 211 ассоциаций фактора риска с офтальмологическим заболеванием (признаком).

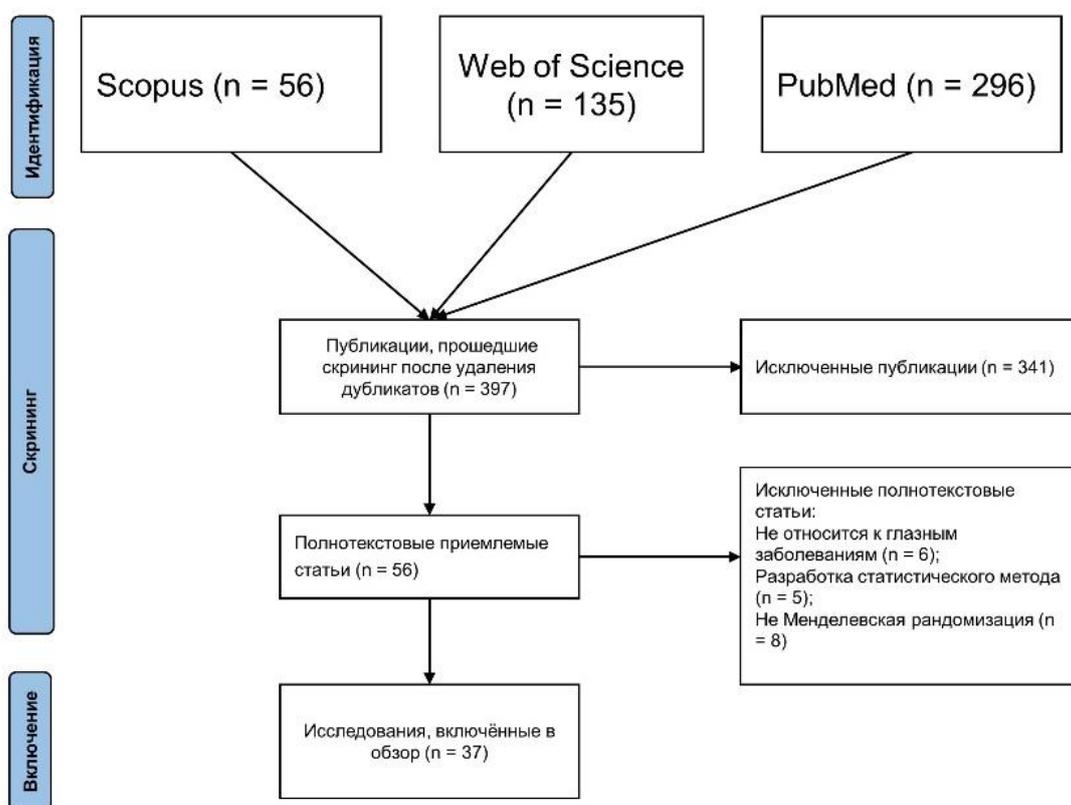


Рис. 2. Этапы поиска и отбора литературных источников для обзора
Fig. 2. Stages of search and selection of literary sources for the review

Исследования были опубликованы в рецензируемых журналах по август 2022

года; 25 из них (67,5%) опубликованы в 2020 г. или позже (Рис 3).

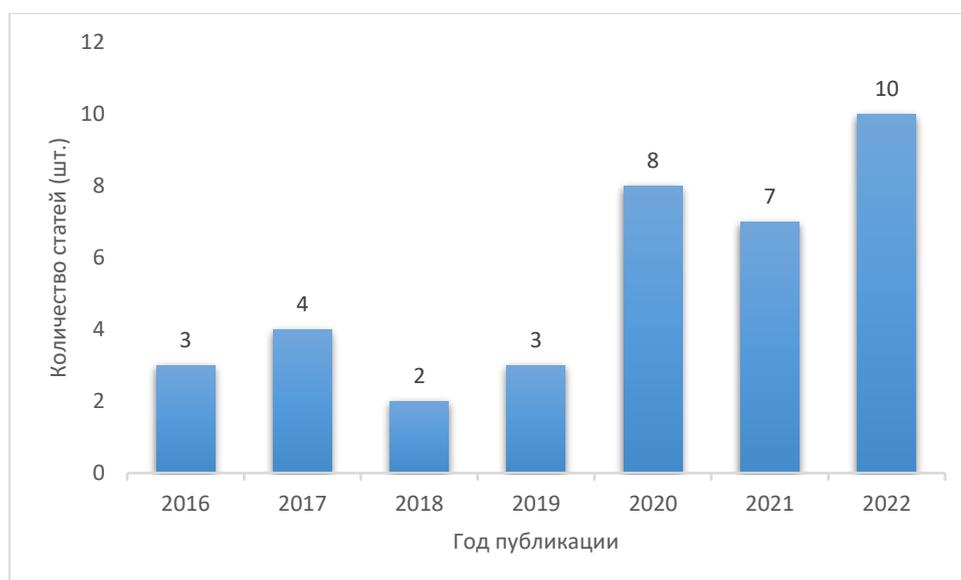


Рис. 3. Количество публикаций по годам

Fig. 3. Number of publications by years

Исследуемые популяции

Регрессионные коэффициенты, количественно определяющие генетическую ассоциацию инструмента с фактором риска в основном были получены из полногеномных исследований ассоциаций (GWAS), проведенных среди участников европейского происхождения (187 анализов, 88,6%), тогда как доля GWAS на смешанной выборке была значительно меньше: 16 анализов, 7,6%, и всего 5 анализов было проведено на азиатской популяции, что составило 2,4%. Для 3 (1,4%) анализов не было приведено данных о выборке. Схожая картина наблюдалась и для популяций, в которых оценивалась ассоциация инструмента с заболеванием. Доля европейской выборке составила 185 анализов, 87,6%, азиатской выборке 14 анализов (6,6%), смешанных групп (европейцы и азиаты; 9 анализов, 4,3%); и для 3 (1,4%) анализов исходная популяция не сообщалась.

Размер выборки полногеномного исследования ассоциации, проведенного для фактора риска был указан в 26 (70,3%) публикациях для 164 анализов (77,8%). Размер выборки GWAS варьировался от 1966 до 1407282 человек, с медианным значением 188578 участников. Что касается GWAS

для исходов, то размер выборки варьировался от 1966 для задней субкапсулярной катаракты до 536253 для старческой катаракты; медианное количество участников составило 70018 человек. В четырех (10,8%) публикациях не сообщалось о размере выборки GWAS для исходов в 9 проведенных МР анализах (4,3%).

Наиболее часто изучаемым фактором риска было влияние липидов сыворотки, которое было исследовано в 60 анализах (28,4%), за которыми следовали фенотипы, связанные с диабетом 2 типа (25 анализа, 11,8%). Что касается исхода, представляющего интерес, в большинстве исследований рассматривалось влияние воздействия на возрастную макулярную дегенерацию (ВМД; 93 анализа, 44,1%) и на глаукому и ее эндофенотипы [22] (50 анализов, 23,7%).

Выбор инструмента

Все генетические инструменты были выбраны на основе значимости их ассоциации с фенотипом воздействия; наиболее часто сообщаемый порог значимости был $P < 5 \cdot 10^{-8}$ (166 анализов, 78,8%). В одном исследовании (0,5%) использовались различные пороговые значения p в диапазоне от $p < 0,5$ до $p < 10^{-7}$, а в 39 (18,5%) анализах порог значимости не сообщался. Доля дисперсии

фактора риска (ДД), объясненная генетическими инструментами, является параметром, необходимым для расчета статистической мощности в менделевском анализе рандомизации (33); это значение было указано в 106 (50,2%) анализах. Самое низкое значение ДД было показано для уровня витамина D в сыворотке (0,1%), а максимальное значение ДД было сообщено для липопротеина А (16%); с медианным значением в 7%. При известных значениях ДД можно рассчитать статистическую мощность МР исследования, она была представлена в 66 анализах (31,2%). Исследователи использовали от 1 до 526 SNP в качестве инструментальных переменных, медианное значение составило 58 полиморфизмов. В 11 (5,2%) анализах применялся комбинированный полигенный индекс риска (Polygenic risk score или allele score), который рассчитывается как сумма аллелей, ассоциированных с фенотипом, а в качестве взвешивающего коэффициента используется оценка эффекта данного аллеля, полученная при проведении GWAS [23].

МР анализ и методы анализа чувствительности

МР на одной выборке проводился для проверки 24 ассоциаций (11,4%) в 8 исследованиях (21,5%); двухвыборочный дизайн МР применялся в 29 (78,3%), тестируемых 187 ассоциаций (88,5%). В 187 анализах, в которых использовался дизайн МР с двумя выборками, для основным методом определения причинно-значимого влияния фактора риска на исход в 174 анализах (80,2%) был мета анализ оценок эффекта генетических вариантов с использованием метода взвешенных значений обратной дисперсии, тогда как в 12 анализах (5,5%) основным методом была регрессия Эггера. Анализы чувствительности были выполнены 182 (86,2%) раза. Из этих 182 анализов чувствительности подавляющее большинство (178 из 182) представляли собой МР-исследования на двух выборках. Метод МР Эггера был наиболее часто выполняемым анализом чувствительности (169 анализа, 80,1% всех анализов), за которым сле-

довал метод взвешенной медианы (126 анализов, 59,7% всех анализов). Соответствие результатов анализов чувствительности с результатами основных статистических методов отмечалось в 150 из 182 МР.

Факторы риска и исходы

В 97 (45,9%) из 211 случаев МР подтвердила гипотезу о том, что фактор риска оказал причинно-значимое влияние на исход. Среди этих 97 значимых ассоциаций содержание липидов различных фракций в сыворотке было наиболее часто тестируемым воздействием (28 ассоциаций, 28,8%), тогда как возрастная макулярная дегенерация (48 ассоциаций, 49,5%) была наиболее часто тестируемым исходом.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД)

В восьми из 38 рассмотренных публикаций изучалось влияние различных факторов на риск развития ВМД [24-31]. В семи работах авторам удалось установить причинно-следственную связь (Табл. 1), значимые факторы риска представлены на рисунке 4.

ВМД является одним из наиболее изученных с генетической точки зрения заболеваний с момента проведения первого GWAS в 2005 году [32]. Полиморфизмы ряда генов (*APOE*, *LIPC*, *CETP*) ассоциированы как с ВМД, так и с показателями липидного профиля человека [33], поэтому неслучаен интерес исследователей к изучению роли липидов в развитии данного офтальмологического заболевания.

В трех публикациях оценивалась причинно-значимая роль липидов плазмы в патогенезе ВМД и было обнаружено, что генетически детерминированный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличивает риск ВМД (всех подтипов заболевания) как у европейцев, так и у азиатов. В своей работе Burgess и соавторы [24] использовали 86 SNP, значимо ассоциированных с ЛПВП в качестве инструментальных переменных. Кроме того, авторы изучили эффект полиморфизмов генов *HMGRC* и *NCP1L1*, кодирующих мишени липид-снижающих лекарственных препаратов на риск развития



Рис. 4. Причинно-следственная связь между различными факторами риска и возрастной модулярной дегенерацией

Fig. 4. Causal relationship between various risk factors and age-related modular degeneration

ВМД, проведя симуляцию клинического исследования, изучающего влияние этих препаратов на данное заболевание

Авторы пришли к выводу, что гетерогенность в результатах МР анализов может быть обусловлена тем, что полиморфизмы, ассоциированные с уровнем липидов, связаны с различными биологическими механизмами, каждый из которых по-своему вовлечен в патогенез ВМД. Например, МР анализ установил эффект полиморфизма гена *CETP rs5880* на уровне ОШ = 2,10, что значительно выше оценки эффекта всех инструментальных переменных (ОШ = 1,22), а полиморфизмы гена *LIPC* были ассоциированы со сниженным риском ВМД. Такая разнонаправленность эффекта предположительно вызвана несоответствием между ассоциацией полиморфизмов (генов *LIPC*, *CETP*) с уровнем липидов крови и накоплением липидов в сетчатке глаза, являющимся важным фактором риска ВМД.

Fan и соавторы [25] пришли к схожим выводам, используя 96 SNP в качестве инструментов для МР анализа на европейской выборке и 81 SNP для изучения эффекта ЛПВП на ВМД в азиатской выборке. Выявленная разница между полученной оценкой эффекта в разных популяциях (ОШ = 1,21 для европейской и ОШ = 1,51 для азиатской

выборки, соответственно, все $p < 0,05$) может быть объяснена гетерогенной структурой выборок с преобладанием в каждой из них разных форм заболевания.

В работе Nan и соавторов [26] изучалась роль восьми фракций липидов в развитии различных форм ВМД. Для этого исследователи провели ряд GWAS липидов крови на выборке Британского Биобанка ($n = 382786$ до 419185 человек) и использовали полученные сводные статистические данные для дальнейшего анализа. Всего было отобрано от 207 до 488 SNP ассоциированных с определенным фактором риска на полногеномном уровне значимости. Результаты МР анализа для ЛПВП (ОШ = 1,18-1,34 для разных форм ВМД) были сопоставимы с данными более ранних публикаций. Также были получены доказательства причинно-следственной связи между уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и риском ВМД; авторы пришли к выводу, что ЛПНП снижает риск для промежуточной стадии ВМД и географической атрофии (ОШ = 0,77 и 0,70, соответственно). Однако два предыдущих исследования [24, 25] не обнаружили доказательств причинно-следственной связи, аналогичное расхождение в результатах наблюдалось для триглицеридов (ТГ): Nan и соавторы со-

общили, что более высокие уровни ТГ снижали риск ВМД (ОШ = 0,74-0,84, $p < 0,05$ для различных форм ВМД).

В исследовании, проведенном Куан и соавт. [28], изучалось влияние широкого спектра потенциальных факторов риска, включая курение, употребление алкоголя, гипертонию (артериальное давление) и индекса массы тела на риск развития прогрессирующей ВМД. Авторы использовали данные крупномасштабных полногеномных исследований ассоциации факторов риска (от 462690 до 1323091 человек) и отобрали значительное число генетических инструментов: 336 SNP для оценки эффекта начала курения, 289 SNP – для индекса массы тела. Результаты свидетельствовали о значимой связи начала курения с ВМД, причем более сильный эффект был показан для неоваскулярной ВМД (ОШ = 1,26, 95% ДИ 1,03-1,49, $p = 0,02$) по сравнению с географической атрофией (ОШ = 1,24, 95% ДИ 1,11-1,43, $p < 0,001$). Также наблюдалась причинно-следственная связь между прекращением курения и снижением риска ВМД (ОШ = 0,66, 95% ДИ 0,50-0,87, $p = 0,003$), что еще раз подтверждает значимую роль курения в патогенезе ВМД. С помощью 85 SNP, ассоциированных с приемом алкогольных напитков было доказано влияние потребления алкоголя на риск развития ВМД (ОШ = 1,57, 95% ДИ 1,03-2,40, $p = 0,04$).

В одной публикации исследовалась взаимосвязь С-реактивного белка (СРБ), маркера воспаления, и ВМД [27]. В работах, опубликованных ранее, не было выявлена ассоциация полиморфизмов гена *CRP*, кодирующего С-реактивный белок с ВМД, однако дисперсия СРБ, объясненная этими полиморфизмами слишком мала и требовалось наличие более сильного инструмента для проведения МР анализа. Используя 526 SNP, которые объясняли 13% дисперсии СРБ в качестве генетических инструментов, Нап и соавторы обнаружили значимую связь СРБ с повышенным риском развития различных форм ВМД (ОШ от 1,15 до 1,52, $p < 0,05$). В другом исследовании [29] изучалось влияние жирных кислот сы-

воротки крови на ВМД. Авторский коллектив Wang применил следующий подход к выбору генетических инструментов: для основного анализа исследователи выбрали три полиморфизма, rs10740118 гена *JMJD1C*, rs174547 гена *FADS1* и rs16966952 гена *NTAN1* руководствуясь результатами ранее проведенных исследований. Для анализа чувствительности использовались все полиморфизмы, независимо ассоциированные с жирными кислотами на полногеномном уровне значимости (10 SNP для линолевой кислоты и 16 для арахидоновой кислоты). Wang и соавторы обнаружили доказательства защитного действия линолевой кислоты, снижающего риск ВМД (ОШ = 0,97, 95% ДИ 0,945-0,990, $p = 0,005$). Однако, для арахидоновой кислоты повышение ее уровня в сыворотке крови было связано с ростом риска развития ВМД (ОШ = 1,034, 95% ДИ 1,012-1,056, $p = 0,02$). Тем не менее, авторы отметили небольшой размер выборки GWAS ($n = 8631$) для факторов риска как ограничение данного исследования.

В одной публикации была проверена взаимосвязь между аномалией рефракции и ВМД [30]. Wood и Guggenheim выявили наличие причинно-следственной связи, однако авторы пришли к выводу, что влияние аномалии рефракции было незначительным по сравнению с другими известными факторами риска. В исследовании, проведенном Ли и соавторами в 2022 году [31], 24 генетических варианта были использованы в качестве инструментальных переменных, чтобы установить роль свободного тироксина в развитии ВМД. Авторы использовали итоговую статистику крупномасштабного GWAS гормонов щитовидной железы проведенного на выборке из 49269 участников и показали увеличение риска ВМД в зависимости от повышения уровня свободного тироксина (ОШ = 1,19, 95% ДИ 1,06-1,33, $p = 0,005$).

Глаукома

Внутриглазное давление и/или глаукома изучались как исходы в 15 исследованиях, в восьми из них была установлена причинно-следственная связь между фактором риска и исходом (Табл. 2, Рис. 5).

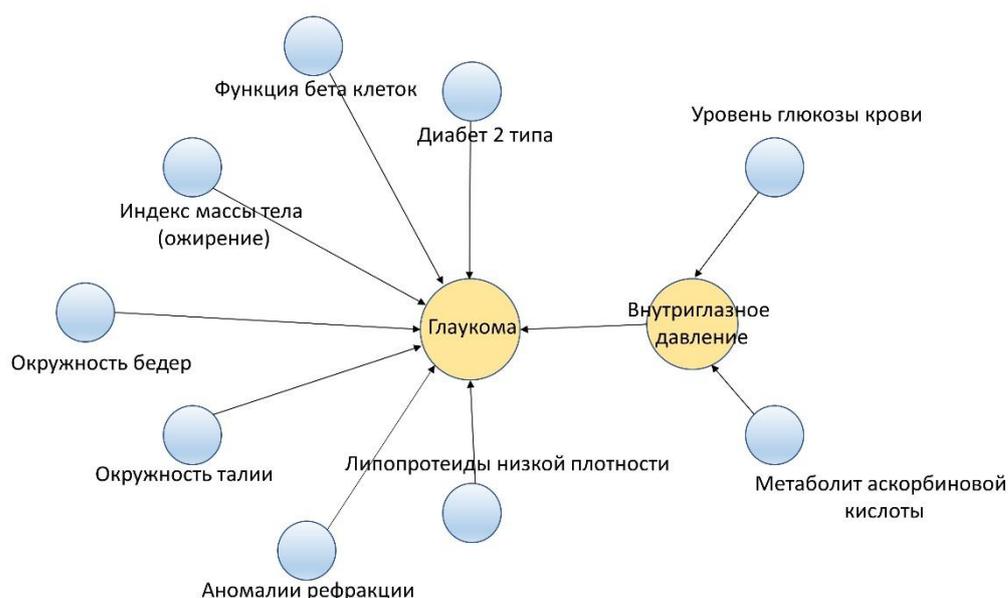


Рис. 5. Причинно-следственная связь между различными факторами риска и глаукомой/внутриглазным давлением

Fig. 5. Causal relationship between various risk factors and glaucoma / intraocular pressure

Исследование Shen и соавторов [34] подтвердило гипотезу о том, что сахарный диабет 2 типа (СД2) является фактором риска первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Кроме того, эти авторы провели дополнительный МР анализ, предназначенный для изучения влияния определенных механизмов, участвующих в развитии СД2: а именно ожирения, функции В-клеток, регуляции инсулина и других метаболических процессов. Это было достигнуто за счет использования полигенных оценок риска (Polygenic risk score; PRS) для конкретных биологических механизмов в качестве инструментальных переменных. Результаты МР анализа, в котором использовалась комбинированная в PRS оценка эффекта 39 SNP показали, что у лиц с СД2 повышен риск развития ПОУГ (ОИШ = 2,53, 95% ДИ 1,06-6,11, $p = 0,04$); с доказательством того, что нарушение регуляции В-клеток причинно-значимо связано с глаукомой (ОИШ = 4,09, 95% ДИ 1,33-12,53, $p = 0,01$). Для последнего анализа использовалось 20 SNP, объединенных в PRS. Значение повышенного уровня глюкозы крови в развитии офтальмогипертензии было также показано в исследовании, проведенном Tan

и соавторами [35]. Авторы исследовали влияние 11 компонентов метаболического синдрома на ПОУГ и эндотипы глаукомы используя итоговую статистику GWAS для каждого из исследуемых признаков. 22 однонуклеотидных полиморфизма, ассоциированных с уровнями глюкозы крови были отобраны в качестве инструментальных переменных для МР анализа, который установил наличие причинно-следственной связи между данным фактором риска и повышением внутриглазного давления ($\beta = 0,80$ (95% ДИ 0,38-1,22, $p = 2,12 \cdot 10^{-4}$ в стандартных отклонениях показателей ВГД).

Коллектив авторов под руководством Lin [36] подтвердил гипотезу о наличии связи между признаками, связанными с ожирением (индекс массы тела и окружность талии) и риском развития ПОУГ. В своей работе, авторы использовали 31 и 33 SNP, ассоциированных с вышеуказанными факторами риска с уровнем значимости $p < 5 \cdot 10^{-8}$. Полученные результаты свидетельствуют о более высоких рисках развития глаукомы у лиц с повышенным индексом массы тела (ОИШ = 1,91, 95% ДИ 1,23-2,98, $p = 0,004$). Вао и соавторы исследовали роль

жирных кислот в развитии глаукомы [37]. Однако авторы сообщили, что результаты их работы были неубедительны, скорее всего, из-за ограниченного количества инструментов, доступных для каждой из протестированных жирных кислот, и относительно небольшого размера выборки GWAS для факторов риска. Два исследования [38, 39] изучали связь между свойствами роговицы и глаукомой. Simcoe и соавторы не обнаружили значимого влияния центральной толщины роговицы, корнеального гистерезиса или фактора резистентности роговицы на риск повышения ВГД. В своем исследовании Curgant и соавторы [40] не нашли доказательств, подтверждающих причинное влияние толщины слоя нервных волокон сетчатки или толщины внутреннего плексиформного слоя на риск развития ПОУГ, но выявили 36 новых локусов, ассоциированных с морфологией сетчатки. Интересным было то, что один из найденных вариантов, rs1254276 гена *SIX6* был ранее определен в GWAS глаукомы. Кроме того, пять из этих 36 SNP были ранее выявлены как ассоциированные с внутриглазным давлением. Авторы также сообщили о значимом влиянии внутриглазного давления (ВГД) на ПОУГ ($\beta = 0,55$, $p = 2,80 \cdot 10^{-85}$).

Исследование, проведенное Simcoe и соавторами [41], оценивало влияние ВГД и аномалий рефракции на риск развития синдрома пигментной дисперсии и риск ПГ. Авторы предоставили доказательства роли близорукости ($\beta = -0,35$, $p = 8,86 \cdot 10^{-7}$) и ВГД ($\beta = 0,42$, $p = 4,05 \cdot 10^{-6}$ в патогенезе пигментной глаукомы. В оригинальной статье результаты были представлены в виде регрессионных коэффициентов, что соответствовало ОШ = 1,42 для миопии и 1,52 для повышения ВГД.

Два исследования MR оценивали риск липидов плазмы [42, 43] при ПОУГ. Исследование, проведенное Xu и соавторами [43] не обнаружило доказательств влияния ЛПНП, ЛПВП или триглицеридов на глаукому. Эти исследователи использовали в общей сложности 185 SNP, связан-

ных с уровнями липидов в плазме, в качестве инструментальных переменных в MR анализе на двух выборках. Данные о генетической ассоциации с факторами риска были получены из большого GWAS у лиц европейского происхождения. Другой подход использовали Nusinović и соавторы, проведя исследование в два этапа. На первом этапе авторы проверили связь липидов крови с ПОУГ у 8503 участников Сингапурского исследования эпидемиологии глазных заболеваний (SEED) путем применения регрессионного анализа с последующим байесовским сетевым моделированием. Пять генетических вариантов генов *ABCA1*, *FADS2*, *APOA5*, *ALDH1A2/LIPC*, *CETP*, связанные с холестерином ЛПВП-3 - признаком, выявленным на первом этапе, впоследствии использовались в качестве инструментов на втором этапе, на котором изучалось влияние связанных с липидами метаболитов на ПОУГ с использованием MR анализа. Результаты второго этапа свидетельствовали о потенциальной значимой роли холестерина ЛПВП-3 в развитии ПОУГ (ОШ = 0,91 (95% ДИ 0,84-0,99, $p = 0,02$)). Авторы сделали предположение о значимой роли полиморфизмов гена *ABCA1*, которые экспрессируются в ганглиозных клетках сетчатки и могут принимать участие в физиологических процессах, протекающих в структурах глаза.

В работе Hysi и соавторов исследовалось влияние метаболита витамина С на ВГД [44]. Исследователи использовали в качестве инструментов 13 SNP, ассоциированных с метаболитом витамина С на уровне значимости $p < 10^{-6}$ и провели MR анализ на двух выборках: Британском Биобанке и когорте Epic-Norfolk [45] и показали наличие причинно-следственной связи ($\beta = -0,67$ $p = 2,04 \cdot 10^{-10}$ на выборке Британского Биобанка и $\beta = -2,89$, $p = 2,50 \cdot 10^{-5}$ на выборке EPIC-Norfolk. Авторы пришли к выводу о наличии генетических факторов, повышающих уровень метаболита витамина С и одновременно с этим, снижающих ВГД.

Роль абструктивного апноэ сна [46] и потребления кофеина [47] в развитии глаукомы также были проверены с помощью МР. Однако эти исследования не выявили значимой роли этих двух потенциальных факторов риска в развитии заболевания.

Влияние аномалий рефракции на риск развития глаукомы оценивалось в исследовании, проведенном Choquet и соавторами в 2022 году [48]. Исследователям удалось установить общие генетические механизмы развития миопии и глаукомы (коэффициент корреляции $r_g = -0,24$, $p = 3,90 \cdot 10^{-5}$). Используя 168 SNP, ассоциированных с аномалиями рефракции в МР анализе, авторы выявили наличие ассоциации между этими

заболеваниями (ОШ = 0,91, $p = 0,02$).

Роль повышенного артериального давления в развитии офтальмогипертензии была исследована в работе Plotnikov и соавторов [49]. В данном исследовании не было выявлено влияния изменения систолического, диастолического и пульсового давления на риск развития глаукомы.

Аномалии рефракции

В шести публикациях рассматривались вопросы, связанные с аномалиями рефракции или близорукостью [50-55] и в пяти из них было показано наличие причинно-следственной связи между факторами риска (Рис. 6) и исходом (Табл. 3).

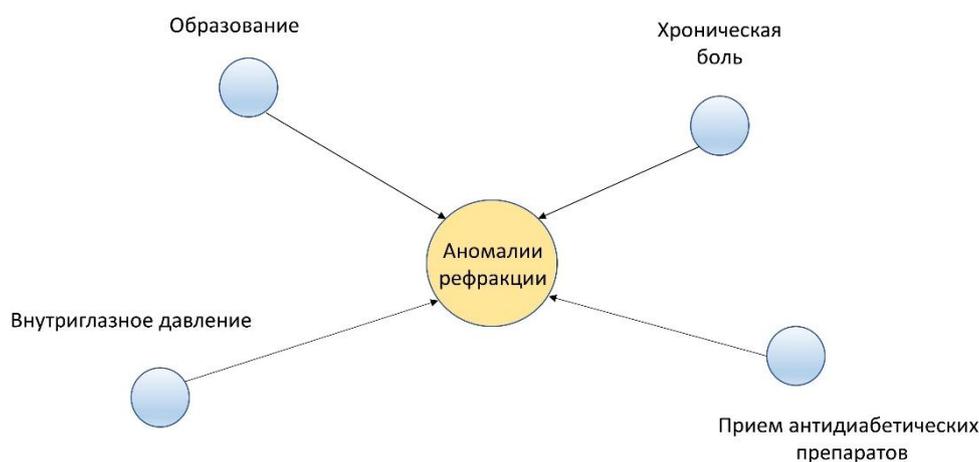


Рис. 6. Причинно-следственная связь между различными факторами риска и аномалиями рефракции

Fig. 6. Causal relationship between various risk factors and refractive errors

В своем исследовании Patasova и соавторы [52] применили МР на двух выборках чтобы определить, было ли использование лекарств значимо связано с развитием аномалий рефракции а также чтобы выявить наличие связи между рефракцией в молодом возрасте и наличием хронических заболеваниях на поздних этапах жизни Авторы указали, что прием пероральных противодиабетических препаратов играет роль в развитии аномалий рефракции ($\beta = -0.028$, $p < 0.001$), хотя диабет 2 типа сам по себе не был определен факторам риска. Patasova и соавторы подтвердили гипотезу о влиянии ВГД на риск развития аномалий рефракции

($\beta = -0,04$, $p < 0,01$), что согласуется с данными ранее проведенной Менделевской рандомизации [50].

В одной публикации оценивалось влияние массы тела при рождении на аномалии рефракции [53]. Используя комбинированный полигенный индекс массы тела при рождении, Plotnikov и соавторы обнаружили доказательства причинно-следственной связи ($\beta = 0,28$, $p = 0,02$), для анализа использовались данные, полученные на взрослой выборке Британского биобанка [53]. 73 SNP объединенные в полигенный индекс объясняли 1,2% дисперсии массы тела при рождении.

В исследованиях, опубликованных в 2016 и 2018 годах [51, 55], была рассмотрена гипотеза о том, что образовательный процесс связан с развитием близорукости. Оба исследования представили доказательства влияния повышения уровня образования на риск развития миопии. Для проведения МР анализа коллектив под руководством Cuelar-Partida создали серию полигенных индексов риска, используя различные уровни значимости ассоциации полиморфизмов с уровнем образования в качестве пороговой величины. Для каждого из этих индексов оценивалась его ассоциация с уровнем образования с помощью линейной регрессии. Модель, включавшая полигенный индекс, составленный из верхнего дециля (17749 SNP) всех полиморфизмов исходя из степени их ассоциации с образованием, показала наибольшую предсказательную ценность. Результаты МР анализа показали, что каждые два дополнительных года образования приводят к ухудшению рефракции на 0,92 Диоптрии. Mountjoy и соавторы [51] применили другой подход к выбору генетических инструментов и использо-

вали 69 SNP, ассоциированных с уровнем образования на полногеномном уровне. Объединенные в полигенный индекс риска, эти полиморфизмы объясняли 4,32% дисперсии фенотипа интереса, полученная оценка эффекта образования на рефракцию ($\beta = -0.27$, $p = 4 \cdot 10^{-8}$ на каждый дополнительный год образования) была ниже, чем в предыдущем исследовании, что может быть объяснено увеличением размера выборок GWAS как для фактора риска, так и для исхода.

Результаты МР исследования, изучающего роль уровня витамина D сыворотки крови в развитии миопии, показали, что эта связь не была причинно-следственной. Авторы предположили, что дополнительное время, проведенное на открытом воздухе, может быть причиной как повышенного уровня витамина D сыворотки, так и менее близорукой аномалии рефракции [54].

Катаракта

В трех публикациях оценивалось влияние различных факторов на риск развития катаракты [56-60] и наличие значимого эффекта было показано в двух из них (Табл. 4, Рис. 7).

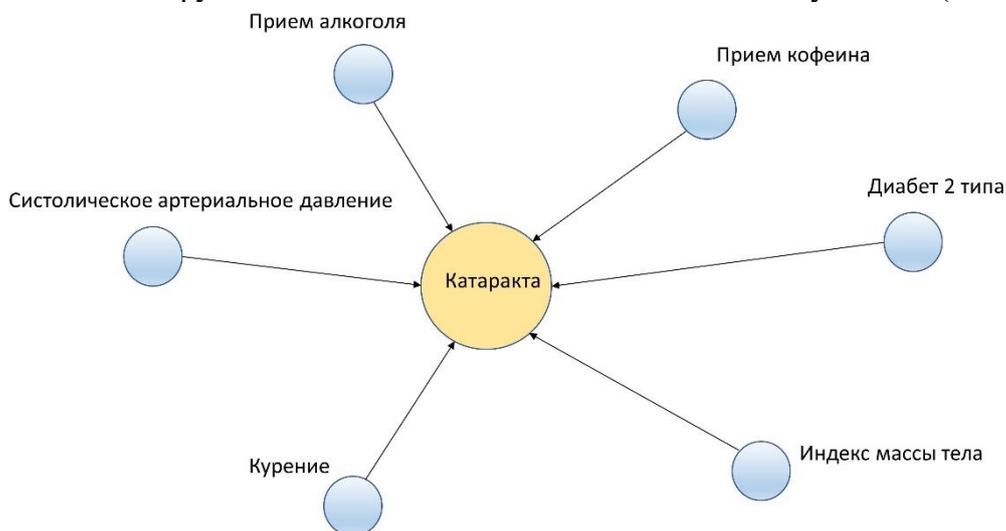


Рис. 7. Причинно-следственная связь между различными факторами риска и риском развития катаракты

Fig. 7. Causal relationship between various risk factors and the risk of developing cataracts

В двух из этих исследований оценивалась причинно-следственная связь между диабетом 2 типа и катарактой, в обоих анализах проводилась МР на двух выборках. Zhang и соавторами [56] использовали сводную статистику GWAS, проведенного

в азиатской популяции как для диабета, так и для катаракты показали наличие значимой ассоциации (ОШ = 1,12 (95% ДИ 1,10-1,45, $p = 5,60e^{-41}$). В своей работе авторы установили наличие генетической корреляции между заболеваниями ($r_g = 0.58$,

$p = 5.60 \times 10^{-6}$) и выявили два гена-кандидата (*MIR4453HG* и *KCNK17*), которые могут определять наличие причинно-значимой связи между диабетом и катарактой.

Yuan и соавторы [57] анализировали данные, полученные на европейской выборке. Оба исследования показали значенные диабета в развитии катаракты. В своем исследовании Yuan и соавторы использовали 497 SNP как генетический инструмент для диабета 2 типа. Оценка ассоциации полиморфизмов с катарактой была получена из сводной статистики двух GWAS, проведенных на выборке Британского биобанка и консорциума FinnGen [59]. Авторы провели MR анализ на каждой из выборок, и мета анализ полученных результатов показал повышенный риск развития катаракты у лиц, страдающих диабетом (ОШ = 1,06, 95% ДИ 1,03-1,09, $p < 0,001$). Также оценивалось, связаны ли индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление (САД), потребление кофе, алкоголя и начало курения с повышенным риском старческой катаракты. Выявлены значимая ассоциация ИМТ (ОШ = 1,19, 95% ДИ 1,09-1,29, $p < 0,001$), САД (ОШ, 95% ДИ 1,04-1,23, $p = 0,004$) и курения (ОШ = 1,19, 95% ДИ 1,10-1,29, $p < 0,001$) с повышенным риском развития старческой катаракты. Влияние избыточной массы тела на развитие катаракты также была проверено в исследовании, проведенном Tan и соавторами [58]. Результаты данного исследования не подтвердили наличие подтверждающих причинно-следственной связи между ожирением и катарактой. Стоит отметить, что в Tan и соавторы проводили свое исследование на относительно небольшой выборке из 1949 человек и использовали только один полиморфизм для оценки эффекта ожирения на катаракту.

Другие исходы

В трех публикациях были представлены результаты MR анализов оценивающих эффект факторов риска на морфологию сетчатки [60, 61, 62] (Табл. 8).

MR исследование, проведенное на выборке, состоящей из лиц разных национальностей, изучало влияние артериального давления на калибр сосудов сетчатки [62].

Авторы пришли к выводу, что генетически детерминированное артериальное давление незначительно влияет на калибр артериол сетчатки ($\beta = -4,5$, $p = 0,01$). В MR исследовании участников Британского биобанка Tan и соавторы [60] оценивали, связаны ли близорукость или ВГД с риском отслойки сетчатки, используя 224 и 99 SNP, соответственно. Были получены доказательства, подтверждающие причинно-следственную связь обоих факторов риска (ОШ = 0,72, 95% ДИ 0,69-0,76, $p = 3,8e-44$ для аномалий рефракции; ОШ = 1,08, 95% ДИ 1,03-1,14, $p = 0,001$) для внутриглазного давления. Наконец, в другом исследовании, проведенном на выборке Британского биобанка, сообщалось о значительном уменьшении толщины центральной области слоя наружного сегмента фоторецепторов у лиц с генетической предрасположенностью к ВМД ($\beta = -0,34$, $p = 0,008$) для наружного сегмента фоторецепторов [61]. Было показано значение полиморфизмов генов *CFH* и *NPLOC4-TSPAN10*, ассоциированных с ВМД на толщину сетчатки.

Заключение. В целом, результаты 79 из 211 проанализированных в данном обзоре MR в офтальмологии предоставили доказательства причинно-следственной связи между факторами риска и исходами. Результаты этих исследований будут ориентиром для проведения клинических испытаний и разработки лекарственных препаратов, а также послужат теоретической основой для принятия клинических решений и решений в области общественного здравоохранения.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Таблица 1 (начало)

Значимые факторы риска развития возрастной макулярной дегенерации, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Beginning of Table 1

Significant risk factors for the development of age-related macular degeneration identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Лipoproteины высокой плотности, Лipoproteины низкой плотности, Триглицериды	86 SNP Для ЛПВП, 185 SNP для множественной Менделевской рандомизации	Поздняя стадия ВМД	ОШ = 1,22 (95% ДИ 1,03-1,44, p = 0,02) ОШ = 1,18 (95% ДИ 1,01-1,38), p = 0,03 для ЛПВН в множественной МР	188577, Европейская	33526, Европейская	Данные не представлены в публикации	Burgess S. и соавт., 2017 10.1016/j.ophtha.2017.03.042
Лipoproteины высокой плотности	96 SNP для Европейской и смешанной выборок, 81 SNP для Азиатский выборки	Поздняя стадия ВМД	ОШ = 1,21 (95% ДИ 1,11-1,31, p = 3,12 · 10 ⁻⁵) для Европейской выборки ОШ = 1,51 (95% ДИ 1,20-1,91, p = 7,61 · 10 ⁻⁴) для Азиатской выборки ОШ = 1,24 (95% ДИ 1,15-1,34, p = 7,05 · 10 ⁻⁸) для смешанной выборки	188577, Европейская	33976, Европейская 7494, Азиатская 41740, Смешанная	6,4%	Fan Q. и соавт., 2017 10.1093/ije/dyx189
Липиды сыворотки крови	207 – 488 SNP	Поздняя стадия ВМД, Географическая атрофия сетчатки, Хороидальная неоваскуляризация, Промежуточная стадия ВМД	ОШ от 1,18 до 1,26 (p<0,05) Аполипротеин А как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 0,70 до 0,96 (p<0,05) Аполипротеин В как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 0,72 до 0,81 (p<0,05) Холестерин как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 1,18 до 1,34 (p<0,05) ЛПВП как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 0,70 до 0,77 (p<0,05) ЛПНП как фактор риска различных форм ВМД;	От 382786 до 419185 Европейская	От 17246 до 27301, Европейская	9-11%	Han X.K. и соавт., 2020 10.1093/ije/dyaa178

Таблица 1 (продолжение)

Значимые факторы риска развития возрастной макулярной дегенерации, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Continuation of Table 1

Significant risk factors for the development of age-related macular degeneration identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
			ОШ от 0,65 до 0,83 ($p < 0,05$) Холестерин, не связанный с ЛПВП как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 0,74 до 0,84 ($p < 0,05$) Триглицериды как фактор риска различных форм ВМД				
С-реактивный белок	526 SNP	Возрастная макулярная дегенерация Неоваскуляризация сетчатки Географическая атрофия сетчатки Смешанная форма ВМД Промежуточная стадия ВМД	ОШ от 1,15 до 1,52 ($p < 0,05$) для разных форм ВМД	418642 Европейская	От 16101 до 27301 Европейская	13%	Han X.K. и соавт., 2020 10.1007/s10654-019-00598-z
Полиненасыщенные жирные кислоты	2-16 SNP	Поздняя стадия ВМД	ОШ = 0,96 (95% ДИ 0,94-0,98, $p = 5,9 \cdot 10^{-4}$) для линолевой кислоты; ОШ = 1,04 (95% ДИ 1,02-1,06, $p = 5,6 \cdot 10^{-5}$) для арахидоновой кислоты	8631 Европейская	33976 Европейская	Данные не представлены в публикации	Wang K. и соавт., 2021 10.1210/clinem/dgab338

Таблица 1 (окончание)

Значимые факторы риска развития возрастной макулярной дегенерации, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

End of Table 1

Significant risk factors for the development of age-related macular degeneration identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Курение, прием алкоголя	14 – 336 SNP	Поздняя стадия ВМД, Географическая атрофия сетчатки, Хороидальная неоваскуляризация, Промежуточная стадия ВМД	ОШ от 1,24 до 1,26 (p<0,05) начало курения как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 1,57 до 2,70 (p<0,05) прием алкоголя как фактор риска различных форм ВМД	От 462690 до 1232091 Европейская	От 21157 до 33976 Европейская	Данные не представлены в публикации	Kuan V. и соавт., 2021 10.1001/jamaophthalmol.2021.4601
Свободный тироксин	24 SNP	Возрастная макулярная дегенерация	ОШ= 1,19, 95% ДИ 1,06-1,33, P = 0,005	49269 Европейская	33526 Европейская	3,6%	Li X. и соавт., 2022 10.1016/j.ajo.2022.01.026

Таблица 2 (начало)

Значимые факторы риска развития глаукомы, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Beginning of Table 2

Significant risk factors for the development of glaucoma identified using the method of Mendelian randomization

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Диабет 2 типа Функция бета клеток	39 SNP, объединенных в PRS 20 SNP, объединенных в PRS	Первичная Открытоугольная глаукома	ОШ = 2,53 (95% ДИ 1,04-6,11, p = 0,04) ОШ = 4,09 (95% ДИ 1,33-12,53, p = 0,01)	69685 Европейская	69685 Европейская	2% 1,4%	Shen L. и соавт., 2016 10.1093/aje/kwv204
Глюкоза сыворотки крови	22 SNP	Внутриглазное давление	$\beta = 0,80$ (95% ДИ 0,38-1,22, p = 2,12 · 10 ⁻⁴) в стандартных отклонениях показателей ВГД	58074 Европейская	29578 Европейская	Данные не представлены	Tan X. и соавт., 2022 0.1111/ceo.14067
Индекс массы тела Окружность талии Окружность бедер	31 SNP 33 SNP 24 SNP	Первичная открытоугольная глаукома	ОШ = 1,91 (95% ДИ 1,23-2,98, p = 0,004) для ИМТ ОШ = 2,32 (95% ДИ 1,07-5,02, p = 0,03) для окружности талии ОШ = 2,19 (95% ДИ 1,31-3,06, p = 0,003) для окружности бедер	Европейская выборка, данные о размере не представлены в публикации.	94860 Европейская		Lin Y. и соавт., 2022 10.3389/fgene.2022.835524
Аномалии рефракции Внутриглазное давление	Данные не представлены	Пигментная глаукома	$\beta^* = -0,35$ (95% ДИ -0,21 - -0,49, p = 8,86 · 10 ⁻⁷) для аномалий рефракции $\beta^* = 0,42$ (95% ДИ 0,24-0,60, p = 4,05 · 10 ⁻⁶)	Данные о выборке не представлены в публикации	52627 Европейская	Данные не представлены	Simcoe M.J. и соавт., 2022 10.1016/j.ophtha.2022.01.005
Метаболит аскорбиновой кислоты	13 SNP	Внутриглазное давление	$\beta = -0,67$ (95% ДИ -0,88 - -0,46, p = 2,04 · 10 ⁻¹⁰) на выборке Британского биобанка $\beta = -2,891$ (95% ДИ -4,22 - -1,56, p = 2,50 · 10 ⁻⁵) на выборке EPIC-Norfolk	7842 Европейская	103382 Европейская 6595 Европейская	Данные не представлены	Hysi P.G. и соавт., 2018 10.1016/j.redox.2018.10.004

Таблица 2 (окончание)

Значимые факторы риска развития глаукомы, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

End of Table 2

Significant risk factors for the development of glaucoma identified using the method of Mendelian randomization

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Липопротеины высокой плотности-3	5 SNP	Первичная открытоугольная глаукома	ОШ = 0,91 (95% ДИ 0,84-0,99, p = 0,02)	18341 Смешанная	262780 смешанная	4%	Nusinovici S. и соавт., 2022 10.1016/j.ophtha.2021.09.013
Аномалии рефракции	168 SNP	Первичная открытоугольная глаукома	ОШ = 0,94 (95% ДИ 0,89-0,99, p = 0,01)	102117 Европейская	54755 Европейская	6,1%	Choquet H. и соавт., 2022 10.1001/jamaophthalmol.2022.2762
Внутриглазное давление	Данные не представлены	Первичная открытоугольная глаукома	$\beta^* = 0,55$ SE = 0.03, p = $2,80 \cdot 10^{-85}$	Данные не представлены	Данные не представлены	Данные не представлены	Currant H. и соавт., 2021 10.1371/journal.pgen.1009497

Таблица 3 (начало)

Значимые факторы риска развития аномалий рефракции, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Beginning of Table 3

Significant risk factors for the development of refractive errors identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Внутриглазное давление; Препараты, снижающие внутриглазное давление; Антидиабетические препараты; Хроническая боль	От 14 до 139 SNP	Аномалии рефракции	$\beta = -0,04$ (95% ДИ -0,07 - -0,02, $p < 0,01$) для внутриглазного давления; $\beta = -0,04$ (95% ДИ -0,064 - -0,022, $p < 0,01$) для препаратов, снижающих ВГД; $\beta = -0,028$ (95% ДИ -0,042 - -0,015, $p < 0,001$) для антидиабетических препаратов; $\beta = 0,201$ (95% ДИ 0,115-0,287, $p < 0,001$) для хронической боли	Европейская размер не указан в публикации	102318 Европейская		Patasova K. и соавт., 2021 10.1167/iovs.62.2.15
Масса при рождении	73 SNP, объединенные в PRS	Аномалии рефракции	$\beta = 0,28$ (95% ДИ 0,05-0,52, $p = 0,02$)	188875 Европейская	39658 Европейская	1.2%	Plotnikov D. и соавт., 2019 10.1136/bjophthalmol-2018-313640
Внутриглазное давление	73 SNP	Аномалии рефракции	$\beta = -0,047$ (95% ДИ -0,073 -- -0,021, $p = 2,54 \cdot 10^{-4}$)	139555 Европейская	102117 Европейская		Hysi P.G. и соавт., 2020 10.1038/s41588-020-0599-0
Образование	69 SNP, объединенные в PRS	Аномалии рефракции	$\beta = -0,27$ (95% ДИ -0,37 -- -0,17, $p = 4 \cdot 10^{-8}$)	293723 Европейская	67798 Европейская	4.32%	Mountjoy E. и соавт., 2018 10.1136/bmj.k2022

Таблица 3 (окончание)

Значимые факторы риска развития аномалий рефракции, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

End of Table 3

Significant risk factors for the development of refractive errors identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Образование	17749 SNP, объединенные в PRS	Аномалии рефракции	$\beta = -0.92$ (95% ДИ -1,21 -- 0,63, $p = 0,01$)	Данные не представлены в публикации	5649 Европейская	Данные не представлены в публикации	Cuellar-Partida G. и соавт. 2016 10.1002/gepi.21936

Таблица 4

Значимые факторы риска катаракты, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Table 4

Significant risk factors for cataracts identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Диабет 2 типа	115 SNP	Старческая катаракта	ОШ = 1,12 (95% ДИ 1,10-1,45, $p = 5,60 \cdot 10^{-41}$)	191764 Азиатская	212453 Азиатская	5%	Zhang H.Y. b соавт., 2021 10.1093/ije/dyab175
Диабет 2 типа Индекс массы тела Диабет 2 типа Систолическое артериальное давление Начало курения Прием кофеина	497 SNP для диабета; От 12 до 314 SNP для других факторов риска	Старческая катаракта	ОШ = 1,06 (95% ДИ 1,03-1,09, $p < 0,001$) ОШ от 1,13 до 1,19 ($p < 0,05$) для других факторов риска	1407282 Европейская	536256 Европейская	Данные не представлены	Yuan S. и соавт., 2022 10.1038/s41598-021-04515-x

Таблица 5

Значимые факторы риска разных офтальмологических признаков, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Table 5

Significant risk factors for various ophthalmic signs identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Диастолическое артериальное давление	10 SNP, объединенных в PRS	Калибр артериол сетчатки	$\beta = -4,5$ (95% ДИ -7,9 - -1,0, $p = 0,01$)	Смешанная выборка, размер не указан в публикации	6528 Смешанная	Данные не представлены в публикации	Li L.J. и соавт., 2016 10.1038/srep22031
Аномалии рефракции; Внутриглазное давление	224 SNP 99 SNP	Отслойка сетчатки	ОШ = 0,72 (95% ДИ 0,69-0,76, $p = 3,8 \cdot 10^{-44}$) для аномалий рефракции; ОШ = 1,08 (95% ДИ 1,03-1,14, $p = 0,001$) для внутриглазного давления	95827 Европейская 101939 Европейская	43438 Европейская	12% 5%	Han X.K. и соавт., 2020 10.1001/jamaophthalmol.2020.1231
Возрастная макулярная дегенерация	33 SNP	Ретинальные структуры по данным оптической когерентной томографии	$\beta = -0,34$ (95% ДИ -0,60 - -0,09, $p = 0,008$) для наружного сегмента фоторецепторов	33976 Европейская	32113 Европейская	Данные не представлены в публикации	Kaye R.A. и соавт., 2021 10.1038/s41598-021-02631-2

Список литературы

1. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(5):575-585. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311258>
2. Бикбов ММ, Гильманшин ТР, Якупова ЭМ и др. Основы эпидемиологии. Эпидемиология в офтальмологии (обзор литературы). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;31(4):364-387. DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-4-364-387>
3. Золотарёв АВ, Карлова ЕВ, Мирошниченко ЕВ. Влияние заболеваний органа зрения на уровень смертности населения. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(1):47-53. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV11147-53>
4. Ebrahim S, Davey Smith G. Mendelian randomization: can genetic epidemiology help redress the failures of observational epidemiology? *Human Genetics*. 2008;123(1):15-33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0448-6>
5. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, et al. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e66844. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066844>
6. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;125(13):1716. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>
7. Наркевич АН, Виноградов КА. Дизайн медицинского исследования. [Электронный ресурс]. Социальные аспекты здоровья населения. 2019 [дата обращения: 26.10.2022];5(65). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1108/30/lang,ru/>. DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-5-13>
8. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Statistics in Medicine*. 2008;27(8):1133-1163. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.3034>
9. Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(R1):R89-R98. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu328>
10. Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. *The Lancet*. 1986;327(8479):507-508. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)92972-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)92972-7)
11. Gray R, Wheatley K. How to avoid bias when comparing bone marrow transplantation with chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation*. 1991;7(3):9-12.
12. Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International Journal of Epidemiology*. 2003;32(1):1-22. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
13. Елисеева НВ, Чурносов МИ. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3):79-86. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma202013603179>
14. Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *International Journal of Epidemiology*. 2015;44(2):512-525. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
15. Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(6):1985-1998. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx102>
16. Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. *Nature Genetics*. 2018;50(5):693-698. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
17. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D1005-D1012. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>
18. Эттингер АП, Жарова МЕ. Что такое доказательная медицина? Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(1):38-48. DOI: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211001138>
19. Lawlor DA. Commentary: Two-sample Mendelian randomization: opportunities and challenges. *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(3):908-915. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw127>
20. Plotnikov D, Guggenheim JA. Mendelian randomisation and the goal of inferring causa-

- tion from observational studies in the vision sciences. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2019;39(1):11-25. DOI: <https://doi.org/10.1111/opo.12596>
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *The BMJ*. 2009;339:b2535-b2535. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
22. Загидуллина АШ. О фенотипах первичной глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;2(56):162-165.
23. The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748-752. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08185>
24. Burgess S, Davey Smith G. Mendelian Randomization Implicates High-Density Lipoprotein Cholesterol-Associated Mechanisms in Etiology of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1165-1174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.042>
25. Fan Q, Maranville JC, Fritsche L, et al. HDL-cholesterol levels and risk of age-related macular degeneration: a multiethnic genetic study using Mendelian randomization. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(6):1891-1902. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx189>
26. Han X, Ong JS, Hewitt AW, et al. The effects of eight serum lipid biomarkers on age-related macular degeneration risk: a Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*. 2021;50(1):325-336. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa178>
27. Han X, Ong JS, An J, et al. Using Mendelian randomization to evaluate the causal relationship between serum C-reactive protein levels and age-related macular degeneration. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35(2):139-146. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00598-z>
28. Kuan V, Warwick A, Hingorani A, et al. Association of Smoking, Alcohol Consumption, Blood Pressure, Body Mass Index, and Glycemic Risk Factors With Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmology*. 2021;139(12):1299. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.4601>
29. Wang K, Zhong Y, Yang F, et al. Causal Effects of N-6 Polyunsaturated Fatty Acids on Age-related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(9):e3565-e3572. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab338>
30. Wood A, Guggenheim JA. Refractive Error Has Minimal Influence on the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;206:87-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.018>
31. Li X, Li H, Cheng J, et al. Causal Associations of Thyroid Function and Age-Related Macular Degeneration: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;239:108-114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.01.026>
32. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385-389. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1109557>
33. Miller JW. Age-Related Macular Degeneration Revisited – Piecing the Puzzle: The LXIX Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;155(1):1-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.10.018>
34. Shen L, Walter S, Melles RB, et al. Diabetes Pathology and Risk of Primary Open-Angle Glaucoma: Evaluating Causal Mechanisms by Using Genetic Information. *American Journal of Epidemiology*. 2015;183(2):147-155. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwv204>
35. Tan X, Zhong Z, Wang Q, et al. Genetically predicted fasting blood glucose level plays a causal role in intraocular pressure: A Mendelian randomisation study. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022;50(5):534-542. DOI: <https://doi.org/10.1111/ceo.14067>
36. Lin Y, Zhu X, Luo W, et al. The Causal Association Between Obesity and Primary Open-Angle Glaucoma: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:835524. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.835524>
37. Bao J, Yang Z, Zheng S, et al. Circulating fatty acids and risk of primary open-angle glaucoma: A mendelian randomization study. *Gene*. 2022;811:146078. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146078>
38. Choquet H, Melles RB, Yin J, et al. A multiethnic genome-wide analysis of 44,039 individuals identifies 41 new loci associated with central corneal thickness. *Communications Biology*. 2020;3(1):301. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-1037-7>

39. Simcoe MJ, Khawaja AP, Hysi PG, et al. Genome-wide association study of corneal biomechanical properties identifies over 200 loci providing insight into the genetic etiology of ocular diseases. *Human Molecular Genetics*. 2020;29(18):3154-3164. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa155>
40. Currant H, Hysi P, Fitzgerald TW, et al. Genetic variation affects morphological retinal phenotypes extracted from UK Biobank optical coherence tomography images. *PLoS Genetics*. 2021;17(5):e1009497. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009497>
41. Simcoe MJ, Shah A, Fan B, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Two Common Loci Associated with Pigment Dispersion Syndrome/Pigmentary Glaucoma and Implicates Myopia in its Development. *Ophthalmology*. 2022;129(6):626-636. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.01.005>
42. Nusinovici S, Li H, Thakur S, et al. High-Density Lipoprotein 3 Cholesterol and Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2022;129(3):285-294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.09.013>
43. Xu M, Li S, Zhu J, et al. Plasma lipid levels and risk of primary open angle glaucoma: a genetic study using Mendelian randomization. *BMC Ophthalmology*. 2020;20:390. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01661-0>
44. Hysi PG, Khawaja AP, Menni C, et al. Ascorbic acid metabolites are involved in intraocular pressure control in the general population. *Redox Biology*. 2019;20:349-353. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.10.004>
45. Hayat SA, Luben R, Keevil VL, et al. Cohort Profile: A prospective cohort study of objective physical and cognitive capability and visual health in an ageing population of men and women in Norfolk (EPIC-Norfolk 3). *International Journal of Epidemiology*. 2014;43(4):1063-1072. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyt086>
46. Ingold N, Campos AI, Han X, et al. Is Genetic Risk for Sleep Apnea Causally Linked With Glaucoma Susceptibility? *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2022;63(1):25. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.63.1.25>
47. Kim J, Aschard H, Kang JH, et al. Intraocular Pressure, Glaucoma, and Dietary Caffeine Consumption. *Ophthalmology*. 2021;128(6):866-876. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.12.009>
48. Choquet H, Khawaja AP, Jiang C, et al. Association Between Myopic Refractive Error and Primary Open-Angle Glaucoma: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmology*. 2022;140(9):864-871. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.2762>
49. Plotnikov D, Huang Y, Khawaja AP, et al. High Blood Pressure and Intraocular Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2022;63(6):29. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.63.6.29>
50. Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. *Nature Genetics*. 2020;52(4):401-407. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0599-0>
51. Mountjoy E, Davies NM, Plotnikov D, et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation. *The BMJ*. 2018;361:k2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2022>
52. Patasova K, Khawaja AP, Tamraz B, et al. Association Between Medication-Taking and Refractive Error in a Large General Population-Based Cohort. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2021;62(2):15. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.62.2.15>
53. Plotnikov D, Williams C, Guggenheim JA. Association between birth weight and refractive error in adulthood: a Mendelian randomisation study. *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104:214-219. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313640>
54. Cuellar-Partida G, Williams KM, Yazar S, et al. Genetically low vitamin D concentrations and myopic refractive error: a Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(6):1882-1890. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx068>
55. Cuellar-Partida G, Lu Y, Kho PF, et al. Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia: A Mendelian Randomization Study: Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia. *Genetic Epidemiology*. 2016;40(1):66-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.21936>
56. Zhang H, Xiu X, Xue A, et al. Mendelian randomization study reveals a population-specific putative causal effect of type 2 diabetes in risk of cataract. *International Journal of Epidemiology*. 2022;50(6):2024-2037. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyab175>

57. Yuan S, Wolk A, Larsson SC. Metabolic and lifestyle factors in relation to senile cataract: a Mendelian randomization study. *Scientific Reports*. 2022;12:409. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04515-x>

58. Tan AG, Kifley A, Flood VM, et al. Evaluating the associations between obesity and age-related cataract: a Mendelian randomization study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;110(4):969-976. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz167>

59. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen: Unique Genetic Insights from Combining Isolated Population and National Health Register Data. *Genetic and Genomic Medicine*. medRxiv; 2022. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.03.03.22271360>

60. Han X, Ong JS, An J, et al. Association of Myopia and Intraocular Pressure With Retinal Detachment in European Descent Participants of the UK Biobank Cohort: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(6):671-678. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1231>

61. Kaye RA, Patasova K, Patel PJ, et al. Macular thickness varies with age-related macular degeneration genetic risk variants in the UK Biobank cohort. *Scientific Reports*. 2021;11:23255. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02631-2>

62. Li LJ, Liao J, Cheung CYL, et al. Assessing the Causality between Blood Pressure and Retinal Vascular Caliber through Mendelian Randomisation. *Scientific Reports*. 2016;6:22031. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep22031>

References

1. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(5):575-585. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311258>

2. Bikbov MM, Gilmanshin TR, Iakupova EM, et al. Fundamentals of epidemiology. Epidemiology in ophthalmology (literature review). *Current problems of health care and medical statistics*. 2021;31(4):364-387. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-4-364-387>

3. Zolotarev AV, Karlova EV, Miroshnichenko EV. Influence of eye diseases on the mor-

tality rate of the population. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(1):47-53. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV11147-53>

4. Ebrahim S, Davey Smith G. Mendelian randomization: can genetic epidemiology help redress the failures of observational epidemiology? *Human Genetics*. 2008;123(1):15-33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0448-6>

5. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, et al. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e66844. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066844>

6. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;125(13):1716. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>

7. Narkevich AN, Vinogradov KA. Medical study design [Internet]. *Social aspects of population health 2019* [cited 2022 October 26];65(5):13. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1108/30/lang,ru/>. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-5-13>

8. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Statistics in Medicine*. 2008;27(8):1133-1163. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.3034>

9. Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(R1):R89-R98. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu328>

10. Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. *The Lancet*. 1986;327(8479):507-508. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)92972-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)92972-7)

11. Gray R, Wheatley K. How to avoid bias when comparing bone marrow transplantation with chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation*. 1991;7(3):9-12.

12. Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International Journal of Epidemiology*. 2003;32(1):1-22. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>

13. Eliseeva NV, Churnosov MI. Etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(3):79-86. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma202013603179>

14. Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *International Journal of Epidemiology*. 2015;44(2):512-525. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
15. Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(6):1985-1998. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx102>
16. Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. *Nature Genetics*. 2018;50(5):693-698. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
17. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D1005-D1012. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>
18. Oettinger AP, Zharova ME. What is evidence-based medicine? *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2021;10(1):38-48. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211001138>
19. Lawlor DA. Commentary: Two-sample Mendelian randomization: opportunities and challenges. *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(3):908-915. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw127>
20. Plotnikov D, Guggenheim JA. Mendelian randomisation and the goal of inferring causation from observational studies in the vision sciences. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2019;39(1):11-25. DOI: <https://doi.org/10.1111/opo.12596>
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *The BMJ*. 2009;339:b2535-b2535. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
22. Zagidullina ASh. Phenotypes of primary glaucoma. *Meditinskii vestnik Bashkortostana*. 2015;2(56):162-165. Russian.
23. The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748-752. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08185>
24. Burgess S, Davey Smith G. Mendelian Randomization Implicates High-Density Lipoprotein Cholesterol-Associated Mechanisms in Etiology of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1165-1174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.042>
25. Fan Q, Maranville JC, Fritsche L, et al. HDL-cholesterol levels and risk of age-related macular degeneration: a multiethnic genetic study using Mendelian randomization. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(6):1891-1902. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx189>
26. Han X, Ong JS, Hewitt AW, et al. The effects of eight serum lipid biomarkers on age-related macular degeneration risk: a Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*. 2021;50(1):325-336. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa178>
27. Han X, Ong JS, An J, et al. Using Mendelian randomization to evaluate the causal relationship between serum C-reactive protein levels and age-related macular degeneration. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35(2):139-146. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00598-z>
28. Kuan V, Warwick A, Hingorani A, et al. Association of Smoking, Alcohol Consumption, Blood Pressure, Body Mass Index, and Glycemic Risk Factors With Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmology*. 2021;139(12):1299. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.4601>
29. Wang K, Zhong Y, Yang F, et al. Causal Effects of N-6 Polyunsaturated Fatty Acids on Age-related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(9):e3565-e3572. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab338>
30. Wood A, Guggenheim JA. Refractive Error Has Minimal Influence on the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;206:87-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.018>
31. Li X, Li H, Cheng J, et al. Causal Associations of Thyroid Function and Age-Related Macular Degeneration: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;239:108-114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.01.026>
32. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385-389. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1109557>

33. Miller JW. Age-Related Macular Degeneration Revisited – Piecing the Puzzle: The LXIX Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;155(1):1-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.10.018>
34. Shen L, Walter S, Melles RB, et al. Diabetes Pathology and Risk of Primary Open-Angle Glaucoma: Evaluating Causal Mechanisms by Using Genetic Information. *American Journal of Epidemiology*. 2015;183(2):147-155. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwv204>
35. Tan X, Zhong Z, Wang Q, et al. Genetically predicted fasting blood glucose level plays a causal role in intraocular pressure: A Mendelian randomisation study. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022;50(5):534-542. DOI: <https://doi.org/10.1111/ceo.14067>
36. Lin Y, Zhu X, Luo W, et al. The Causal Association Between Obesity and Primary Open-Angle Glaucoma: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:835524. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.835524>
37. Bao J, Yang Z, Zheng S, et al. Circulating fatty acids and risk of primary open-angle glaucoma: A mendelian randomization study. *Gene*. 2022;811:146078. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146078>
38. Choquet H, Melles RB, Yin J, et al. A multiethnic genome-wide analysis of 44,039 individuals identifies 41 new loci associated with central corneal thickness. *Communications Biology*. 2020;3(1):301. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-1037-7>
39. Simcoe MJ, Khawaja AP, Hysi PG, et al. Genome-wide association study of corneal biomechanical properties identifies over 200 loci providing insight into the genetic etiology of ocular diseases. *Human Molecular Genetics*. 2020;29(18):3154-3164. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa155>
40. Carrant H, Hysi P, Fitzgerald TW, et al. Genetic variation affects morphological retinal phenotypes extracted from UK Biobank optical coherence tomography images. *PLoS Genetics*. 2021;17(5):e1009497. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009497>
41. Simcoe MJ, Shah A, Fan B, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Two Common Loci Associated with Pigment Dispersion Syndrome/Pigmentary Glaucoma and Implicates Myopia in its Development. *Ophthalmology*. 2022;129(6):626-636. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.01.005>
42. Nusinovici S, Li H, Thakur S, et al. High-Density Lipoprotein 3 Cholesterol and Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2022;129(3):285-294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.09.013>
43. Xu M, Li S, Zhu J, et al. Plasma lipid levels and risk of primary open angle glaucoma: a genetic study using Mendelian randomization. *BMC Ophthalmology*. 2020;20:390. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01661-0>
44. Hysi PG, Khawaja AP, Menni C, et al. Ascorbic acid metabolites are involved in intraocular pressure control in the general population. *Redox Biology*. 2019;20:349-353. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.10.004>
45. Hayat SA, Luben R, Keevil VL, et al. Cohort Profile: A prospective cohort study of objective physical and cognitive capability and visual health in an ageing population of men and women in Norfolk (EPIC-Norfolk 3). *International Journal of Epidemiology*. 2014;43(4):1063-1072. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyt086>
46. Ingold N, Campos AI, Han X, et al. Is Genetic Risk for Sleep Apnea Causally Linked With Glaucoma Susceptibility? *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2022;63(1):25. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.63.1.25>
47. Kim J, Aschard H, Kang JH, et al. Intraocular Pressure, Glaucoma, and Dietary Caffeine Consumption. *Ophthalmology*. 2021;128(6):866-876. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.12.009>
48. Choquet H, Khawaja AP, Jiang C, et al. Association Between Myopic Refractive Error and Primary Open-Angle Glaucoma: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmology*. 2022;140(9):864-871. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.2762>
49. Plotnikov D, Huang Y, Khawaja AP, et al. High Blood Pressure and Intraocular Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2022;63(6):29. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.63.6.29>
50. Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. *Nature Genetics*. 2020;52(4):401-407. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0599-0>
51. Mountjoy E, Davies NM, Plotnikov D, et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation. *The*

BMJ. 2018;361:k2022. DOI:
<https://doi.org/10.1136/bmj.k2022>

52. Patasova K, Khawaja AP, Tamraz B, et al. Association Between Medication-Taking and Refractive Error in a Large General Population-Based Cohort. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2021;62(2):15. DOI:
<https://doi.org/10.1167/iovs.62.2.15>

53. Plotnikov D, Williams C, Guggenheim JA. Association between birth weight and refractive error in adulthood: a Mendelian randomisation study. *British Journal of Ophthalmology* 2020;104:214-219. DOI:
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313640>

54. Cuellar-Partida G, Williams KM, Yazar S, et al. Genetically low vitamin D concentrations and myopic refractive error: a Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(6):1882-1890. DOI:
<https://doi.org/10.1093/ije/dyx068>

55. Cuellar-Partida G, Lu Y, Kho PF, et al. Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia: A Mendelian Randomization Study: Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia. *Genetic Epidemiology*. 2016;40(1):66-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.21936>

56. Zhang H, Xiu X, Xue A, et al. Mendelian randomization study reveals a population-specific putative causal effect of type 2 diabetes in risk of cataract. *International Journal of Epidemiology*. 2022;50(6):2024-2037. DOI:
<https://doi.org/10.1093/ije/dyab175>

57. Yuan S, Wolk A, Larsson SC. Metabolic and lifestyle factors in relation to senile cataract: a Mendelian randomization study. *Scientific Reports*. 2022;12:409. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-04515-x>

58. Tan AG, Kifley A, Flood VM, et al. Evaluating the associations between obesity and age-related cataract: a Mendelian randomization study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;110(4):969-976. DOI:
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz167>

59. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen: Unique Genetic Insights from Combining Isolated Population and National Health Register Data. *Genetic and Genomic Medicine*. medRxiv; 2022. DOI:
<https://doi.org/10.1101/2022.03.03.22271360>

60. Han X, Ong JS, An J, et al. Association of Myopia and Intraocular Pressure With Retinal Detachment in European Descent Participants of the UK Biobank Cohort: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(6):671-678. DOI:

<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1231>

61. Kaye RA, Patasova K, Patel PJ, et al. Macular thickness varies with age-related macular degeneration genetic risk variants in the UK Biobank cohort. *Scientific Reports*. 2021;11:23255. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02631-2>

62. Li LJ, Liao J, Cheung CYL, et al. Assessing the Causality between Blood Pressure and Retinal Vascular Caliber through Mendelian Randomisation. *Scientific Reports*. 2016;6:22031. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep22031>

Статья поступила в редакцию 22 декабря 2022 г.
Поступила после доработки 23 мая 2023 г.
Принята к печати 20 августа 2023 г.

Received 22 December 2022

Revised 23 May 2023

Accepted 20 August 2023

Информация об авторах

Денис Юрьевич Плотников, PhD, заведующий лабораторией интегративной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9950-8992>.

Лиана Шавкатовна Ашрятова, студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: lili.pop@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-3694>.

Софья Александровна Панкратова, студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: sofo4kapankratova@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0192-3443>.

Information about the authors

Denis Yu. Plotnikov, PhD, Head of the Laboratory of Integrative Epidemiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9950-8992>.

Liana Sh. Ashryatova, Student, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, E-mail: lili.pop@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-3694>.

Sofya A. Pankratova, Student, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, E-mail: sofo4kapankratova@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0192-3443>.