



ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ  
С ГЕНОТИПАМИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С УСТАНОВЛЕННЫМ  
ДИАГНОЗОМ «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ»

А.Г. ИСХАКОВА\*, А.Н. ТОРОПОВСКИЙ\*\*, О.Н. ПАВЛОВА\*, О.Н. ГУЛЕНКО\*, М.В. КОМАРОВА\*\*\*,  
Л.Г. ВАРФОЛОМЕЕВА\*\*\*\*, А.А. ДЕВЯТКИН\*\*\*\*

\*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

\*\*ООО «ТестГен», 44-й проезд Инженерный, д. 9, г. Ульяновск, 432072, Россия

\*\*\*ФГАУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика  
С.П. Королева», Московское ш., д. 34, г. Самара, 443086, Россия

\*\*\*\*ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина» Министерства  
высшего образования и науки Российской Федерации,  
ул. Интернациональная, д. 33, г. Тамбов, 392000, Россия

**Аннотация. Введение.** Диабетическая ретинопатия является одним из многочисленных осложнений сахарного диабета и является основной причиной слепоты трудоспособного населения развитых стран. Полиморфные локусы генов *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853*, *ITGA2 rs2910964*, *ADRB3 rs4994*, *APOE rs7412*, *APOE 429358*, рассматриваемые независимо друг от друга, не связаны с развитием диабетической ретинопатии в изученной группе больных сахарным диабетом II типа. Однако учет сложных межаллельных взаимодействий генов *VEGF*, *AKR1B1* и *APOE* позволил выделить неблагоприятные сочетания генотипов. **Цель исследования** – анализ взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов. **Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского», также на базе ООО «ТестГен» и ООО «Джинэкст» (г. Ульяновск), где происходило выделение ДНК и анализ полиморфных маркеров генов. Всего в исследование приняли участие 475 пациентов. **Результаты и их обсуждение.** Установлено влияние различных сочетаний генотипов полиморфных генов у пациентов на прогрессирование и развитие диабетической ретинопатии. Установлено, что сочетание гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гомозиготой *C/C* гена *VEGF rs2010963* и сочетание гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963* не ведет к развитию диабетической ретинопатии (хороший прогноз); сочетания гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963*; гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* с гомозиготой по дикому типу *C/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготой по редкому аллелю *G/G* гена *VEGF rs2010963*, а также сочетание гомозиготы по редкому аллелю *A/A* гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *C/C* по дикому типу не являются достоверными факторами в развитии диабетической ретинопатии (неясный прогноз, умеренный риск развития диабетической ретинопатии); сочетания гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963*, гомозиготы *A/A* по редкому аллелю гена *AKR1B1 rs759853* и гетерозиготы *G/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963* является неблагоприятным и ведет к развитию диабетической ретинопатии (плохой прогноз). **Заключение.** Установлено влияние различных сочетаний генотипов полиморфных генов у пациентов на прогрессирование и развитие диабетической ретинопатии.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, *VEGF*, *AKR1B1*, *ITGA2*, *ADRB3*, *APOE*.

ASSESSING THE RELATIONSHIP BETWEEN DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION  
AND POLYMORPHIC GENE GENOTYPES IN PATIENTS DIAGNOSED WITH DIABETIC  
RETINOPATHY

A.G. ISHAKOVA\*, A.N. TOROPOVSKIJ\*\*, O.N. PAVLOVA\*, O.N. GULENKO\*, M.V. KOMAROVA\*\*\*,  
L.G. VARFOLOMEEVA\*\*\*\*, A.A. DEVIATKIN\*\*\*\*

\*FGBOU VO "Samara State Medical University" Ministry of Health Care of the Russian Federation.  
Chapayevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia

\*\*TestGen, 44 Engineering Lane, 9, Ulyanovsk Region, Ulyanovsk, 432072, Russia

\*\*\*Samara National Research University named after Academician S.P. Korolev,  
Moskovskoe sh., 34, Samara, 443086, Russia

\*\*\*\*Tambov State University named after G.R. Derzhavin of the Ministry of Education of the Russian Federation,  
Internatsionalnaya Str., 33, Tambov, 392000, Russia

**Abstract.** Diabetic retinopathy is one of the many complications of diabetes mellitus and is the leading cause of blindness in the working-age population of developed countries. The polymorphic loci of VEGF rs2010963, AKR1B1 rs759853, ITGA2 rs2910964, ADRB3 rs4994, APOE rs7412, APOE 429358, considered independent of each other, are not associated with development of diabetic retinopathy in the studied group of type II diabetes patients. However, consideration of complex interallelic interactions of VEGF, AKR1B1 and APOE genes allowed us to identify unfavorable combinations of genotypes. **The aim of the study** was to analyze the relationship between the progression of diabetic retinopathy and polymorphic gene genotypes in patients. **Materials and methods of research.** The study was carried out on the basis of Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky, also on the basis of TestGen LLC and Genext LLC (Ulyanovsk), where DNA extraction and analysis of polymorphic gene markers were carried out. A total of 475 patients took part in the study. Conclusion: the effect of different combinations of polymorphic gene genotypes in patients on the progression and development of diabetic retinopathy was established. The combination of G/G homozygote wild-type AKR1B1 rs759853 with homozygote C/C of the VEGF rs2010963 gene and combination of G/A heterozygote AKR1B1 rs759853 with heterozygote G/C of the VEGF rs2010963 gene was found to not lead to the development of DR (good prognosis); combinations of G/G homozygote wild-type AKR1B1 rs759853 gene with heterozygote G/C of VEGF rs2010963 gene; G/A heterozygotes of the AKR1B1 rs759853 gene with a homozygote for the wild-type C/C of the VEGF rs2010963 gene or a homozygote for the rare G/G allele of the VEGF rs2010963 gene, as well as the combination of homozygote for the rare A/A allele of the AKR1B1 rs759853 gene and homozygote C/C wild-type are not reliable factors in the development of DR (unclear prognosis, moderate risk of DR); combinations of G/G homozygotes for the wild-type AKR1B1 gene rs759853 and G/G homozygotes for the rare allele of the VEGF gene rs2010963, A/A homozygote for rare allele of AKR1B1 rs759853 and heterozygote G/C of VEGF rs2010963 or homozygote G/G for rare allele of VEGF rs2010963 are unfavorable and lead to the development of DR (poor prognosis). **Conclusion:** the effect of different combinations of polymorphic gene genotypes in patients on the progression and development of diabetic retinopathy was established.

**Key words:** diabetic retinopathy, VEGF, AKR1B1, ITGA2, ADRB3, APOE.

**Введение.** Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из многочисленных осложнений сахарного диабета и является основной причиной слепоты трудоспособного населения развитых стран [1]. Установлено, что потеря зрения или его нарушения у пациентов с сахарным диабетом (СД) развиваются в 25 раз чаще, чем в среднем в популяции и чем больше «стаж» СД, тем выше риск развития ДР [2, 3].

В настоящее время различают непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную ДР. Непролиферативная форма характеризуется окклюзией и повышенной проницаемостью мелких сосудов сетчатки и является начальной стадией ДР. Препролиферативная стадия ретинопатии характеризуется наличием венозных аномалий (чёткообразность, извитость, наличие петель и др.), большим количеством твёрдых и «ватообразных» экссудатов, интратетинальных микрососудистых аномалий, крупных ретинальных геморрагий [4, 5]. Пропролиферативная ДР возникает тогда, когда окклюзия капилляров приводит к возникновению обширных зон ишемии с формированием микроаневризм и к нарушениям кровоснабжения сетчатки, что ведет к полной потере зрения. Изменения сетчатки на данной стадии идут двумя путями: формирование новообразованных сосудов или разрастание соединительной ткани [6, 7].

Как правило, выраженность ретинопатии зависит от длительности течения сахарного диабета, концентрации глюкозы в крови и уровня артериального давления. Для того, чтобы избежать вышеизложенных осложнений, крайне важно, как можно раньше диагностировать развитие ДР и предупреждать ее прогрессирование.

В настоящее время выделено около 196 полиморфизмов 20 генов обуславливающих развитие ДР [8, 9]. В ранее проведенном нами исследовании мы выявили, что полиморфные локусы генов *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853*, *ITGA2 rs2910964*, *ADRB3 rs4994*, *APOE rs7412*, *APOE 429358*, рассматриваемые независимо друг от друга, не связаны с развитием диабетической ретинопатии в изученной группе больных сахарным диабетом II типа. Однако учет сложных межallelных взаимодействий генов *VEGF*, *AKR1B1* и *APOE* позволил выделить неблагоприятные сочетания генотипов. Стаж сахарного диабета и гликемия увеличивают вероятность ДР, а установленная комбинация генов в комплексе с биохимическими показателями повышает прогностическую значимость оценки развития данного заболевания [10]. В связи с установленной закономерностью было решено провести анализ взаимосвязи прогрессирования ДР с генотипами полиморфных генов у пациентов.

**Цель исследования** – анализ взаимосвязи прогрессирования *диабетической ретинопатии* с генотипами полиморфных генов у пациентов.

**Задачи исследования:** на основе выявленных ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском развития ДР при СД 2-го типа установить взаимосвязи прогрессирования ДР с генотипами полиморфных генов у пациентов.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского», также на базе ООО «ТестГен» и ООО «Джинэкт» (г. Ульяновск), где происходило выделение ДНК и анализ полиморфных маркеров генов. Всего в исследование приняли участие 475 пациентов: 79 мужчин и 396 женщин, удовлетворяющие критериям включения и исключения и давшие письменное информационное согласие на участие в научном исследовании. Возраст обследованных составил от 24 до 89 лет. У 272 пациентов на момент осмотра ДР обнаружено не было, у 100 – установлено непролиферативная ДР, у 23 – препролиферативная ДР, у 80 – пролиферативная ДР.

Для выделения ДНК использовали набор реагентов «ДНК-Кровь-М» производства ООО «Тест-Ген», оптимально работающий при роботизированном выделении на станции Тесап. В работе были использованы олигонуклеотидные праймеры и зонды для ПЦР в реальном времени, подобранные коллективом автором исходя из данных *NCBI GeneBank*. При проведении ПЦР реакционную смесь составили: *dNTP*, праймеры (*VICE*, *FAME*) и зонды с флуоресцентными метками по *FAM/HEX (BHQ)*. На основании предварительно проведенных исследований было установлено, что оптимальным для постановки ПЦР является использование в реакционной смеси 2x *Encyclo GC* буфер и *Encyclo polymerase*. Для амплификации в работе использовали детектирующий амплификатор *DTprime* (ООО «ДНК-Технология», г. Москва). Процесс амплификации состоял из первичной денатурации, циклов амплификации и кривой плавления. Протокол амплификации был оптимизирован экспериментально. Детекция продуктов амплификации проводилась в реальном времени. На основе анализа проб венозной крови, полученных от пациентов больных сахарным диабетом второго типа, выявляли взаимосвязь повышенного риска развития ДР при сахарном диабете и наличии точечных мутаций генов: *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853*, *ITGA2 rs2910964*, *ADRB3 rs4994*, *APOE rs7412*, *APOE 429358*. Подробная методика исследования приведена в нашей работе, опубликованной ранее [8].

Для выделения сочетаний генотипов по различным генам, ассоциированных с большим или меньшим риском ретинопатии, применяли метод *MDR* [11]. Анализ взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов проводили по картине сетчатки методом стереоскопического фотографирования с помощью фундускамеры семи стандартных полей сетчатки. Данная методика оценки разработана в *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* [12]. По полученным результатам создана шкала оценки прогрессирования ДР. После проведения прямой офтальмоскопии с расширенным зрачком производится фотографирование сетчатки (рис. 1), и результаты оцениваются по шкале (табл. 1).

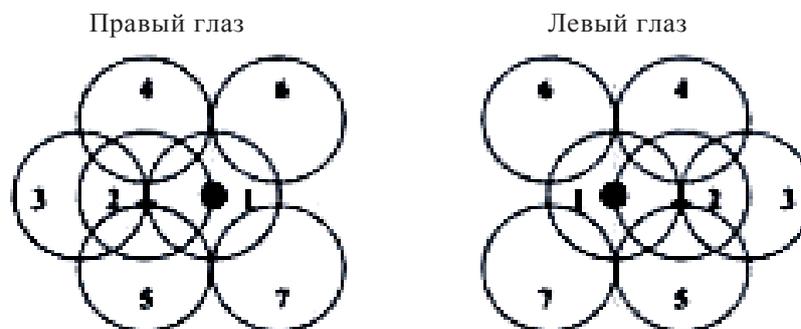


Рис. 1. Шкала ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*)

Таблица 1

Шкала оценки тяжести ретинопатии

ETDRS уровень ретинопатии	Тяжесть ретинопатии
10	Нет
20	Только микроаневризмы
35	Мягкая NPDR
43	Умеренная NPDR
47	Умеренно тяжелая NPDR
53 a-d	Тяжелая NPDR
53 e	Очень тяжелая NPDR
61	Мягкая PDR
65	Умеренная PDR
71, 75	Высокого риска PDR
81, 85	Прогрессирующая PDR

Затем по шкале проводится подсчет следующих патологических изменений в каждом из семи полей в правом и левом глазу соответственно:

- микроаневризмы;
- геморрагии;
- твердые экссудаты;
- ватные мягкие экссудаты;
- аномалии калибра вен;
- перивенозные экссудаты;
- аномалии артериол;
- ИРМА (*интратретиальные микрососудистые аномалии*);
- артериовенозные перетяжки;
- фиброзная пролиферация;
- возвышение сетчатки;
- неоваскуляризация;
- преретинальные геморрагии;
- витреальные геморрагии;
- очаги ЛФК;
- поля макулярного отека;
- уплотнение макулярного отека.

Отдельно проводится оценка состояния сетчатки в области диска зрительного нерва и макулярной области (поле 1 и 2). Затем каждое из найденных изменений оценивается в баллах от 0 (нет изменений) до 8 (оценка невозможна). Затем по каждому глазу баллы суммируются.

Самая тяжелая степень поражения сетчатки выражается 81-85 баллами. Уровень от 10 до 21 балла считается нормальным. О прогрессировании ДР свидетельствует переход через 2 уровня.

*Статистический анализ* полученных данных выполняли в среде пакета *IBM SPSS 21*. Для сопоставления частот генотипов с наличием ретинопатии использовали критерий *хи-квадрат Пирсона* ( $\chi^2$ ).

Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Проводили анализ ухудшения стадии ДР у пациентов в течение года. Результаты когортного исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Анализ ухудшения стадии ДР при наблюдении за пациентами в течение года

Стадия ДР	Изменение стадии ДР				хи2	p
	не изменилась		ухудшилась			
	Абс.	%	Абс.	%		
Отсутствие ДР	225	85,0%	39	15,0%	24,3	<0,001
Непролиферативная ДР	95	97,0%	3	3,0%		
Препролиферативная ДР	17	77,0%	5	23,0%		
Проллиферативная ДР	79	100%				

Исходя из полученных данных, следует отметить, что среди группы пациентов с отсутствием ДР – у 39 человек установлено ухудшение зрения и появление ДР. В целом, всего у 47 человек ухудшилась стадия ДР. Ухудшение стадии ДР происходило в основном на одну градацию, и лишь у одного пациента сразу из непролиферативной ДР перешла в пролиферативную стадию (табл. 3).

Таблица 3

Изменение стадий ДР у пациентов через год

Стадии ДР	Стадии РП (исходная)							
	Отсутствие ретинопатии		непролиферативная		препролиферативная		пролиферативная	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствие ДР	227	86%						
Непролиферативная ДР	37	14%	95	97%				
Препролиферативная ДР			3	3%	17	77%		
Пролиферативная ДР					5	23%	79	100%

Дальнейший анализ динамики ДР у пациентов вели по изменению баллов по шкале *ETDRS* (табл. 4).

Таблица 4

Анализ баллов у пациентов по *ETDRS* при наблюдении через год

Стадии ДР	не изменились баллы по <i>ETDRS</i>		ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i>		Chi2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Отсутствие ДР	222	84,0%	42	16,0%	79,5	<0,001
Непролиферативная ДР	40	41,0%	58	59,0%		
Препролиферативная ДР	10	45,0%	12	55,0%		
Пролиферативная ДР	40	51,0%	39	49,0%		

Установлено, что изменения баллов по *ETDRS* у пациентов в зависимости от стадии ДР происходили не равномерно, но статистически значимо. Так в группе больных с отсутствием ДР увеличились баллы у 16,0 % пациентов, в группе с препролиферативной ДР – у 59,0 % больных, в группе с препролиферативной ДР – у 55,0 %, а в группе с пролиферативной ДР – у 49,0 %, что свидетельствует о прогрессировании ДР.

Также мы оценили взаимосвязь возрастания баллов шкалы *ETDRS* с генотипами полиморфных геном у пациентов (табл. 5).

По данным, представленным в табл. 5, видно, что достоверной взаимосвязи возрастания баллов *ETDRS* у пациентов с различными генотипами полиморфных генов – не установлено, но так как данные по гену *AKR1B1* находятся на границе статистической значимости, мы провели более детальный анализ (табл. 6).

Установлено, что в случае предположения доминантности 1-го аллеля (*G*) гомозиготы по более редкому аллелю *A* статистически значимо повышают риски ухудшения баллов по *ETDRS* за год (20% против 13%), ОШ=1,69 (95% ДИ: 1,00-2,83),  $p=0,047$ .

Анализ взаимосвязи возрастания баллов *ETDRS* с генотипами полиморфных генов у пациентов

Ген	Вариант генотипа	Изменение баллов <i>ETDRS</i>				хи <sup>2</sup>	p
		не изменились баллы по <i>ETDRS</i>		ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i>			
		Абс.	%	Абс.	%		
<i>VEGF</i> <i>rs2010963</i>	<i>C/C</i>	98	31%	52	34%	1,5	0,476
	<i>G/C</i>	130	42%	54	36%		
	<i>G/G</i>	84	27%	45	30%		
<i>ADRB3</i> <i>rs4994</i>	<i>T/T</i>	250	80%	121	80%	1,0	0,610
	<i>T/C</i>	60	19%	30	20%		
	<i>C/C</i>	2	1%				
<i>AKR1B1</i> <i>rs759853</i>	<i>G/G</i>	111	36%	61	40%	5,6	0,060
	<i>G/A</i>	160	51%	61	40%		
	<i>A/A</i>	41	13%	29	20%		
<i>ITGA2</i> <i>rs2910964</i>	<i>C/C</i>	115	37%	45	30%	3,4	0,183
	<i>C/T</i>	151	49%	76	50%		
	<i>T/T</i>	45	14%	30	20%		
<i>APOE</i> <i>rs7412</i>	<i>C/C</i>	259	83%	128	85%	2,0	0,370
	<i>C/T</i>	49	16%	23	15%		
	<i>T/T</i>	4	1%				
<i>APOE</i> <i>rs429358</i>	<i>T/T</i>	231	74%	121	80%	4,7	0,097
	<i>T/C</i>	79	25%	27	18%		
	<i>C/C</i>	2	1%	3	2%		
<i>APOE</i>	<i>e2e2</i>	4	1%			9,2	0,102
	<i>e2e3</i>	44	14%	19	13%		
	<i>e3e3</i>	183	59%	102	68%		
	<i>e3e4</i>	74	24%	23	15%		
	<i>e4e4</i>	2	1%	3	2%		
	гетерозиготы	5	2%	4	3%		

На первом этапе нашего исследования с помощью *MDR* метода было установлено, что сочетание различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* сопряжено с развитием ДР и было установлено следующее:

- сочетание гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963* является неблагоприятным и ведет к развитию ДР;
- сочетание гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *C/C* по дикому типу гена *VEGF rs2010963* также является неблагоприятным;
- сочетание гомозиготы *A/A* по редкому аллелю гена *AKR1B1 rs759853* и гетерозиготы *G/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963* является неблагоприятным и ведет к развитию ДР.

На основании полученных данных мы провели оценку прогноза увеличения баллов *ETDRS* у пациентов при сочетании различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* (табл. 7).

Таблица 6

Расчет ОШ для гена *AKR1B1*

Генотип	не изменились баллы по <i>ETDRS</i>		ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i>		ОШ (95%ДИ)	хи <sup>2</sup>	p
	Абс.	%	Абс.	%	Референс -- 1й аллель		
гомозигота 1 <i>GG</i>	111	35,58%	61	40,4%	1	6,981	0,030
гетерозигота <i>GA</i>	161	51,60%	60	39,7%	0,68 (0,44-1,04)		
гомозигота 2 <i>AA</i>	40	12,82%	30	19,9%	1,36 (0,77-2,41)		
Итого	312	100%	151	100%			
<i>Аллель1-- рецессивный</i>							
гомозигота 1 <i>GG</i>	111	35,6%	61	40,4%	1	1,013	0,314
гетерозигота +гомозигота 2 <i>GA+ AA</i>	201	64,4%	90	59,6%	0,81 (0,55-1,21)		
<i>Аллель1-- доминантный</i>							
гомозигота 1 + гетерозигота <i>GG + GA</i>	272	87,2%	121	80,1%	1	3,938	0,047
гомозигота 2 <i>AA</i>	40	12,8%	30	19,9%	1,69 (1-2,83)		
Частоты аллелей							
Аллель 1 <i>G</i>	383	61,4%	182	60,3%	1	0,106	0,745
Аллель 2 <i>A</i>	241	38,6%	120	39,7%	1,05 (0,79-1,39)		
<i>Проверяем равновесие</i>							
<i>Контроли</i>							
		Набл.		Теор			
гомозигота 1 <i>GG</i>	111	0,356	118	0,377		2,439	0,118
гетерозигота <i>GA</i>	161	0,516	148	0,474			
гомозигота 2 <i>AA</i>	40	0,128	46,5	0,149			
Случаи							
		Теор.		Набл.			
гомозигота 1 <i>GG</i>	54,84	0,363	61	0,404		4,381	0,036
гетерозигота <i>GA</i>	72,32	0,479	60	0,397			
гомозигота 2 <i>AA</i>	23,84	0,158	30	0,199			

Таблица 7

Прогноз возрастания баллов *ETDRS* по сочетанию различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853*

Прогноз развития ДР		Изменение баллов <i>ETDRS</i>				хи <sup>2</sup>	p
		не изменились баллы по <i>ETDRS</i>		ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i>			
		Абс.	%	Абс.	%		
Прогноз ДР по генам <i>VEGF</i> и <i>AKR1B1</i>	Низкий риск ДР	166	53,21%	53	35,10%	12,66	<0,001
	Повышенный риск ДР	146	46,79%	98	64,90%		

По данным, представленным в табл. 7, видно, что сочетание различных генотипов 2-х генов дает достоверной прогноз ухудшения баллов *ETDRS* у пациентов с отсутствием или наличием ДР любой стадии (для неблагоприятного сочетания генотипов ОШ = 2,1 (95%, ДИ: 1,41-3,14). Более детальный анализ сочетания генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* и прогноз возникновения ДР представлен в табл. 8.

Детальный прогноз возникновения ДР по сочетанию различных генотипов генов  
*VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853*

Прогноз развития ДР		Ген 1 <i>VEGF</i>		
		Гомозиготы по дикому типу <i>C/C</i>	Гетерозиготы <i>G/C</i>	Гомозиготы по редкому аллелю <i>G/G</i>
Ген 3 <i>AKR1B1</i>	Гомозиготы по дикому типу <i>G/G</i>	Хороший прогноз	Неясный прогноз	Неблагоприятный прогноз
	Гетерозиготы <i>G/A</i>	Неясный прогноз	Хороший прогноз	Неясный прогноз
	Гомозиготы по редкому аллелю <i>A/A</i>	Неясный прогноз	Неблагоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз

Используя метод *MDR*, установлено:

- сочетание гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гомозиготой *C/C* гена *VEGF rs2010963* и сочетание гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963* не ведет к развитию ДР (хороший прогноз);

- сочетания гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963*; гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* с гомозиготой по дикому типу *C/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготой по редкому аллелю *G/G* гена *VEGF rs2010963*, а также сочетание гомозиготы по редкому аллелю *A/A* гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *C/C* по дикому типу не являются достоверными факторами в развитии ДР (неясный прогноз, умеренный риск развития ДР).

- сочетания гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963*, гомозиготы *A/A* по редкому аллелю гена *AKR1B1 rs759853* и гетерозиготы *G/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963* является неблагоприятным и ведет к развитию ДР (плохой прогноз).

На основании полученных данным мы провели оценку прогноза увеличения баллов *ETDRS* у пациентов при сочетании различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* с учетом риска развития ДР (табл. 9).

Таблица 9

Прогноз возрастания баллов *ETDRS* по сочетанию различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* с учетом установленных рисков развития ДР

Прогноз развития ДР		Изменение баллов <i>ETDRS</i>				хи <sup>2</sup>	p
		не изменились баллы по <i>ETDRS</i>		ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i>			
		Абс.	%	Абс.	%		
Прогноз ДР по генам <i>VEGF</i> и <i>AKR1B1</i>	Низкий риск ДР	99	31,73%	28	18,54%	12,541	0,002
	Средний риск ДР	162	51,92%	82	54,30%		
	Высокий риск ДР	51	16,35%	41	27,15%		

По данным, представленным в табл. 9, видно статистически значимое возрастание баллов по шкале *ETDRS* у пациентов с учетом прогнозирования риска возникновения ДР при сочетании различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853*. При прогнозировании высокого риска действительно чаще наблюдалось увеличение баллов (27,15% против 16,35%, p=0,002, ОШ=1,91 (1,2-3,04) (рис. 2).

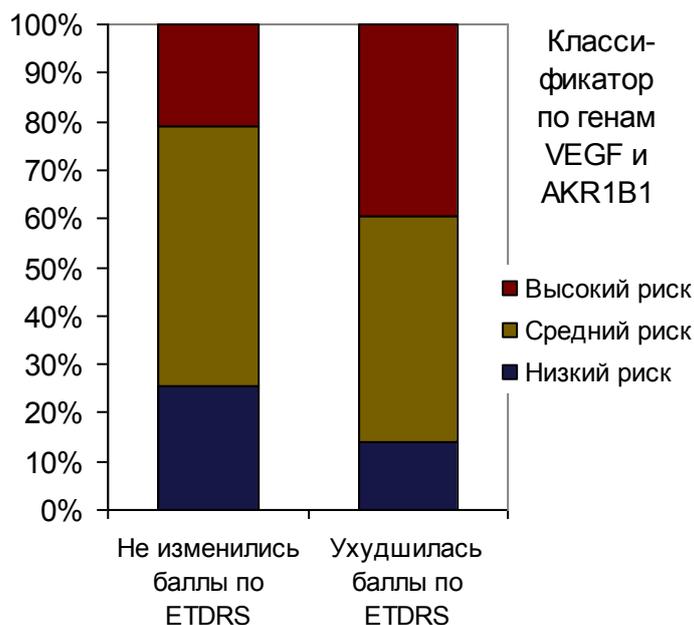


Рис. 2. Распределение пациентов с наличием и отсутствием ухудшений баллов по ETDRS по классификатору на основе полиморфных вариантов гена *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853*

Ранее нами с помощью MDR метода было установлено, что сочетание различных генотипов трех генов *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853* и *APOE* (2 локуса) также сопряжено с развитием ДР. Прогноз возрастания баллов ETDRS по сочетанию различных генотипов трех генов *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853* и *APOE* (2 локуса) выявил неплохую тенденцию, но достигнутый уровень статистической значимости оказался выше критического.

**Вывод:** установлено влияние различных сочетаний генотипов полиморфных генов у пациентов на прогрессирование и развитие диабетической ретинопатии.

### Литература

1. Бахарева Ю.С., Рымар О.Д., Чапаева Н.Н. Гемодинамические, биохимические, воспалительные, ростовые факторы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и доклинической диабетической нефропатией // Лечение и профилактика. 2016. № 2. С. 77–83.
2. Бездетко П.А. Лекарственная терапия диабетической ретинопатии на этапах ее развития (проблемы, сомнения, решения) // Офтальмология Восточная Европа. 2016. № 1 (28). С. 109–123.
3. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия (тактика ведения пациента) // Клиническая офтальмология. 2004. № 2. С. 85–88.
4. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. СПб.: Человек, 2012. 336 с.
5. Величко П.Б., Османов Э.М. Современные методические подходы к лечению диабетической ретинопатии // Вестник ТГУ. 2013. Т. 18, № 6. С. 3248–3249.
6. Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А. Диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом второго типа. Эпидемиология, современный взгляд на патогенез // Офтальмология. 2012. Т. 9, № 4. С. 18–21.
7. Ермакова Н.А. Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение // Клиническая офтальмология. 2013. № 1. С. 33.
8. Исхакова А.Г. Анализ частоты мутации генов, ассоциированных с диабетической ретинопатией, в поволжской популяции [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. URL: <http://science-education.ru/tu/article/view?id=29283> (дата обращения: 09.01.2021).
9. Исхакова А.Г. Роль генетических факторов риска в развитии диабетической ретинопатии. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье: Выпуск № 5 /2018. Самара, 2018. С. 41–49
10. Исхакова А.Г., Тороповский А.Н., Золотарев А.В., Павлова О.Н., Комарова М.В. Молекулярно-генетические аспекты ранней диагностики диабетической ретинопатии // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 3 (105). С. 79–85

11. Hahn L.W., Ritchie M.D., Moore J.H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene–gene and gene–environment interactions // *Bioinformatics*. 2003. Vol.19, №3. P. 376–382.
12. Kaiser P.K. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis) // *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009. №107. P. 311–324

### References

1. Bahareva JuS, Rymar OD, Chapaeva NN. Gemodinamicheskie, biohimicheskie, vospalitel'nye, rostovye faktory u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa i doklinicheskoy diabeticheskoy nefropatiej [Hemodynamic, biochemical, inflammatory, growth factors in patients with type 2 diabetes mellitus and preclinical diabetic nephropathy]. *Lechenie i profilaktika*. 2016;2:77-83. Russian.
2. Bezdetko PA. Lekarstvennaja terapija diabeticheskoy retinopatii na jetapah ee razvitija (problemy, somnenija, reshenija) [Drug therapy of diabetic retinopathy at the stages of its development (problems, doubts, solutions)]. *Oftal'mologija Vostochnaja Evropa*. 2016;1 (28):109-23. Russian.
3. Astahov JuS, Shadrichiev FE, Lisochkina AB. Diabeticheskaja retinopatija (taktika vedenija pacienta) [Diabetic retinopathy (tactics of patient management)]. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2004;2:85-8. Russian.
4. Balashevich LI, Izmajlov AS. Diabeticheskaja oftal'mopatija [Diabetic ophthalmopathy]. Sankt-Peterburg: Chelovek; 2012. Russian.
5. Velichko PB, Osmanov JeM. Sovremennye metodicheskie podhody k lecheniju diabeticheskoy retinopatii [Modern methodological approaches to the treatment of diabetic retinopathy]. *Vestnik TGU*. 2013;18(6):3248-9. Russian.
6. Vorob'eva IV, Merkushenkova DA. Diabeticheskaja retinopatija u bol'nyh saharnym diabetom vtorogo tipa. Jepidemiologija, sovremennyj vzgljad na patogenez [Diabetic retinopathy in patients with type II diabetes mellitus. Epidemiology, a modern view of pathogenesis]. *Oftal'mologija*. 2012;9(4):18-21. Russian.
7. Ermakova NA. Diabeticheskaja retinopatija. Klinika, diagnostika, klassifikacija, lechenie [Diabetic retinopathy. Clinic, diagnosis, classification, treatment]. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2013;1:33. Russian.
8. Ishakova AG. Analiz chastoty mutacii genov, associirovannyh s diabeticheskoy retinopatiej, v povolzhskoj populjacii [Analysis of the frequency of mutation of genes associated with diabetic retinopathy in the Volga population] [Elektronnyj resurs]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2019 [cited Jan 09];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29283>.
9. Ishakova AG. Rol' genicheskikh faktorov riska v razvitanii diabeticheskoy retinopatii [The role of genetic risk factors in the development of diabetic retinopathy]. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»: Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e: Vypusk № 5 /2018*. Samara; 2018. Russian.
10. Ishakova AG, Toropovskij AN, Zolotarev AV, Pavlova ON, Komarova MV. Molekuljarno-geneticheskie aspekty rannej diagnostiki diabeticheskoy retinopatii [Molecular genetic aspects of early diagnosis of diabetic retinopathy]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2021;3 (105):79-85 Russian.
11. Hahn LW, Ritchie MD, Moore JH. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene–gene and gene–environment interactions. *Bioinformatics*. 2003;19(3):376-82.
12. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:311-24

### Библиографическая ссылка:

Исхакова А.Г., Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Гуленко О.Н., Комарова М.В., Варфоломеева Л.Г., Девяткин А.А. Оценка взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов с установленным диагнозом «диабетическая ретинопатия» // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022. №6. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-2.pdf> (дата обращения: 15.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-2. EDN WWJYVY\*

### Bibliographic reference:

Ishakova AG, Toropovskij AN, Pavlova ON, Gulenko ON, Komarova MV, Varfolomeeva LG, Deviatkin AA. Ocenka vzaimosvjazi progressirovanija diabeticheskoy retinopatii s genotipami polimorfnyh genov u pacien-tov s ustanovlennym diagnozom «diabeticheskaja retinopatija» [Assessing the relationship between diabetic retinopathy progression and polymorphic gene genotypes in patients diagnosed with diabetic retinopathy]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Nov 15];6 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-2. EDN WWJYVY

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY