



**ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
РЕТИНОПАТИИ С ГЕНОТИПАМИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ  
БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ДИАГНОЗА «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ»**

А.Г. ИСХАКОВА\*, А.Н. ТОРОПОВСКИЙ\*\*, О.Н. ПАВЛОВА\*, О.Н. ГУЛЕНКО\*, М.В. КОМАРОВА\*\*\*,  
С.Ш. БАЛКАР\*\*\*\*, 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, Ульяновская обл., Ульяновск, 432072, Россия

\*\*\* ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика

С.П. Королева», Московское ш., д. 34, Самара, Самарская обл., 443086

\*\*\*\* ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова»,

ул. Россолимо, д. 11А, Москва (кор. А, Б), Московская область, 119021, Россия

\*\*\*\*\* ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина» Министерства  
высшего образования и науки Российской Федерации,

ул. Интернациональная, д. 33, г. Тамбов, Тамбовская область, 392000, Россия

**Аннотация.** Диабетическая ретинопатия является одним из многочисленных осложнений сахарного диабета. У пациентов с сахарным диабетом второго типа установлено, 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, однако учет сложных межallelных взаимодействий генов *VEGF*, *AKR1B1* и *APOE* позволил выделить неблагоприятные сочетания генотипов. **Цель исследования** – когортный анализ возникновения и взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов без предварительного диагноза «диабетическая ретинопатия». **Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерощевского», также на базе ООО «ТестГен» и ООО «Джинэкст». Всего в исследовании приняли участие 475 пациентов с сахарным диабетом второго типа, из них 272 человека первоначально не имели диагноз «диабетическая ретинопатия». **Выводы:** установлена, достоверная взаимосвязь возрастания баллов *ETDRS* у пациентов с различными генотипами полиморфных геном *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853*, а 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 неблагоприятными и ведут к развитию диабетической ретинопатии.

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

**EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY  
WITH GENOTYPES OF POLYMORPHIC GENES IN PATIENTS WITHOUT PRELIMINARY  
DIAGNOSIS OF "DIABETIC RETINOPATHY"**

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

\* 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 of the Ministry of Higher Education and Science of the Russian Federation, Moskovskoe sh., 34, Samara, Samara region, 443086, Russia

\*\*\*\* Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov,

Rossolimo St., 11A, Moscow (building A, B), Moscow region, 119021, Russia

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

**Abstract.** Diabetic retinopathy is one of the many complications of diabetes. In patients with type 2 diabetes mellitus, it was found that the polymorphic loci of the *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853*, *ITGA2 rs2910964*, *ADRB3 rs4994*, *APOE rs7412*, and *APOE 429358* genes, considered independently, are not associat-

ed with the development of diabetic retinopathy, however, taking into account complex interallelic gene interactions *VEGF*, *AKR1B1* and *APOE* made it possible to identify unfavorable combinations of genotypes. The purpose of the study was a cohort analysis of the occurrence and relationship between the progression of diabetic retinopathy and the genotypes of polymorphic genes in patients without a preliminary diagnosis of diabetic retinopathy. The study was conducted on the basis of the Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky, also on the basis of TestGen LLC and Genext LLC. A total of 475 patients with type 2 diabetes took part in the study, of which 272 people did not initially have a diagnosis of diabetic retinopathy. Conclusions: a significant correlation was established between the increase in *ETDRS* scores in patients with different genotypes of the polymorphic *VEGF gene rs2010963* and *AKR1B1 rs759853*, and the combination of *G/G* homozygote for the wild type of the *AKR1B1 rs759853* gene and *G/G* homozygous for the rare allele of the *VEGF gene rs2010963*, homozygotes *A/A* for the rare allele of the *AKR1B1 gene rs759853* and *G/C* heterozygotes of the *VEGF gene rs2010963* or *G/G* homozygotes for the rare allele of the *VEGF gene rs2010963* are unfavorable and lead to the development of diabetic retinopathy.

**Keywords:** 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, 2].

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 данного заболевания и профилактировать ее прогрессирование [3-5].

В настоящее время выделено около 196 полиморфизмов 20 генов обуславливающие развитие диабетической ретинопатии [6,7]. 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 межаллельных взаимодействий генов *VEGF*, *AKR1B1* и *APOE* позволил выделить неблагоприятные сочетания генотипов. Стаж сахарного диабета и гликемия увеличивают вероятность диабетической ретинопатии, а установленная комбинация генов в комплексе с биохимическими показателями повышает прогностическую значимость оценки развития данного заболевания [8]. В связи с установленной закономерностью было решено провести анализ возникновения и взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов без предварительного диагноза «диабетическая ретинопатия».

**Цель исследования** – когортный анализ возникновения и взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов без предварительного диагноза «диабетическая ретинопатия».

**Задачи исследования** – на основе выявленных ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском развития диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа установить возможность возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов без предварительного диагноза «диабетическая ретинопатия».

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского», ООО «ТестГен» и ООО «Джинэкст». В исследовании принимали участие 475 пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа, удовлетворяющие критериям включения и исключения и давшие письменное информационное согласие на участие в научном исследовании. У 272 пациентов на момент осмотра диабетической ретинопатии обнаружено не было, у 100 – установлена непролиферативная диабетическая ретинопатия, у 23 – пре-пролиферативная ДР, у 80 – пролиферативная ДР. Всем пациентам проводили анализ проб венозной крови и 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 [8,9].

Для выделения сочетаний генотипов по различным генам, ассоциированных с большим или меньшим риском ретинопатии, применяли метод *MDR* [10]. Анализ взаимосвязи прогрессирования ДР 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)* [11].

Статистический анализ полученных данных выполняли в среде пакета *IBM SPSS 21*. Для сопоставления частот генотипов с наличием ретинопатии использовали критерий *хи-квадрат Пирсона (Chi<sup>2</sup>)*.

Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В ранее проведенном исследовании мы оценивали влияние различных сочетаний генотипов полиморфных генов у пациентов с диагнозом «диабетическая ретинопатия» на прогрессирование и развитие диабетической ретинопатии в течение года. Но особый интерес представ-

ляет собой группа больных без ДР, так как за год исследования этим пациентам не проводили никакого специфического лечения ДР, вклад генетических факторов в развитие заболевания может быть более «чистым».

Также мы оценили взаимосвязь возрастания баллов шкалы *ETDRS* с генотипами полиморфных геном у этих пациентов (табл. 1).

Таблица 1

**Анализ взаимосвязи возрастания баллов *ETDRS* с генотипами полиморфных геном у пациентов без 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.	%		
<i>VEGF</i> <i>rs2010963</i>	<i>C/C</i>	72	32,4%	16	38,1%	7,27	0,026
	<i>G/C</i>	94	42,3%	9	21,4%		
	<i>G/G</i>	56	25,2%	17	40,5%		
<i>ADRB3</i> <i>rs4994</i>	<i>T/T</i>	178	80,2%	34	81,0%	0,38	0,826
	<i>T/C</i>	42	18,9%	8	19,1%		
	<i>C/C</i>	2	0,9%				
<i>AKR1B1</i> <i>rs759853</i>	<i>G/G</i>	85	38,3%	14	33,3%	10,33	0,006
	<i>G/A</i>	114	51,4%	16	38,1%		
	<i>A/A</i>	23	10,4%	12	28,6%		
<i>ITGA2</i> <i>rs2910964</i>	<i>C/C</i>	76	34,4%	14	33,3%	0,46	0,794
	<i>C/T</i>	112	50,7%	20	47,6%		
	<i>T/T</i>	33	14,9%	8	19,1%		
<i>APOE</i> <i>rs7412</i>	<i>C/C</i>	184	82,9%	38	90,5%	1,67	0,435
	<i>C/T</i>	36	16,2%	4	9,5%		
	<i>T/T</i>	2	0,9%				
<i>APOE</i> <i>rs429358</i>	<i>T/T</i>	165	74,3%	31	73,8%	5,99	0,050
	<i>T/C</i>	56	25,2%	9	21,4%		
	<i>C/C</i>	1	0,5%	2	4,8%		
<i>APOE</i>	<i>e2e2</i>	2	0,9%			8,27	0,142
	<i>e2e3</i>	32	14,4%	3	7,1%		
	<i>e3e3</i>	131	59,0%	28	66,7%		
	<i>e3e4</i>	52	23,4%	8	19,1%		
	<i>e4e4</i>	1	0,5%	2	4,8%		
	гетерозиготы	4	1,8%	1	2,4%		

Установлена, достоверная взаимосвязь возрастания баллов *ETDRS* у пациентов с различными генотипами полиморфных геном *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* и для них мы провели более детальный анализ (табл. 2, 3).

Установлено, что у пациентов, гомозиготных по более редкому аллелю гена *VEGF rs2010963* с большей вероятностью происходит ухудшение по шкале *ETDRS* в течение года с ОИШ=2,02 (1,01-4,01),  $p=0,043$  (рис. 1).

Расчет ОШ для гена *VEGF rs2010963*

Генотип	не изменились баллы по <i>ETDRS</i>		ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i>		ОШ (95%ДИ) Референс -- 1й аллель	хи <sup>2</sup>	p
	Абс.	%	Абс.	%			
гомозигота 1 <i>CC</i>	72	32,43%	16	38,1%	1	7,27	0,026
гетерозигота <i>GC</i>	94	42,34%	9	21,4%	0,43 (0,18-1,03)		
гомозигота 2 <i>GG</i>	56	25,23%	17	40,5%	1,37 (0,63-2,94)		
Итого	222	100%	42	100%			
<i>Аллель I-- рецессивный</i>							
гомозигота 1 <i>CC</i>	72	32,4%	16	38,1%	1	0,51	0,475
гетерозигота +гомозигота 2 <i>GC +GG</i>	150	67,6%	26	61,9%	0,78 (0,39-1,54)		
<i>Аллель I-- доминантный</i>							
гомозигота 1 + гетерозигота <i>CC+ GC</i>	166	74,8%	25	59,5%	1	4,106	0,043
гомозигота 2 <i>GG</i>	56	25,2%	17	40,5%	2,02 (1,01-4,01)		
<i>Частоты аллелей</i>							
Аллель 1 <i>C</i>	238	53,6%	41	48,8%	1	0,651	0,420
Аллель 2 <i>G</i>	206	46,4%	43	51,2%	1,21 (0,76-1,93)		
<i>Проверяем равновесие</i>							
<i>Контроли</i>			Набл.	Теор			
гомозигота 1 <i>CC</i>	72	0,324	63,8	0,287		4,911	0,027
гетерозигота <i>GC</i>	94	0,423	110	0,497			
гомозигота 2 <i>GG</i>	56	0,252	47,8	0,215			
<i>Случаи</i>			Теор.	Набл.			
гомозигота 1 <i>CC</i>	10,01	0,238	16	0,381		13,7	<0,001
гетерозигота <i>GC</i>	20,99	0,500	9	0,214			
гомозигота 2 <i>GG</i>	11,01	0,262	17	0,405			

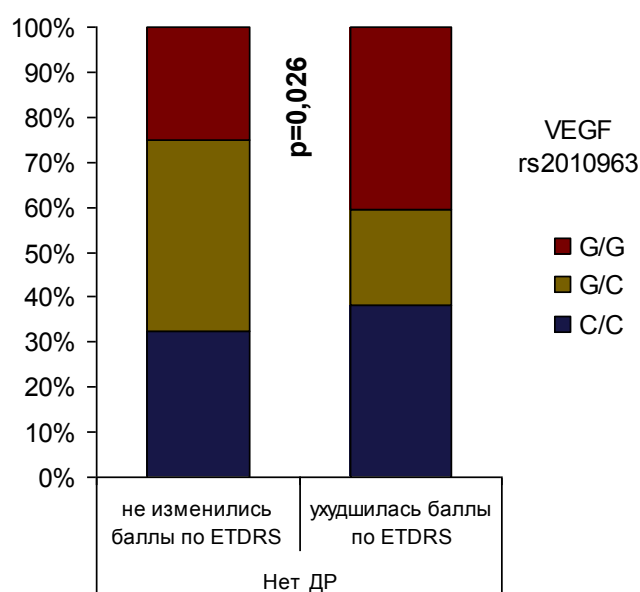


Рис. 1. Распределение больных с наличием и отсутствием ухудшений баллов по *ETDRS* по классификатору на основе полиморфных вариантов гена *VEGF rs2010963*

Расчет ОШ для гена *AKR1B1* rs759853

Генотип	Не изменились баллы по <i>ETDRS</i>		Ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i>		ОШ (95%ДИ)	хи <sup>2</sup>	p
	Абс.	%	Абс.	%			
гомозигота 1 <i>GG</i>	85	38,29%	14	33,3%	1	10,33	0,006
гетерозигота <i>GA</i>	114	51,35%	16	38,1%	0,85 (0,39-1,84)		
гомозигота 2 <i>AA</i>	23	10,36%	12	28,6%	3,17 (1,29-7,78)		
Итого	222	100%	42	100%			
<i>Аллель 1-- рецессивный</i>							
гомозигота 1 <i>GG</i>	85	38,3%	14	33,3%	1	0,37	0,543
гетерозигота +гомозигота 2 <i>GA+ AA</i>	137	61,7%	28	66,7%	1,24 (0,62-2,49)		
<i>Аллель 1-- доминантный</i>							
гомозигота 1 + гетерозигота <i>GG + GA</i>	199	89,6%	30	71,4%	1	10,19	0,001
гомозигота 2 <i>AA</i>	23	10,4%	12	28,6%	3,46 (1,56-7,68)		
Частоты аллелей							
Аллель 1 <i>G</i>	284	64,0%	44	52,4%	1	4,027	0,045
Аллель 2 <i>A</i>	160	36,0%	40	47,6%	1,61 (1,01-2,58)		
<i>Проверяем равновесие</i>							
<i>Контроли</i>							
гомозигота 1 <i>GG</i>	85	0,383	90,8	0,409		2,88	0,090
гетерозигота <i>GA</i>	114	0,514	102	0,461			
гомозигота 2 <i>AA</i>	23	0,104	28,8	0,130			
<i>Случаи</i>							
гомозигота 1 <i>GG</i>	11,52	0,274	14	0,333		2,346	0,126
гетерозигота <i>GA</i>	20,95	0,499	16	0,381			
гомозигота 2 <i>AA</i>	9,524	0,227	12	0,286			

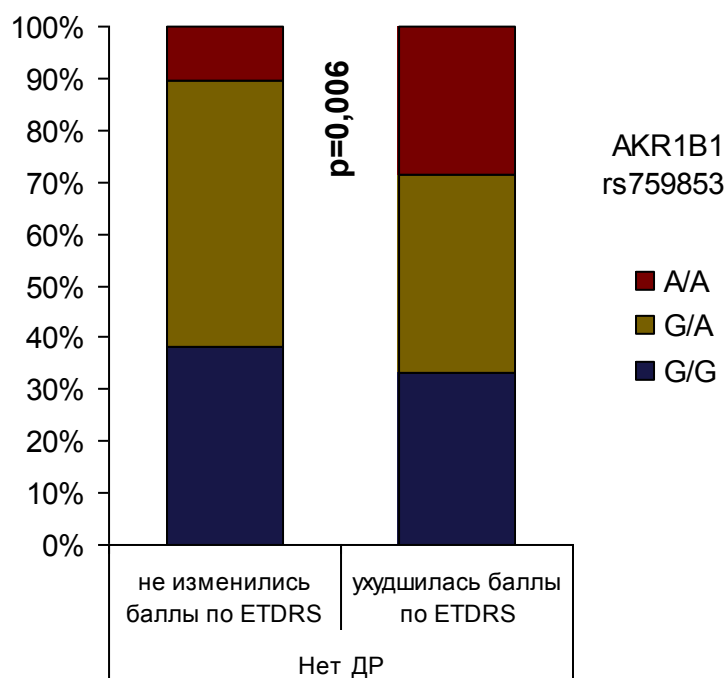


Рис. 2. Распределение больных с наличием и отсутствием ухудшений баллов по *ETDRS* по классификатору на основе полиморфных вариантов *AKR1B1* rs759853

Установлено, что у пациентов, гомозиготных по более редкому аллелю гена *AKR1B1 rs759853* с большей вероятностью происходит ухудшение по шкале *ETDRS* в течение года с ОШ=3,46 (1,56-7,68),  $p=0,001$  (рис. 2).

Для гена *APOE rs429358* установлена взаимосвязь возрастания баллов *ETDRS* у пациентов с различными генотипами на границе достоверности, и мы также провели детальный анализ, который позволил выявить некоторые различия за счет единичных случаев редкого генотипа *CC*, которые при перепроверке точным методом Фишера потеряли статистическую значимость.

На основании полученных данных мы провели оценку прогноза увеличения баллов *ETDRS* у пациентов без ДР при сочетании различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* (табл. 4).

Таблица 4

**Прогноз возрастания баллов *ETDRS* по сочетанию различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* у пациентов без 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	122	55,0%	18	42,9%	1,62	0,203
	Повышенный риск ДР	100	45,1%	24	57,1%		
Прогноз ДР по генам <i>VEGF</i> и <i>AKR1B1</i>	Низкий риск ДР	77	34,7%	7	16,7%	9,29	0,010
	Средний риск ДР	113	50,9%	22	52,4%		
	Высокий риск ДР	32	14,4%	13	31,0%		
Прогноз ДР по генам <i>VEGF</i> и <i>AKR1B1</i> и <i>APOE</i>	Низкий риск ДР	156	70,3%	23	54,8%	3,21	0,073
	Повышенный риск ДР	66	29,7%	19	45,2%		

Достоверным оказался только классификатор по двум негам *VEGF* и *AKR1B1* с тремя уровнями риска.

Таким образом, нами проведено когортное исследование пациентов с ДР для установления прогрессирования стадий ДР и изменения баллов по шкале *ETDRS*.

По гену *AKR1B1* 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),  $p=0,047$ .

При анализе прогноза увеличения баллов *ETDRS* у пациентов при сочетании различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* было установлено следующее:

- 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).

- 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).

Анализ изменений за год у пациентов без ДР определяет вклад генетического фактора в развитие заболевания.

По генам *VEGF* и *AKR1B1* установлено, что гомозиготы по более редкому аллелю с большей вероятностью получают ухудшения *ETDRS* в течение года с ОШ=2,02 (1,01-4,01),  $p=0,043$  и ОШ=3,46 (1,56-7,68),  $p=0,001$  соответственно.

На основе совокупности установленных данных нами была разработана программа-калькулятор для прогнозирования риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, которая учитывает сочетание генотипов двух генов у пациентов (*VEGF* и *AKR1B1*), концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина и стаж диабета и позволяет реализовывать персонализированный подход к ведению пациента с ДР.

**Выводы:** установлена, достоверная взаимосвязь возрастания баллов *ETDRS* у пациентов с различными генотипами полиморфных геном *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853*, а 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 неблагоприятными и ведут к развитию диабетической ретинопатии.

### Литература

1. Алексеева Л.Л., Ноева А.П. Гемодинамические изменения при диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. 2010. Т. 7. № 4. С. 27–31.
2. Аметов А.С., Доскина Е.В. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа и его осложнений // Проблемы эндокринологии. 2012. № 3. С. 61–64.
3. 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.
4. Величко П.Б., Османов Э.М. Современные методические подходы к лечению диабетической ретинопатии // Вестник ТГУ. 2013. Т. 18. № 6. С. 3248–3249.
5. Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А. Диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом второго типа. Эпидемиология, современный взгляд на патогенез. Обзор // Офтальмология. 2012. Т. 9. № 4. С. 18–21.
6. Исхакова А.Г. Анализ частоты мутации генов, ассоциированных с диабетической ретинопатией, в поволжской популяции [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29283> (Дата обращения: 09.01.2021).
7. Исхакова А.Г. Роль генетических факторов риска в развитии диабетической ретинопатии // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. 2018. № 5. С. 41–49.
8. 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), часть II. С. 79–85.
9. 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.medsu.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
10. 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.
11. 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. Alekseeva LL, Noeva AP. Gemodinamicheskie izmeneniya pri diabeticheskoy retinopatii u bol'nyh saharным diabetom [Hemodynamic changes in diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus]. Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. 2010;7(4):27-31. Russian.
2. Ametov AS, Doskina EV. Sovremennye podhody k lecheniju saharного diabeta 2-go tipa i ego oslozhnenij [Modern approaches to the treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications]. Problemy jendokrinologii. 2012;3:61-4. Russian.
3. Bahareva JuS, Rymar OD, Chapaeva NN. Gemodinamicheskie, biohimicheskie, vospalitel'nye, rostovye faktory u pacientov s saharным 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.
4. 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.
5. Vorob'eva IV, Merkushechkova DA. Diabeticheskaja retinopatija u bol'nyh saharным diabetom vtorogo tipa. Jependemiolegija, sovremennyj vzgljad na patogenez. Obzor [Diabetic retinopathy in patients with type II diabetes mellitus. Epidemiology, a modern view of pathogenesis. Review]. Oftal'mologija. 2012;9(4):18-21. Russian.

6. Ishakova AG. Analiz chastoty mutacii genov, associirovannyh s diabeticheskoj 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;6. Rezhim dostupa: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29283>. Russian.

7. Ishakova AG. Rol' geneticheskikh faktorov riska v razvitanii diabeticheskoj retinopatii [The role of genetic risk factors in the development of diabetic retinopathy]. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»: Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e*. 2018;5:41-9. Russian.

8. Ishakova AG, Toropovskij AN, Zolotarev AV, Pavlova ON, Komarova MV. Molekuljarno-geneticheskie aspekty rannej diagnostiki diabeticheskoj retinopatii [Molecular genetic aspects of early diagnosis of diabetic retinopathy]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2021;3 (105):79-85. Russian.

9. Ishakova AG, Toropovskij AN, Pavlova ON, Gulenko ON, Komarova MV, Varfolomeeva LG, Deviatkin AA. Ocenka vzaimosvjazi progressirovanija diabeticheskoj 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

10. Hahn LW, Ritchie MD, Moore JH. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene–gene and gene–environment interactions. *Bioinformatics*. 2003;19(3):376-82.

11. 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., Балкар С.Ш., Варфоломеева Л.Г., Девиаткин А.А. Оценка взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов без предварительного диагноза «диабетическая ретинопатия» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №2. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/3-3.pdf> (дата обращения: 07.04.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-3-3. EDN HWDZAW\*

**Bibliographic reference:**

Ishakova AG, Toropovskij AN, Pavlova ON, Gulenko ON, Komarova MV, Balkar SSH, Varfolomeeva LG, Deviatkin AA. Ocenka vzaimosvjazi progressirovanija diabeticheskoj retinopatii s genotipami polimorfnyh genov u pacientov bez predvaritel'nogo diagnoza «diabeticheskaja retinopatija» [Evaluation of the relationship of the progression of diabetic retinopathy with genotypes of polymorphic genes in patients without preliminary diagnosis of "diabetic retinopathy"]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2023 [cited 2023 Apr 07];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-3-3. EDN HWDZAW

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/e2023-2.pdf>

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