

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ VEGF И eNOS У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ОТСУТСТВИИ И НАЛИЧИИ НАЧАЛЬНОЙ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Шевченко А.В.¹,
Прокофьев В.Ф.¹,
Коненков В.И.¹,
Климонтов В.В.¹,
Черных Д.В.²,
Трунов А.Н.²,
Еремина А.В.²,
Черных В.В.²

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, Россия)

² Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Трунов Александр Николаевич,
e-mail: sci@mntk.nsk.ru

РЕЗЮМЕ

Дисбаланс продукции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и полиморфизм кодирующих их генов влияют на предрасположенность пациентов к развитию и прогрессированию диабетической ретинопатии (ДР).

Цель исследования: анализ полиморфизма регуляторных регионов генов VEGF (rs699947 и rs3025039), eNOS (rs 2070744) и их комбинаций у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с наличием и отсутствием начальной непролиферативной ДР.

Материалы и методы. В исследование включены 200 пациентов с СД 2-го типа (155 женщин и 45 мужчин 43–70 лет): без признаков ДР – 111 человек, с ДР – 89 человек. Исследовали полиморфизм регуляторных регионов генов VEGF (rs699947 и rs3025039) и eNOS (rs2070744) с использованием анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и real-time ПЦР методом TaqMan зондов. Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics 23 и пакета оригинальных программ объёмной обработки биоинформации.

Результаты. Гетерозиготность в позиции VEGF-2578 статистически значимо снижалась у пациентов с ДР. Выявлены два комплексных генотипа, частота которых статистически значимо снижена у пациентов страдающих СД 2-го типа и развитием ДР: VEGF-2578CA:VEGF+936CC и NOS3-786CT:VEGF-2578CA:VEGF+936CC. Показана предрасположенность к раннему развитию ДР у носителей минорного генотипа гена eNOS в комплексе NOS3-786CC:VEGF+936CT и снижение частоты гомозиготного генотипа дикого типа eNOS у пациентов с СД 2-го типа с офтальмопатологией. Частота NOS3-786TT:VEGF2578AA генотипа статистически значимо ниже у пациентов с ретинопатией с высоким уровнем гликированного гемоглобина.

Заключение. Наряду с клиническими факторами риска развития ДР при СД 2-го типа значительный вес имеет генетический полиморфизм регуляторных регионов анализируемых нами генов. При анализе потенциальных генетических маркеров важно учитывать возможные совместные эпистатические/гипостатические эффекты. Комплексный анализ вариантов полиморфных локусов генов может помочь раннему прогнозу развития ДР.

Ключевые слова: непролиферативная ретинопатия, VEGF полиморфизм, eNOS полиморфизм, комплексные генотипы

Для цитирования: Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Климонтов В.В., Черных Д.В., Трунов А.Н., Еремина А.В., Черных В.В. Особенности полиморфизма генов VEGF и eNOS у пациентов с сахарным диабетом при отсутствии и наличии начальной непролиферативной диабетической ретинопатии. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 144-152. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.17

Статья получена: 23.06.2021

Статья принята: 12.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

VEGF AND eNOS GENES POLYMORPHISM FEATURES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH AND WITHOUT INITIAL NON-PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Shevchenko A.V.¹,
Prokof'ev V.F.¹,
Konenkov V.I.¹,
Klimontov V.V.¹,
Chernykh D.V.²,
Trunov A.N.²,
Eremina A.V.²,
Chernykh V.V.²

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Timakova str. 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation)

² Novosibirsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Kolkhidskaya str. 10, Novosibirsk 630096, Russian Federation)

Corresponding author:
Aleksandr N. Trunov,
e-mail: sci@mntk.nsk.ru

ABSTRACT

The endothelial NO synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) imbalance and the polymorphism of these genes may be the predisposition for diabetic retinopathy (DR) development and progression.

The aim: to analyze VEGF (rs699947 and rs3025039) and eNOS (rs2070744) genes polymorphism and their combinations in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) with and without initial non-proliferative DR.

Materials and methods. The study included 200 patients with type 2 diabetes (155 women and 45 men, age – 43–70 years): 111 people without and 89 people with DR. The polymorphism of the regulatory regions of VEGF (rs699947 and rs3025039) and eNOS (rs2070744) genes was studied using restriction fragment length polymorphism analysis and TaqMan Real-Time PCR by. Statistical processing was carried out using the software packages Statistica 10.0, SPSS Statistics 23 and the package of original programs for volumetric processing of bioinformation.

Results. The VEGF-2578 heterozygosity and two complex genotypes – VEGF-2578 CA:VEGF+936CC and NOS3-786CT:VEGF-2578CA:VEGF+936CC – significantly decreased in patients with DR. The predisposition to early DR development to minor genotype of eNOS gene in the NOS3-786CC:VEGF+936CT complex and significantly decreased the homozygous wild-type eNOS genotype in DM2 patients with ophthalmopathy were shown. NOS3-786TT:VEGF2578AA genotype significantly decreased in group with retinopathy developing and the glycated hemoglobin high level.

Conclusion. Along with the clinical risk factors for the development of DR in DM2, the genetic polymorphism of the regulatory regions of the genes analyzed by us has a significant weight. When analyzing potential genetic markers, it is important to consider possible joint epistatic/hypostatic effects. The complex analysis of polymorphic gene can help early prognosis of the DR development.

Key words: non-proliferative retinopathy, VEGF polymorphism, eNOS polymorphism, complex genotypes

Received: 23.06.2021
Accepted: 12.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Konenkov V.I., Klimontov V.V., Chernykh D.V., Trunov A.N., Eremina A.V., Chernykh V.V. VEGF and eNOS genes polymorphism features in patients with diabetes mellitus with and without initial non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 144-152. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.17

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее серьёзных микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая ретинопатия (ДР), которая в настоящее время является ведущей причиной слепоты у лиц трудоспособного возраста в развитых странах [1]. Ангиогенез в сетчатке в значительной степени контролируется фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). Степень ДР напрямую связана с уровнями VEGF, которые увеличивают аномальный ангиогенез и проницаемость гематоретинального барьера, что приводит к отёку жёлтого пятна [2, 3]. Многие авторы рассматривают VEGF как потенциальный посредник непролиферативной ретинопатии и первичный инициатор пролиферативной диабетической ретинопатии [3, 4, 5].

Важную роль в вазомоторном тоне, ангиогенезе и проницаемости сосудов играет и оксид азота (NO), избыточное высвобождение которого вызывает различные сосудистые осложнения. Процесс образования оксида азота запускается под действием фермента NO-синтазы (NOS) [3, 6]. Процесс регулируется тремя изоформами NOS, которые в различной степени экспрессируются в сетчатке – эндотелиальной (eNOS), нейрональной (nNOS) и индуцибельной (iNOS) [7]. Предполагается, что индукция экспрессии eNOS способствует ранним диабетическим изменениям сетчатки [3]. Основываясь на экспериментальных моделях патологической неоваскуляризации и обследованиях пациентов с ДР, показано, что ангиогенный эффект VEGF частично опосредуется через eNOS [3]. Точная роль eNOS в развитии сосудов сетчатки всё ещё остаётся неоднозначной [6].

Дисбаланс продукции eNOS и VEGF, а также полиморфизм кодирующих их генов оказывают влияние на функцию эндотелия и предрасположенность пациентов к развитию тяжёлых осложнений со стороны микрососудов и может способствовать развитию и прогрессированию ДР [3, 8]. Показана ассоциированность полиморфизма регуляторных регионов *eNOS* и *VEGF* с изменением уровня транскрипции генов и соответственно с изменением уровня их белковой продукции [9, 10]. Однако значение полиморфизма регуляторных регионов кодирующих их генов в развитии ДР исследовано слабо, поэтому именно данный анализ представляется важным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полиморфизма регуляторных регионов генов *VEGF* (rs699947 и rs3025039), *eNOS* (rs2070744) и их комбинаций у пациентов с СД 2-го типа с наличием и отсутствием начальной непролиферативной ДР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное сравнительное исследование. Набор пациентов осуществлялся в клинике Научно-исследовательского института клинической и экс-

периментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» и в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России в период с 2014 по 2018 г. В исследование включались мужчины и женщины европеоидного происхождения с длительностью СД 2-го типа (с момента постановки диагноза) не менее года. Критериями исключения являлись: СД 1-го типа и другие типы СД; хроническая болезнь почек 4–5-й стадии; наличие у пациента на момент обследования пролиферативной ДР, острых и/или обострения хронических воспалительных заболеваний глаза, глаукомы, увеита, а также проведение лечебных мероприятий с использованием препаратов – ингибиторов ангиогенеза в течение трёх месяцев до включения в исследование.

Всем пациентам проводилось детальное клиническое обследование в условиях стационара, включавшее оценку метаболических параметров, а также скрининг/мониторинг осложнений СД и ассоциированных заболеваний. Определение уровня гликированного гемоглобина A1c (HbA1c), параметров липидного обмена (общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицеридов, уровня креатинина) проводили на биохимическом анализаторе «Beckman Coulter AU480» (США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI (2009). Офтальмологическое обследование (визометрия, определение полей зрения и наличия скотом, бинокулярная офтальмоскопия, двухмерное ультразвуковое сканирование) и постановка диагноза ДР проводились на базе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

Всего в исследование было включено 200 больных СД 2-го типа: 155 женщин (из них 42 – в постменопаузе) и 45 мужчин, возраст – от 43 до 70 лет. Все пациенты, включённые в исследование, получали сахароснижающую терапию, в том числе метформин ($n = 146$), препараты сульфонилмочевины ($n = 75$), ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа ($n = 32$), инсулин ($n = 109$), в большинстве случаев – в виде комбинаций. Медиана концентрации HbA1c составила 8,4 % (диапазон значений – от 4,9 до 16,8 %). У большинства обследованных выявлены сосудистые осложнения СД и ассоциированные состояния: артериальная гипертензия ($n = 193$), ожирение ($n = 155$), хроническая болезнь почек 1–3-й стадии ($n = 117$), ишемическая болезнь сердца ($n = 75$), макроангиопатия нижних конечностей ($n = 30$).

Проведённое обследование позволило разделить пациентов на две группы: пациенты с признаками начальной непролиферативной ДР ($n = 89$) и пациенты без признаков ДР ($n = 111$). Характеристика пациентов, вошедших в эти группы, представлена в таблице 1. Длительность СД (с момента постановки диагноза) ожидаемо оказалась больше, уровень HbA1c выше у больных с ДР по сравнению с пациентами без данного осложнения.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП
ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА
С РЕТИНОПАТИЕЙ И БЕЗ РЕТИНОПАТИИ

TABLE 1
CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS
OF THE GROUPS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
MELLITUS WITH AND WITHOUT RETINOPATHY

Признак	Без диабетической ретинопатии (n = 111)	С начальной непролиферативной диабетической ретинопатией (n = 89)	p
Возраст, годы	63 (55; 67)	62 (57,5; 67)	0,913
Длительность диабета, годы	11 (6; 16)	14 (11; 19)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	33,3 (29,4; 38,7)	34,1 (32; 37,9)	0,390
HbA1c, %	7,8 (6,6; 9,5)	8,8 (8; 10,2)	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,9)	2,7 (2,2; 3,7)	0,214
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,5)	1,2 (1,0; 1,4)	0,306
Холестерин, ммоль/л	5,1 (4,4; 5,9)	4,9 (4,4; 5,8)	0,127
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,3; 2,6)	1,695 (1,2; 2,7)	0,802
Мочевина, ммоль/л	5,7 (4,8; 6,4)	6,2 (4,8; 7,6)	0,163
Креатинин, мкмоль/л	79,9 (72,9; 93,7)	89 (77; 104,8)	0,058
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 (60; 85)	64 (52; 80)	0,426

Примечание. Данные представлены как медианы (25–75-й перцентили); p – уровень статистической значимости различий по U-критерию Манна – Уитни.

«Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и одобрено этическими комитетами НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН и Новосибирского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» (протокол № 3 от 04.09.2014). У всех пациентов было получено информированное согласие на забор биологического материала, а также использование данных исследования в научных целях.

Генотипирование. ДНК выделяли из венозной крови с использованием коммерческих систем ДНК-сорб-АМ (амплиПрайм, Москва) согласно инструкции производителя. Анализировали полиморфизм 5' и 3' некодирующих локусов гена *VEGF* (rs699947 и rs3025039) и 5' некодирующего локуса гена *eNOS* (иное принятое наименование гена *NOS3*) (rs2070744). Полиморфный вариант гена rs699947 амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров 5'GGGCCTTAGGACACCATACC3' и 5'-5'TGCCCCAGGGAACAAAGT3', ампликон гидролизовали эндонуклеазой BglIII («СибЭнзим», Новосибирск) и подвергали электрофорезу в 2,5%-ном агарозном геле (дикий тип – 267 п. н., минорный – 208;60 п. н.). Полиморфизм rs3025039 и rs2070744 анализировали с использованием тест-систем Синтол (Россия) методом Real-Time ПЦР.

Статистическая обработка. Частоту встречаемости отдельных генотипов и комплексов определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип/комплекс генотипов, к общему числу обследованных в группе. Статистическая значимость различий частот распределения изучаемых признаков в альтернатив-

ных группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырёхпольных таблиц. Для анализа данных также использовали U-тест Манна – Уитни и критерий χ^2 по Пирсону. Описание количественных переменных представлено в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (интервал между 25-м и 75-м квартилями). Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных параметров проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Математическую обработку связи генетических признаков с количественными лабораторными показателями проводили в соответствии с методическими и аналитическими подходами квантильного анализа. При данном подходе в качестве параметров повышенной концентрации показателей принимали диапазоны выше p75 (верхний квартиль), а сниженной – ниже p25 (нижний квартиль) [11]. Статистическая обработка проводилась с помощью специализированных пакетов прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS Statistics 23 (Microsoft Corp., США) и пакета программ объёмной обработки биоинформации, включая многомерный генетический анализ, на основе методов комбинаторики в теории вероятности [12–14]. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы исследовали однонуклеотидный полиморфизм (*SNP*) промоторного региона гена *VEGF* -2578C/

A (rs699947), 3`регуляторного региона *VEGF +936C/T* (rs3025039) и промоторного региона гена *eNOS -786T/C* (rs2070744) у пациентов с СД 2-го типа с наличием непролиферативной ДР и без ДР, а также одновременное носительство трёх анализируемых генотипов в группах. Кроме того, было проанализировано распределение частот генотипов в подгруппах, сформированных с учётом продолжительности диабета и уровня гликированного гемоглобина (GHb) у пациентов. Частоты генотипов в группе больных СД 2-го типа без ретинопатии соответствует распределению, ожидаемому при соблюдении равновесия Харди – Вайнберга, а в группе больных СД 2-го типа с ретинопатией наблюдается отклонение от нормального распределения *VEGF-2578*, что, вероятно, связано со специфическим накоплением определённых генотипов в группе с патологией. Выявлено, что в группе пациентов с ДР гетерозиготность в позиции *VEGF-2578C/A* статистически значимо снижалась (отношение шансов (ОШ) – 0,44; $p = 0,0067$). Частоты генотипов в двух других полиморфных позициях статистически значимо не различались между двумя группами пациентов с СД 2-го типа (табл. 2).

Кроме того, показано, что частота двух комплексных генотипов встречается статистически значимо чаще в группе пациентов, страдающих СД 2-го типа, без ДР: *VEGF-2578 CA:VEGF+936CC* и *NOS3-786CT:VEGF-2578CA:VEGF+936CC* (ОШ = 0,40, $p = 0,0040$ и ОШ = 0,27, $p = 0,0088$ соответственно). Комплексными генотипами считались комбинации генотипов разных генов, либо комбинации генотипов в нескольких полиморфных позициях одного гена. Принимая во внимание, что у ряда пациентов при небольшом стаже СД 2-го типа

развивается ДР, а у других длительно страдающих СД 2-го типа офтальмологические осложнения не наблюдаются, были выделены подгруппы раннего развития ДР со стажем СД 2-го типа до 10 лет и альтернативная группа пациентов без сосудистых поражений сетчатки со стажем заболевания СД 2-го типа более 10 лет (табл. 3). Выбор длительности основного заболевания был основан на расчёте λ -критерия Колмогорова – Смирнова. Данный критерий позволяет найти точку, в которой сумма накопленных расхождений между двумя распределениями («раннее развитие ретинопатии» – «отсутствие ретинопатии») является наибольшей, и оценить статистическую значимость этого расхождения. Такой точкой максимального расхождения между двумя сопоставляемыми группами в нашей выборке пациентов оказался стаж СД 2-го типа равный 10 годам. Показана предрасположенность к раннему развитию ДР у носителей минорного генотипа гена *eNOS* в комплексе *NOS3-786CC:VEGF+936CT* (ОШ = 6,89; $p = 0,0256$) и пониженный риск развития офтальмопатологии у пациентов с СД 2-го типа с наличием гомозиготного генотипа дикого типа *eNOS* (ОШ = 0,24; $p = 0,0465$). Поскольку на развитие ДР значительное влияние оказывает уровень гликемии, мы проанализировали особенности распределения генотипов в группе пациентов с поражением сетчатки глаз с учётом этого лабораторного показателя (табл. 3).

С применением квантильного анализа выделены группы с высоким (HbA1c > 9,79 %) и низким (HbA1c < 7,25 %) уровнем гликированного гемоглобина. *NOS3-786TT:VEGF2578AA* генотип встречался статистиче-

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ *VEGF*, *eNOS*
И ИХ КОМПЛЕКСОВ В АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУППАХ

Полиморфная позиция	Генотип	Пациенты с СД и начальной ДР (n = 89)	Пациенты с СД без ДР (n = 111)	ОШ	95% ДИ	p
<i>NOS3-786</i>	CC	16 (18,18)	15 (14,42)	1,32	0,61–2,85	0,5564
<i>NOS3-786</i>	CT	43 (48,86)	46 (44,23)	1,20	0,68–2,13	0,5628
<i>NOS3-786</i>	TT	29 (32,95)	43 (41,35)	0,70	0,39–1,26	0,2950
<i>VEGF-2578</i>	CC	30 (33,71)	26 (23,42)	1,66	0,89–3,09	0,1158
<i>VEGF-2578</i>	CA	32 (35,96)	62 (55,86)	0,44	0,25–0,79	0,0067
<i>VEGF-2578</i>	AA	27 (30,34)	23 (20,72)	1,67	0,87–3,17	0,1400
<i>VEGF+936</i>	CC	56 (62,92)	79 (71,17)	0,69	0,38–1,25	0,2278
<i>VEGF+936</i>	CT	32 (35,96)	31 (27,93)	1,45	0,80–2,64	0,2837
<i>VEGF+936</i>	TT	1 (1,12)	1 (0,90)	1,25	0,08–20,27	1,0000
<i>VEGF-2578:VEGF+936</i>	CA-CC	19 (21,35)	45 (40,54)	0,40	0,21–0,75	0,0040
<i>NOS3-786:VEGF-2578:VEGF+936</i>	CT-CA-CC	5 (5,68)	19 (18,27)	0,27	0,10–0,76	0,0088

Примечание. p – статистическая значимость различий частоты по двустороннему варианту точного метода Фишера.

TABLE 2
FREQUENCY OF *VEGF*, *eNOS* GENOTYPES
AND THEIR COMPLEXES IN THE ANALYZED GROUPS

ТАБЛИЦА 3

АНАЛИЗ РАЗЛИЧИЙ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ *VEGF*, *eNOS* И ИХ КОМБИНАЦИЙ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗВИТИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С УЧЁТОМ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И УРОВНЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

TABLE 3

ANALYSIS OF FREQUENCIES DIFFERENCES OF *VEGF*, *eNOS* GENOTYPES AND THEIR COMBINATIONS IN PATIENTS WITH AND WITHOUT DIABETIC RETINOPATHY TAKING INTO ACCOUNT THE DURATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE GLYCATED HEMOGLOBIN LEVEL

Генотип	Пациенты с начальной ДР и СД < 10 лет, % (n = 16)	Пациенты без ДР и СД > 10 лет, % (n = 65)	ОШ	95% ДИ	p
<i>NOS3-786 TT</i>	3 (18,75)	32 (49,23)	0,24	0,06–0,91	0,0465
<i>NOS3-786 CC:VEGF+936 CT</i>	4 (25,00)	3 (4,62)	6,89	1,36–34,80	0,0256
Генотип	Пациенты с начальной ДР и высоким уровнем HbA1c, % (n = 27)	Пациенты с ДР и низким уровнем HbA1c, % (n = 9)	ОШ	95% ДИ	p
<i>NOS3-786 TT:VEGF2578AA</i>	1 (3,70)	3 (33,33)	0,08	0,01–0,87	0,0406

Примечание. p – статистическая значимость различий частоты по двустороннему варианту точного метода Фишера.

ски значимо реже в группе с ДР и высоким уровнем гликированного гемоглобина (ОШ = 0,08, p = 0,0406) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические факторы риска ДР, такие как продолжительность заболевания, неудовлетворительный контроль гликемии и артериального давления, не позволяют адекватно прогнозировать развитие заболевания у отдельных пациентов, что предполагает наличие иных факторов риска, в том числе генетического компонента в развитии патологии. По некоторым данным, вклад генетической предрасположенности в развитие непролиферативной ДР оценивается как 27 %, а при развитии пролиферативной ДР – 52 % относительно всех потенциальных факторов риска [15, 16]. Одним из часто анализируемых генов у пациентов с ДР является *VEGF*, в том числе позиции его регуляторных регионов rs699947(-2578C/A) и rs3025039(+936C/T), анализируемые нами. Данные, представленные в международной литературе на сегодняшний день, достаточно дискутируемые. Нами выявлено снижение частоты гетерозиготного варианта гена *VEGF-2578* у пациентов с развитием ДР. Этот же генотип присутствует и в комплексах с двумя другими анализируемыми нами *SNP*, частота которых снижена в группах пациентов с сахарным диабетом с ДР. Большинство представленных метаанализов для пациентов как азиатского, так и европейского происхождения подтверждают, что rs699947 и rs3025039 статистически значимо связаны с ДР при диабете 2-го типа. Однако показана и ассоциированность этих полиморфных сайтов с болезнью только в азиатских популяциях, либо вообще отсутствие связи полиморфизма этих *SNP* с развитием ДР [15, 17–19]. Видимо эти различия могут быть обусловлены не только популяционным разнообразием групп, но и тем, что ретинопатия имеет достаточно сложную систему классификации и определённые клинические конечные точки, такие, как непролиферативная ДР,

пролиферативная ДР, диабетический макулярный отёк. Кроме того, у некоторых пациентов наблюдаются изменения сетчатки, имитирующие раннюю ДР, что может ещё больше затруднить исследования [20, 21]. Не исключено, что выявляемые ассоциации регуляторных регионов не связаны напрямую с вариабельностью уровней *VEGF* в сыворотке и, как следствие, развитием патологии, а могут быть следствием функциональных взаимоотношений между генами в локусах, связанных с *VEGF* [22]. Кроме того, вклад единичных полиморфных позиций может быть ничтожно мал в развитии патологии, и зачастую только общий вклад нескольких генетических маркеров значим в этиологии заболевания. Это применимо к анализируемой нами полиморфной позиции регуляторного региона гена *eNOS*. Причём с учётом таких факторов развития ретинопатии, как стаж основного заболевания и уровень гликированного гемоглобина, в комплексах *SNP-SNP* показана позитивная ассоциированность *eNOS-786CC* с патологией и протективная роль *eNOS-786TT* в развитии заболевания. Ранее показано, что замена тимина на цитозин в этой полиморфной позиции ведёт к значительному снижению уровня экспрессии промотора гена и, соответственно, к последующему снижению уровня NO [9]. И именно снижение продукции NO, приводящее к повышению уровня *VEGF* при диабете, может быть связано с развитием диабетической ретинопатии [23]. Можно предположить и опосредованный механизм положительной связи *eNOS* полиморфизма с патологией. Показано, что полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, связанный со снижением активности *eNOS* и продукции оксида азота, приводит к повышению артериального давления (АД) [24, 25]. Высокие значения АД в свою очередь являются значимым фактором риска развития ДР, поскольку у пациентов с СД 2-го типа сопутствующая гипертензия вызывает усиленное внутреннее ремоделирование мелких артерий и ослабление расширения сосудов [3]. Кроме того, основные молекулярные механизмы, связанные с сосудистой дисфункцией, особенно эндотелиаль-

ной дисфункцией при ДР, являются многофакторными. VEGF и eNOS задействованы во многих сигнальных путях, связанных с развитием микроангиопатии сетчатки, и функциональный полиморфизм кодирующих их генов, несомненно, влияет на экспрессию генов других секреторных факторов, связанных с ДР [26, 27]. В исследованиях M.S. Joshi et al. (2013) делается заключение, что существующие генетические вариации eNOS и VEGF являются важными для регуляции функционального состояния и выживания клеток эндотелия и влияют на предрасположенность пациентов к возникновению и развитию микрососудистых осложнений. По мнению исследователей, определение факторов риска и изучение субклинических признаков диабетических микрососудистых осложнений даст возможность реализовать новые лечебные стратегии, которые позволят снизить развитие сосудистых осложнений при СД и улучшить прогноз развития заболевания [28].

Результаты нашего исследования показывают, что значимую роль в механизмах развития ДР при СД 2-го типа играют не только клинические факторы риска, но и генетические, связанные с полиморфизмом регуляторных регионов исследуемых в работе генов, которые безусловно связаны с процессами, приводящими к развитию различных сосудистых осложнений при СД. Причём при анализе потенциальных генетических маркеров важно учитывать возможные совместные эпистатические/гипостатические эффекты. На сегодняшний день нет однозначного ответа о степени влияния единичных SNP на развитие ДР при СД 2-го типа, поэтому комплексный анализ вариантов полиморфных локусов генов, вовлечённых в патогенез, может помочь раннему прогнозу развития этого сосудистого осложнения.

Ограничения исследования: относительно небольшой размер выборки, отбор и обследование пациентов в одних клинических центрах.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015; 2: 17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2
2. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: Current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017; 2(14): e93751. doi: 10.1172/jci.insight.93751
3. Opatrilova R, Kubatka P, Caprnda M, Busselberg D, Krasnik V, Vesely P, et al. Nitric oxide in the pathophysiology of retinopathy: Evidences from preclinical and clinical researches. Review Article. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(3): 222-231. doi: 10.1111/aos.13384
4. Aiello LP, Wong J-S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl*. 2000; 77: S113-S119. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x
5. Abdelghany AA, Toraih EA, Mohamed AA, Lashine RM, Mohammad MH, Nafie MS, et al. Association of VEGF gene family variants with central macular thickness and visual acuity after aflibercept short-term treatment in diabetic patients: A pilot study. *Ophthalmic Res*. 2021; 64(2): 261-272. doi: 10.1159/000511087
6. Ha JM, Jin SY, Lee HS, Shin HK, Lee DH, Song SH, et al. Regulation of retinal angiogenesis by endothelial nitric oxide synthase signaling pathway. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016; 20(5): 533-538. doi: 10.4196/kjpp.2016.20.5.533
7. Vielma AH, Retamal MA, Schmachtenberg O. Nitric oxide signaling in the retina: What have we learned in two decades? *Brain Res*. 2012; 1430: 1112-1125. doi: 10.1016/j.brainres.2011.10.045
8. Amer AK, Khalaf NA, Aboelmakarem SH, Elsobky MS, Abdelrasoul MR, Abdelazeem AA, et al. Vascular endothelial growth factor +405G/C polymorphism as a predictor of diabetic retinopathy. *Bull Natl Res Cent*. 2020; 44: 54. doi: 10.1186/s42269-020-00287-y
9. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010; 16(4): 314-319. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.013
10. Guo L, Jiang F, Tang Y-T, Si M-Y, Jiao X-Y. The association of serum vascular endothelial growth factor and ferritin in diabetic microvascular disease. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16(4): 224-234. doi: 10.1089/dia.2013.0181
11. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*; пер. с англ. М.: Практика; 1998.
12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. М.: Медиасфера; 2002.
13. Бююль А., Цёфель П. *SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей*; пер. с нем. СПб.: ДиаСофтЮП; 2005.
14. Шахмейстер А.Х. *Комбинаторика. Статистика. Вероятность*. М.: МЦНМО; 2010.
15. Hampton B, Schwartz S, Brantley MA Jr, Flynn HW Jr. Update on genetics and diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 2175-2193. doi: 10.2147/OPHTH.S94508
16. Looker HC, Nelson RG, Chew E, Klein R, Klein BE, Knowler WC, et al. Genome-wide linkage analyses to identify Loci for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2007; 56(4): 1160-1166. doi: 10.2337/db06-1299
17. Xie XJ, Yang YM, Jiang JK, Lu YQ. Association between the vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and diabetic retinopathy risk: A meta-analysis. *J Diabetes*. 2017; 9(8): 738-753. doi: 10.1111/1753-0407.12480
18. Hu L, Gong C, Chen X, Zhou H, Yan J, Hong W. Associations between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and different types of diabetic retinopathy susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2021; 2021: 7059139. doi: 10.1155/2021/7059139
19. Yang Q, Zhang Y, Zhang X, Li X, Liu J. Association of VEGF gene polymorphisms with susceptibility to diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2020; 52(5): 264-279. doi: 10.1055/a-1143-6024
20. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013; 4(6): 290-294. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.290

21. Jampo LM. Classifications of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30(1): 6-7. doi: 10.1177/1120672119889532
22. Choi SH, Ruggiero D, Sorice R, Song C, Nutile T, Smith AV, et al. Six novel loci associated with circulating VEGF levels identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *PLoS Genet*. 2016; 12(2): e1005874. doi: 10.1371/journal.pgen.1005874
23. Bazzaz JT, Amoli MM, Pravica V, Chandrasecaran R, Boulton AJ, Larijani B, et al. eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmic Genet*. 2010; 31(3): 103-107. doi: 10.3109/13816810.2010.482553
24. Zago AS, Kokubun E, Fenty-Stewart N, Park JY, Attipoe S, Hagberg J, et al. Effect of physical activity and t-786C polymorphism in blood pressure and blood flow in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(4): 510-516. doi: 10.1590/S0066-782X2010005000126
25. Silva RF, Trapé AA, Reia TA, Lacchini R, Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0206254. doi: 10.1371/journal.pone.0206254
26. Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591
27. Chen CF, Liou SW, Wu HH, Lin CH, Huang LS, Woung LC, et al. Regulatory SNPs alter the gene expression of diabetic retinopathy associated secretory factors. *Int J Med Sci*. 2016; 13(9): 717-723. doi: 10.7150/ijms.16345
28. Joshi MS, Berger PJ, Kaye DM, Pearson JT, Bauer JA, Ritchie RH. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013; 40(4): 253-261. doi: 10.1111/1440-1681.12070
7. Vielma AH, Retamal MA, Schmachtenberg O. Nitric oxide signaling in the retina: What have we learned in two decades? *Brain Res*. 2012; 1430: 1112-1125. doi: 10.1016/j.brainres.2011.10.045
8. Amer AK, Khalaf NA, Aboelmakarem SH, Elsobky MS, Abdelrasoul MR, Abdelazeem AA, et al. Vascular endothelial growth factor +405G/C polymorphism as a predictor of diabetic retinopathy. *Bull Natl Res Cent*. 2020; 44: 54. doi: 10.1186/s42269-020-00287-y
9. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010; 16(4): 314-319. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.013
10. Guo L, Jiang F, Tang Y-T, Si M-Y, Jiao X-Y. The association of serum vascular endothelial growth factor and ferritin in diabetic microvascular disease. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16(4): 224-234. doi: 10.1089/dia.2013.0181
11. Glantz S. *Statistics in medicine and biology*. Moscow: Praktika; 1998. (In Russ.).
12. Rebrova OYu. *Statistical analysis of the medical data. Using a package of applied Statistica programs*. Moscow: Mediasfera; 2002. (In Russ.).
13. Buyul A, Tsefel P. *SPSS: The art of information processing. Analysis of statistical data and recovery of hidden patterns*. Saint Petersburg: DiaSoftYuP; 2005. (In Russ.).
14. Shakhmeister A.H. *Combinatorics. Statistics. Probability*. Moscow: MTsNMO; 2010. (In Russ.).
15. Hampton B, Schwartz S, Brantley MA Jr, Flynn HW Jr. Update on genetics and diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 2175-2193. doi: 10.2147/OPHT.S94508
16. Looker HC, Nelson RG, Chew E, Klein R, Klein BE, Knowler WC, et al. Genome-wide linkage analyses to identify Loci for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2007; 56(4): 1160-1166. doi: 10.2337/db06-1299
17. Xie XJ, Yang YM, Jiang JK, Lu YQ. Association between the vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and diabetic retinopathy risk: A meta-analysis. *J Diabetes*. 2017; 9(8): 738-753. doi: 10.1111/1753-0407.12480
18. Hu L, Gong C, Chen X, Zhou H, Yan J, Hong W. Associations between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and different types of diabetic retinopathy susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2021; 2021: 7059139. doi: 10.1155/2021/7059139
19. Yang Q, Zhang Y, Zhang X, Li X, Liu J. Association of VEGF gene polymorphisms with susceptibility to diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2020; 52(5): 264-279. doi: 10.1055/a-1143-6024
20. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013; 4(6): 290-294. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.290
21. Jampo LM. Classifications of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30(1): 6-7. doi: 10.1177/1120672119889532
22. Choi SH, Ruggiero D, Sorice R, Song C, Nutile T, Smith AV, et al. Six novel loci associated with circulating VEGF levels identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *PLoS Genet*. 2016; 12(2): e1005874. doi: 10.1371/journal.pgen.1005874
23. Bazzaz JT, Amoli MM, Pravica V, Chandrasecaran R, Boulton AJ, Larijani B, et al. eNOS gene polymorphism association with

REFERENCES

1. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015; 2: 17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2
2. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: Current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017; 2(14): e93751. doi: 10.1172/jci.insight.93751
3. Opatrilova R, Kubatka P, Caprnda M, Busselberg D, Krasnik V, Vesely P, et al. Nitric oxide in the pathophysiology of retinopathy: Evidences from preclinical and clinical researches. Review article. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(3): 222-231. doi: 10.1111/aos.13384
4. Aiello LP, Wong J-S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl*. 2000; 77: S113-S119. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x
5. Abdelghany AA, Toraih EA, Mohamed AA, Lashine RM, Mohammad MH, Nafie MS, et al. Association of VEGF gene family variants with central macular thickness and visual acuity after aflibercept short-term treatment in diabetic patients: A pilot study. *Ophthalmic Res*. 2021; 64(2): 261-272. doi: 10.1159/000511087
6. Ha JM, Jin SY, Lee HS, Shin HK, Lee DH, Song SH, et al. Regulation of retinal angiogenesis by endothelial nitric oxide synthase signaling pathway. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016; 20(5): 533-538. doi: 10.4196/kjpp.2016.20.5.533

retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmic Genet.* 2010; 31(3): 103-107. doi: 10.3109/13816810.2010.482553

24. Zago AS, Kokubun E, Fenty-Stewart N, Park JY, Attipoe S, Hagberg J, et al. Effect of physical activity and t-786C polymorphism in blood pressure and blood flow in the elderly. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(4): 510-516. doi: 10.1590/S0066-782X2010005000126

25. Silva RF, Trapé AA, Reia TA, Lacchini R, Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0206254. doi: 10.1371/journal.pone.0206254

26. Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591

27. Chen CF, Liou SW, Wu HH, Lin CH, Huang LS, Woung LC, et al. Regulatory SNPs alter the gene expression of diabetic retinopathy associated secretory factors. *Int J Med Sci.* 2016; 13(9): 717-723. doi: 10.7150/ijms.16345

28. Joshi MS, Berger PJ, Kaye DM, Pearson JT, Bauer JA, Ritchie RH. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013; 40(4): 253-261. doi: 10.1111/1440-1681.12070

Сведения об авторах

Шевченко Алла Владимировна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: shalla64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Прокофьев Виктор Федорович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: vprok@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

Коненков Владимир Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: vikonenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Климонт Вадим Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией эндокринологии, заместитель руководителя филиала по научной работе, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: klimontov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>

Черных Дмитрий Валерьевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: nfmntk.dima@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3173-7748>

Трунов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Еремينا Алена Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отдела, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6913-0925>

Черных Валерий Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Information about the authors

Alla V. Shevchenko – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: shalla64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Viktor F. Prokof'ev – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: vprok@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

Vladimir I. Konenkov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: vikonenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Vadim V. Klimontov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Endocrinology, Deputy Director for Science, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: klimontov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>

Dmitriy V. Chernykh – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: nfmntk.dima@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3173-7748>

Aleksandr N. Trunov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Alena V. Eremina – Cand. Sc. (Med.), Research Officer of the Scientific Department, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6913-0925>

Valeriy V. Chernykh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».