

КЛІНІЧНА ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

А. С. Гудзь, Г. Є. Захаревич

ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
МОЗ України
– м. Львів, Україна

УДК 617.735–002–02:616.633.66+577

РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ТА АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА VEGFA (RS2010963 ТА RS699947) З ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Мета дослідження – вивчення розподілу генотипів та асоціації поліморфізмів гена VEGFA (RS2010963 ТА RS699947) з діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2 типу. Пацієнтів (n=302) було розподілено на три групи: 1-у (n=98) склали пацієнти, які не мали цукрового діабету та ретинопатії (контроль); у пацієнтів 2-ї групи (n=140) була діагностована непроліферативна ДР, а у пацієнтів 3-ї (n=64) – проліферативна ДР. Аналіз ДНК-локусів здійснювали з використанням TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (США) в автоматичному ампліфікаторі Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). З розвитком непроліферативної ДР мав асоціацію ($p_{(x^2)}=0,03$) rs2010963: предкова алель G зменшувала ризик розвитку захворювання (OR=0,62; 95 % ВІ 0,42–0,95), а мінорна алель С – збільшувала (OR=1,59; 95 % ВІ 1,05–2,41). З розвитком проліферативної ДР мали зв'язок як генотипи ($p_{(x^2)}=0,002$), так і алелі ($p_{(x^2)}=2,0E-04$) rs2010963 гена VEGFA. Алель G зменшувала ризик (OR=0,41; 95 % ВІ 0,25–0,66), а алель С – збільшувала (OR=2,45; 95 % ВІ 1,51–3,97). Також розвиток проліферативної ДР був асоційований з rs699947: предкова алель С збільшувала ризик (OR=1,82; 95 % ВІ 1,15–2,89), а мінорна алель А ризик зменшувала (OR=0,55; 95 % ВІ 0,35–0,87). Гомозигота С/С ризик збільшувала (OR=2,68; 95 % ВІ 1,28–5,65), тоді як мінорна гомозигота С/С – значно зменшувала (OR=0,11; 95 % ВІ 0,01–0,90).

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2 типу, VEGFA, rs2010963, rs699947.

Діабетична ретинопатія (ДР) у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2Т) є однією з основних причин сліпоти у діабетиків [1, 9]. Загалом на непроліферативну ДР (ДНПР) страждають більш 93 млн. хворих з ЦД, тоді як хворих з проліферативною ДР (ДПР) – 17 мільйонів [4]. ДР є мультифакторіальним захворюванням, серед її імовірних чинників (факторів ризику) загальноновизнаними є тривала гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія та дисліпідемія [5]. Крім цих факторів суттєве значення має генетична схильність, оскільки, як свідчать дані контрольованого дослідження, навіть при строгому глікемічному контролі все ж таки розвивається ДР у певної частки пацієнтів з ЦД2Т [8].

Не визиває сумніву факт про те, що основною причиною ДР є дисбаланс між інгібіторами та індукторами ангиогенезу з перевагою ефектів васкулоендо-

теліального фактору росту судин (VEGFA), секреція якого активується при тканинній гіпоксії, ацидозі, активації окислювального стресу [3, 7]. У свою чергу, ступінь такої активації залежить від поліморфних алельних варіантів гену, що кодує VEGFA [2, 6].

Мета дослідження – вивчення розподілу генотипів та асоціації поліморфізмів гена VEGFA (RS2010963 ТА RS699947) з діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи. Дане дослідження проведено на базі кафедри офтальмології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Всі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з

подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Загалом до даного дослідження було залучено 302 особи. Пацієнтів було розподілено на три групи. 1-у групу склали 98 осіб, які не мали ЦД2Т та ДР, а також інших офтальмологічних захворювань (контроль). 2-у групу склали 140 пацієнтів, в яких була діагностовано ДНПР, 3-ю групу – 64 пацієнти з ДПР. Встановлення діагнозу проводилася за міжнародною клінічною класифікацією, прийнятою Американською академією офтальмології (2003). Всі пацієнти були прооперовані з приводу катаракти. Офтальмологічні дослідження включали візометрію, тонометрію за Гольдманом, статичну периметрію на периметрі Humphrey, Carl Zeiss (Німеччина), біомікроскопію на щільній лампі Haag-Streit BQ 900, (Швейцарія), гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою контактних та безконтактних лінз (Volk Optical, USA), фотографування очного дна в 7 ділянках згідно протоколів дослідження ETDRS та флуоресцентну ангиографію на фундус камері Topcon TRC NW7 SF (Японія), спектральну оптичну когерентну томографію на Optovue RTVue, Optovue, (США).

Аналіз поліморфних ДНК-локусів здійснювали з використанням уніфікованих тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (США) в автоматичному ампліфікаторі Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Поліморфізм rs2010963 гена VEGFA має хромосомну локалізацію Chr.6:43770613 on Build GRCh38 та локалізується у інtronі UTR5 гена. Цей поліморфізм представляє собою просту нуклеотидну заміну (трансверзію) гуанінового нуклеотиду (G) на цитидиновий (C). Предковою алеллю є алель G, мінорною – алель C, загальна частота якої за даними MAF Source: 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org>) складає $C=0,3261/1633$. Поліморфізм rs699947 гена VEGFA має хромосомну локалізацію Chr.6:43768652 on Build GRCh38 та локалізується у ділянці промотору гену.

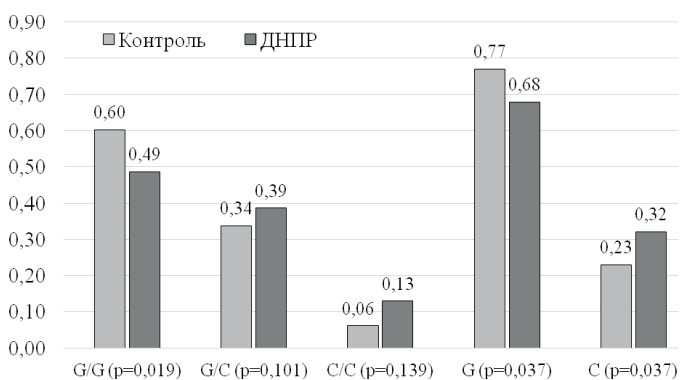


Рис. 1. Частоти розподілу генотипів та алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA в контрольній (1-й) групі (n=98) та у хворих з ДНПР (2-а група; n=140). Для статистичної оцінки відмінностей між групами використано критерій χ^2 з поправкою Yates.

Цей поліморфізм представляє собою просту нуклеотидну заміну (трансверзію) цитидинового нуклеотиду (C) на адениновий (A). Предковою алеллю є алель A, мінорною – алель C, загальна частота якої за даними MAF Source: 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org>) складає $A=0,3245/1625$. Забір крові для генетичних досліджень виконували за згодою пацієнта шляхом пункції ліктьової вени і забору 2,5 мл крові через одноразовий шприц (Hemoplast, Etalon +, Україна) об'ємом 5,0 мл з голкою діаметром 23 G з наступним випусканням до контейнера (Vacuette K3E K3EDTA, Greiner bio-one, Austria) об'ємом 3,0 мл.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat (Лях Ю. С., Гур'янов В. Г., 2004–2012), MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2013). У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05.

Результати та їх обговорення. Розподіл генотипів та алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA при порівнянні даних контрольної (1-ї) групи та даних хворих з ДНПР (2-а група) наведені на рис. 1.

На відміну від інших генотипів розподіл предкової гомозиготи G/G статистично значуще розрізнявся між групами. Предковий генотип G/G при ДНПР зустрічався у 1,2 рази рідше, ніж у контролі ($p_{\chi^2}=0,019$). Отже, при наявності ДНПР частота предкового генотипу G/G rs2010963 суттєво зменшувалася. Це відповідало збільшенню частоти гетерозиготи G/C (у 1,1 рази) та мінорної гомозиготи C/C (у 2,2 рази), але розбіжності їх розподілу не мали статистичної значущості ($p_{\chi^2}>0,1$).

Аналіз таблиці спряженості (3×3) показав, що при застосуванні основної моделі успадкування, поліморфізм генотипів rs2010963 гена VEGFA (табл. 1) не мав зв'язку з розвитком ДНПР ($p_{\chi^2}=0,11$).

Таблиця 1

Значущість відмінностей в розподілі генотипів та алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA між 1-ю групою (контроль) і пацієнтами з ДНПР (2-а група) та ступінь асоціації з захворюванням

Генотипи Алелі	ДНПР	1-а гр.	χ^2	P	OR	95 % BI
G/G	68	59	4,43	0,11	0,62	0,37 – 1,05
G/C	54	33			1,24	0,72 – 2,12
C/C	18	6			2,26	0,86 – 5,92
G	190	151	4,79	0,03	0,62	0,42 – 0,95
C	90	45			1,59	1,05 – 2,41

Примітки: χ^2 – критерій ксі-квадрат;

P – статистична значущість відмінностей між групами;

OR – відношення шансів;

95 % BI – вірогідний інтервал

Розподіл алелей (мал. 1) показав, що у хворих з ДНПР частота предкової алелі G була у 1,1 рази нижче у порівнянні з контрольною групою, а частота мінорної алелі C – у 1,4 рази вище ($p_{\chi^2}=0,037$ для обох розбіжностей). Аналіз таблиці спряженості (2×2) показав наявність статистичної значущості зв'язку алельного поліморфізму з ДНПР ($p_{\chi^2}=0,03$). Мінорна алель C поліморфізму rs2010963 гена VEGFA мала зв'язок із розвитком ДНПР та у 1,6 рази збільшувала ризик її розвитку (OR=1,59; 95 % ВІ 1,05–2,41). Предкова алель G зменшувала ризик у 1,6 рази (OR=0,62; 95 % ВІ 0,42–0,95).

Розбіжності у розподілі генотипів поліморфізму rs699947 гена VEGFA при порівнянні даних контрольної (1-ї) групи та даних хворих з ДНПР (2-а група) статистичної значущості не мали ($p_{\chi^2}>0,1$). Розподіл частот алелей також був приблизно однаковим і суттєво у хворих та в контрольній групі не відрізнявся: відповідно, предкова алель C – 0,59 проти 0,52 та мінорна алель A – 0,41 проти 0,48 ($p_{\chi^2}=0,122$ для обох алелей). Аналіз таблиць спряженості (3×3) та (2×2) показав відсутність асоціативного зв'язку генотипів ($p_{\chi^2}=0,55$) та алелей ($p_{\chi^2}=0,43$) поліморфізму rs699947 гена VEGFA з ДНПР.

Розподіл генотипів та алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA при порівнянні даних контрольної (1-ї) групи та даних хворих з ДПР (3-я група) наведені на рис. 2.

Як і у хворих з ДНПР, при ДПР розподіл предкової гомозиготи G/G статистично значуще відрізнявся від контролю. Генотип G/G при ДПР зустрічався у 1,6 рази рідше, ніж у контролі ($p_{\chi^2}=0,005$). Частоти гетерозиготи G/C у групах суттєво не відрізнялися ($p_{\chi^2}=0,464$), тоді як частота мінорної гомозиготи C/C збільшувалася у 3,7 рази ($p_{\chi^2}=0,006$).

Також і розбіжності у розподілі алелей для хворих з ДПР та контрольній групі мали статистичну значущість: предкова алель зустрічалася у 1,3 рази рідше, а мінорна – у 1,8 рази частіше ($p_{\chi^2}=4,0E-04$ для обох алелей).

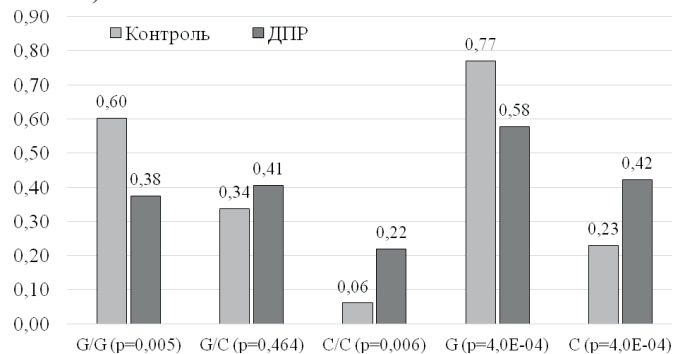


Рис. 2. Частоти розподілу генотипів та алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA в контрольній (1-й) групі (n=98) та у хворих з ДПР (3-я група; n=64). Для статистичної оцінки відмінностей між групами використано критерій χ^2 з поправкою Yates.

Аналіз таблиці спряженості (3×3) показав, що генотипи поліморфізму rs2010963 гена VEGFA (табл. 2) мали зв'язок із розвитком ДПР ($p_{\chi^2}=0,002$).

Гетерозигота G/T збільшувала у 1,4 рази ризик розвитку ДПР (OR=1,35; 95 % ВІ 0,70–2,59), тоді як мінорна гомозигота C/C ризик збільшувала у 4,2 рази (OR=4,24; 95 % ВІ 1,55–11,86). Предкова гомозигота G/G зменшувала ризик розвитку ДПР у 2,5 рази (OR=0,40; 95 % ВІ 0,21–0,76), що дозволяло вважати предковий генотип протекторним по відношенню до розвитку ДПР.

Аналіз таблиці спряженості (2×2) показав наявність статистичної значущості зв'язку алельного поліморфізму з розвитком захворювання ($p_{\chi^2}=2,0E-04$). Мінорна алель C поліморфізму rs2010963 гена VEGFA (табл. 2) мала зв'язок із розвитком ДПР та у 2,5 рази збільшувала ризик розвитку ДПР (OR=2,45; 95 % ВІ 1,51–3,97). Предкова алель G зменшувала ризик у 2,4 рази (OR=0,41; 95 % ВІ 0,25–0,66).

Розподіл генотипів та алелей поліморфізму rs699947 гена VEGFA при порівнянні даних контрольної (1-ї) групи та даних хворих з ДПР (3-я група) наведений на рис. 3.

На відміну від хворих з ДНПР, при ДПР розподіл генотипів та алелей поліморфізму rs699947 гена VEGFA суттєво відрізнявся від контрольної групи. Так, генотип C/C при ДПР зустрічався у 2,1 рази частіше, ніж у контролі ($p_{\chi^2}=0,014$). Частоти гетерозиготи C/A у групах суттєво не відрізнялися ($p_{\chi^2}=0,416$), а частота мінорної гомозиготи A/A зменшувалася у 6,2 рази ($p_{\chi^2}=0,028$). Розбіжності у розподілі алелей для хворих з ДПР та контрольній групі також були статистично значущими: предкова алель C зустрічалася у 1,3 рази частіше, тоді як мінорна алель A – у 1,4 рази рідше ($p_{\chi^2}=0,014$ для обох алелей).

Аналіз таблиці спряженості (3×3) показав, що генотипи поліморфізму rs699947 гена VEGFA (табл. 3) мали зв'язок із розвитком ДПР ($p_{\chi^2}=0,004$).

Гомозигота C/C збільшувала у 2,7 рази ризик розвитку ДПР (OR=2,68; 95 % ВІ 1,28–5,65), тоді як ге-

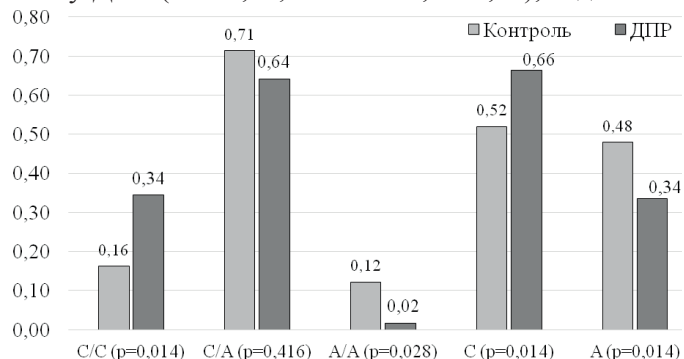


Рис. 3. Частоти розподілу генотипів та алелей поліморфізму rs699947 гена VEGFA в контрольній (1-й) групі (n=98) та у хворих з ДПР (3-я група; n=64). Для статистичної оцінки відмінностей між групами використано критерій χ^2 з поправкою Yates.

Таблиця 2

Значущість відмінностей в розподілі генотипів та алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA між 1-ю групою (контроль) і пацієнтами з ДПР (3-я група) та ступінь асоціації із захворюванням

Генотипи Алелі	ДПР	1-а гр.	χ^2	P	OR	95 % BI
G/G	24	59	12,19	0,002	0,40	0,21 – 0,76
G/C	26	33			1,35	0,70 – 2,59
C/C	14	6			4,24	1,55 – 11,86
G	74	151	13,49	2,0E-04	0,41	0,25 – 0,66
C	54	45			2,45	1,51 – 3,97

Примітки: χ^2 – критерій ксі-квадрат;

P – статистична значущість відмінностей між групами;

OR – відношення шансів; 95 % BI – вірогідний інтервал

гетерозигота C/A та мінорна гомозигота C/C зменшували ризик, відповідно, у 1,4 рази (OR=0,71; 95 % BI 0,36–1,40) та у 9,1 рази (OR=0,11; 95 % BI 0,01–0,90). Отже, предкова гомозигота C/C збільшувала ризик розвитку ДПР, тоді як за наявності у генотипі мінорної алелі ризик знижувався. Аналіз мультиплікативної моделі показав наявність зв'язку алельного поліморфізму з розвитком ДПР ($p_{(2)}=0,01$). Предкова алель C поліморфізму rs699947 гена VEGFA (див. табл. 3) мала зв'язок із розвитком ДПР та у 1,8 рази збільшувала ризик розвитку ДПР (OR=1,82; 95 % BI 1,15–2,89). Мінорна алель A зменшувала ризик у 1,8 рази (OR=0,55; 95 % BI 0,35–0,87).

Висновки

1. З розвитком ДНПР мав асоціацію ($p_{(2)}=0,03$) алельний поліморфізм rs2010963 гена VEGFA: предкова алель G зменшувала ризик розвитку захворювання (OR=0,62; 95 % BI 0,42–0,95), тобто мала протективний ефект; мінорна алель C збільшувала ризик (OR=1,59; 95 % BI 1,05–2,41). Поліморфізм rs699947 гена VEGFA не мав асоціативного зв'язку генотипів ($p_{(2)}=0,55$) та алелей ($p_{(2)}=0,43$) з ДНПР.

2. З розвитком ДПР мали зв'язок генотипи ($p_{(2)}=0,002$) та алелі ($p_{(2)}=2,0E-04$) поліморфізму rs2010963 гена VEGFA. Предкова алель G зменшувала ризик ДПР (OR=0,41; 95 % BI 0,25–0,66), а мінорна алель C – збільшувала ризик (OR=2,45; 95 % BI 1,51–3,97). На відміну від ДНПР, розвиток ДПР був асоційований з поліморфізмом rs699947 гена VEGFA. Предкова алель C збільшувала ризик розвитку ДПР (OR=1,82; 95 % BI 1,15–2,89), тоді як мінорна алель A ризик зменшувала (OR=0,55; 95 % BI 0,35–0,87). Відповідно, гомозигота C/C ризик розвитку ДПР збільшувала (OR=2,68; 95 % BI 1,28–5,65), тоді як мінорна

Таблиця 3

Значущість відмінностей в розподілі генотипів та алелей поліморфізму rs699947 гена VEGFA між 1-ю групою (контроль) і пацієнтами з ДПР (3-я група) та ступінь асоціації із захворюванням

Генотипи Алелі	ДПР	1-а гр.	χ^2	P	OR	95 % BI
C/C	22	16	11,19	0,004	2,68	1,28–5,65
C/A	41	70			0,71	0,36–1,40
A/A	1	12			0,11	0,01–0,90
C	85	102	6,55	0,01	1,82	1,15–2,89
A	43	94			0,55	0,35–0,87

Примітки: χ^2 – критерій ксі-квадрат;

P – статистична значущість відмінностей між групами;

OR – відношення шансів; 95 % BI – вірогідний інтервал

гомозигота C/C – значно зменшувала (OR=0,11; 95 % BI 0,01–0,90).

Література

1. Дедов И. И. Диабетическая ретинопатия: современные проблемы / И. И. Дедов, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2008. – № 3. – С. 4–8.
2. Коненков М. И. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-VEGF-терапии / В. И. Коненков, В. В. Климонтов, В. В. Черных, Н. В. Тянь // Офтальмохирургия. – 2013. – № 4. – С. 111–115.
3. Сарыгина О. И. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии / О. И. Сарыгина, В. В. Нероев, О. А. Левкина // Вестник офтальмологии. – 2009. – № 2. – С. 58–60.
4. Abouammoh M. A. Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review / M. A. Abouammoh // Can. j. ophthalmol. – 2013. – Vol. 48, № 4. – P. 317–323.
5. Bloomgarden Z. Screening for and managing diabetic retinopathy: current approaches / Z. Bloomgarden // Am. j. health syst. pharm. – 2007. – Vol. 64, № 17 (suppl. 12). – P. s8–s14.
6. Bonnefond A. What is the contribution of two genetic variants regulating VEGF levels to type 2 diabetes risk and to microvascular complications? / A. Bonnefond, P. J. Saulnier, M. G. Stathopoulou [et al.] // PloS one. – 2013. – Vol. 8, № 2. – e55921.
7. Buraczynska M. Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients / M. Buraczynska, P. Ksiazek, I. Baranowicz-Gaszczyk, L. Jozwiak // Nephrology dialysis transplantation. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 827–832.

8. Standards of medical care in diabetes – 2012 / American Diabetes Association // *Diabetes care.* – 2012. – Vol. 35 (suppl. 1). – P. s11–s63.
9. *Fleming A. D.* The evidence for automated grading in diabetic retinopathy screening / A. D. Fleming, S. Philip, K. A. Goatman [et al.] // *Curr. diabetes rev.* – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 246–252.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА VEGFA (rs2010963 и rs699947) С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А. С. Гудзь, Г. Е. Захаревич

Цель исследования – изучение распределения генотипов и ассоциации полиморфизмов гена VEGFA (RS2010963 TA RS699947) с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2 типа. Пациенты (n=302) были распределены на три группы: в 1-ю (n=98) вошли пациенты, которые не имели сахарного диабета и ретинопатии (контроль); у пациентов 2-й группы (n=140) была диагностирована непролиферативная ДР, а у пациентов 3-й (n=64) – пролиферативная ДР. Анализ ДНК-локусов проводили с использованием TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (США) в автоматическом амплификаторе Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). С развитием непролиферативной ДР была выявлена ассоциация ($p_{(χ^2)}=0,03$) у rs2010963: предковая аллель G снижала риск развития заболевания (OR=0,62; 95 % CI 0,42–0,95), а минорная аллель C – увеличивала (OR=1,59; 95 % CI 1,05–2,41). С развитием пролиферативной ДР связь выявлена и для генотипов ($p_{(χ^2)}=0,002$), и для аллелей ($p_{(χ^2)}=2,0E-04$) rs2010963 гена VEGFA. Аллель G уменьшала риск (OR=0,41; 95 % CI 0,25–0,66), а аллель C – увеличивала (OR=2,45; 95 % CI 1,51–3,97). Также развитие пролиферативной ДР ассоциировано с rs699947: предковая аллель C увеличивала риск (OR=1,82; 95 % CI 1,15–2,89), а минорная аллель A риск снижала (OR=0,55; 95 % CI 0,35–0,87). Гомозигота C/C риск увеличивала (OR=2,68; 95 % CI 1,28–5,65), тогда как минорная гомозигота C/C – значительно уменьшала (OR=0,11; 95 % CI 0,01–0,90).

Ключевые слова: *диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2 типа, VEGFA, rs2010963, rs699947.*

DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ASSOCIATION OF GENE VEGFA POLYMORPHISMS (rs2010963 & rs699947) WITH DIABETIC RETINOPATHY IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

A. S. Hudz, G. E. Zakharevich

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi of the Ministry of Public Health of Ukraine,
Department of Ophthalmology of FPGE
Lviv, Ukraine

Summary. Definition of genetic polymorphisms importance of VEGFA rs2010963 (–634 G/C) and rs699947 (–2578c> A) with the diabetic retinopathy (DR) in diabetes mellitus type 2 was the purpose of this research. Patients (n=302) were distributed into three groups: 1st group (n=98) – patients who had no diabetes mellitus and retinopathy (control); 2nd group (n=140) – patients without proliferative DR, and 3rd group (n=64) – patients diagnosed with proliferative DR. The analysis of DNA loci was carried out with the use of TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (USA) in automatic Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, USA). With the development of non-proliferative DR the association ($p_{(χ^2)}=0,03$) at rs2010963 was traced: the ancestral G allele decreased the risk of development (OR=0,62; 95 % CI 0,42–0,95), and the minor allele – increased the risk (OR=1,59; 95 % CI 1,05–2,41). With the development of proliferative DR, correlation was traced also for genotypes ($p_{(χ^2)}=0,002$), and for alleles ($p_{(χ^2)}=2,0E-04$) rs2010963. The G allele decreased the risk (OR=0,41; 95 % CI 0,25–0,66), and C allele – increased the risk (OR=2,45; 95 % CI 1,51–3,97). Also, the development of proliferative DR is associated with rs699947: the ancestral allele C increased the risk (OR=1,82; 95 % CI 1,15–2,89), and the minor A allele decreased the risk (OR=0,55; 95 % CI 0,35–0,87). The homozygote C/C increased the risk (OR=2,68; 95 % CI 1,28–5,65) whereas the minor homozygote A/A – considerably decreased the risk (OR=0,11; 95 % CI 0,01–0,90).

Key words: *diabetic retinopathy, diabetes mellitus 2 types, VEGFA, rs2010963, rs699947.*

Стаття надійшла до редакції 18.01.2017 р.