

Also, close correlation between axial eye length and blood flow characteristics in patients of comparison group was found. A part of main group (n=40) was operated on with extrascleral methods. No increase of blood flow levels was found with dopplerography after that.

#### Conclusions.

1. Rhegmatogenous retinal detachment is accompanied with significant hemodynamic deficit.
2. Implementation of correction of regional hemodynamic disorders during treatment rhegmatogenous retinal detachment with extrascleral methods is reasonable.

**Key words:** *rhegmatogenous retinal detachment, regional blood flow, extrascleral methods.*

Стаття надійшла до редакції 18.10.2016 р.

**С. Ю. Могілевський<sup>1</sup>, О. В. Бушуєва<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України  
– м. Київ, Україна,

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України  
– м. Львів, Україна

УДК 575.162:616.379-008.64:617.471-004.1:617.735-007.23

## РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ТА АЛЕЛІВ ПОЛІМОРФІЗМІВ rs759853 І rs9640883 ГЕНА AKR1B1 У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ, КАТАРАКТУ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Мета дослідження – порівняння розподілу генотипів та алелів поліморфізмів rs759853 і rs9640883 гена AKR1B1 у хворих на діабетичну ретинопатію (ДР), катаракту і цукровий діабет 2 типу (ЦД2Т). До дослідження залучено 409 осіб, які були розподілені на п'ять груп: 1-ша – 98 пацієнтів з катарактою, які не мали ЦД2Т; 2-а – 76 пацієнтів з катарактою та І стадією ДР (без видимих змін на очному дні); 3-тя – 64 пацієнта з катарактою та непроліферативною ДР; 4-та – 64 пацієнта з катарактою та проліферативною ДР; 5-та – контрольна група (107 пацієнтів без офтальмологічної патології) здорових добровольців відповідних до інших груп за віком і статтю. Результати роботи показали, що по поліморфізму rs759853 гена AKR1B1 у групах хворих мало місце зниження частоти предкового генотипу G/G на тлі збільшення частоти гетерозиготи G/A при катаракті та при ЦД2Т без ретинопатії і збільшення частоти мутантної гомозиготи A/A за умов ДР (у 3,3–3,9 раза). Загалом при ДР мало місце зниження частоти предкового алеля G та збільшення частоти мутантного алеля A поліморфізму rs759853 гена AKR1B1. По поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1 показано суттєве збільшення частоти предкового генотипу G/G у хворих на ЦД2Т (у 1,4–1,6 раза) на тлі зменшення частоти гетерозиготи G/A (у 1,4–1,9 раза). Оскільки гомозиготний генотип A/A взагалі не виявлявся у хворих на ДР, можна було обґрунтувати припущення про проєктивну роль алеля A rs9640883 у розвитку ДР.

**Ключові слова:** *діабетична ретинопатія, катаракта, цукровий діабет 2 типу, поліморфізм гена AKR1B1, rs759853, rs9640883.*

У розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) суттєву роль відіграють генетичні чинники [4, 5, 7, 10]. Відповідно до сучасних даних, генетичним факторам відводять до 50% ризику розвитку ДР. Виявлення пацієнтів, схильних до розвитку ДР, сприятиме розробці індивідуального підходу до впровадження профілактичних заходів та лікування. Взагалі генетичні чинники можна вважати есенціальними факторами виникнення пізніх ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т), зокрема ДР [2, 6]. Рядом досліджень по-

казано наявність спадковості при розвитку ДР в різних популяціях незалежно від рівня гіперглікемії та супутніх факторів ризику навколишнього середовища [8, 9].

Механізм розвитку ДР багатокомпонентний і включає порушення обміну речовин: вуглеводного, ліпідного, білкового та електролітного. Гіперглікемія активує поліоловий шлях метаболізму глюкози, внаслідок чого накопичуються сорбітол та фруктоза. Перетворення глюкози на сорбітол не перевищує 1% за

відсутності гіперглікемії, але у пацієнтів з ЦД2Т цей показник збільшується до 7–8%. Ключовий фермент поліолового шляху – альдозоредуктаза, він перетворює глюкозу на сорбітол. Саме з цього ферменту починаються порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, оскільки кінцеві продукти метаболізму глюкози за сорбітоловим шляхом – сорбітол та фруктоза – майже не проникають через клітинну мембрану та накопичуються в клітинах [8, 11]. Нами раніше повідомлялося про попередні результати значення поліморфних варіантів гена AKR1B1 rs759853 та rs9640883 при діабетичній ретинопатії [1]. Також є дані стосовно поліморфних варіантів гена VEGF rs6921438 та rs2010963 при діабетичній ретинопатії [3]. Отже дослідження впливу генетичних поліморфізмів, які впливають на активність альдозоредуктази (rs759853 і rs9640883 гена AKR1B1), є актуальним та своєчасним.

**Мета дослідження** – порівняння розподілу генотипів та алелів поліморфізмів rs759853 і rs9640883 гена AKR1B1 у хворих на діабетичну ретинопатію, катаракту і цукровий діабет 2 типу.

**Матеріали та методи.** Дане дослідження проведено в Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика та Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького. Стадії ДР визначали за класифікацією Американської Академії Офтальмології відповідно до Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). 1-у групу (контрольну) склали 98 пацієнтів, які не мали ЦД2Т та іншої офтальмопатології. 2-у групу склали 76 пацієнтів з I стадією ДР (без видимих змін на очному дні). 3-ю групу склали 64 пацієнти з встановленим діагнозом непроліферативної ДР (ДНПР). 4-у групу склали 64 пацієнти з встановленою проліферативною ДР (ДПР). У контрольну групу для генетичних досліджень було включено 107 офтальмологічно здорових обстежених добровольців відповідних до інших груп віку та статі. Таким чином, загалом до даного дослідження було залучено 409 осіб. Офтальмологічні дослідження включали загальний огляд і біомікроскопічне дослідження захисного апарата; дослідження переднього та заднього відрізків ока виконували за допомогою щілинної лампи (Haag-Streit BQ 900, Swiss) та лінзи для біомікроскопії (Super Pupil XL, Volk Optical, USA) до виконання хірургічної процедури, на наступний день, протягом контрольних оглядів та через місяць. Аналіз поліморфних ДНК-локусів здійснювали з використанням уніфікованих тест-систем Taq Man Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (США). Поліморфізм rs759853 гена AKR1B1 має локалізацію Chr. 7:134143958 за NCBI Build 37. Цей поліморфізм представляє собою просту нуклеотидну заміну G на A у інтроні гена AKR1B1 (за NM\_001628.2: с.–144 C>T). Предковим алелем є алель G, мінорним – алель A, загальна частота якого складає  $A=0,2768$  за даними MAF Source: 1000

Genomes (<http://www.1000genomes.org/node/506>). Поліморфізм rs9640883 гена AKR1B1 має локалізацію Chr. Chr.7:134116633 за NCBI Build 37. Цей поліморфізм представляє собою просту нуклеотидну заміну G на A у інтроні гена AKR1B1 (за XR\_928003.1: n.94+433 C>T). Предковим алелем є алель G, мінорним – алель A, загальна частота якого складає  $A=0,2853$  за даними MAF Source: 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org/node/506>). Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, Med Stat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2012), Med Calc (Med Calc Soft Ware bvba, 1993–2013). У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05.

**Результати та їх обговорення.** Аналіз даних показав, що по групах дослідження було: у 1-й групі 59 (60,2±4,9%) жінок і 39 (39,8±4,9%) чоловіків, у 2-й групі – 54 (71,1±5,2%) жінки і 22 (28,9±5,2%) чоловіки, в 3-й групі – 40 (62,5±6,1%) жінок і 24 (37,5±6,1%) чоловіка, в 4-й групі – 44 (68,8±5,8%) жінки і 20 (31,2±5,8%) чоловіків; серед обстежених з контрольної групи було 66 (61,7±4,7%) жінок і 41 (38,3±4,7%) чоловік. Відмінності між групами не є статистично значущими,  $p=0,53$  за критерієм хі-квадрат. Слід відзначити, що кількість жінок у кожній групі майже вдвічі перевищувала кількість чоловіків.

Середній вік у групах склав: 69,6±1,1 року в 1-й групі, 67,6±0,8 року в 2-й групі, 67,8±1,1 року в 3-й групі, 61,1±0,9 року в 4-й групі та 62,4±0,4 року в контрольній групі.

Дані по розподілу генотипів та алелів поліморфізму rs759853 наведені у табл. 1.

Генотип G/G поліморфізму rs759853 домінував у осіб контрольної групи у порівнянні з групами хворих. За наявності катаракти його частота була нижча: 31,6±4,7% проти 47,6±4,8% в контрольній групі, а за наявності ЦД2Т – знижувалася ще більшою мірою (13,1% – в 2-й групі; 28,1% – в 3-й групі та 21,9% – в 4-й групі;  $p_{Fet} < 0,05$  у всіх випадках). Тобто можна було стверджувати, що за умов наявності ЦД2Т мав місце перерозподіл частоти предкового генотипу у бік значного зниження, яке максимально виразилося у 2-й групі (у 3,6±1,1 раза).

Частота гетерозиготного генотипу G/A у порівнянні з контролем була більшою у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп: 42,1±4,8% проти, відповідно, 55,1±5,0% та 81,6±4,4% ( $p_{Fet} < 0,05$  у обох випадках). Частоти розподілу генотипу G/A у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп не відрізнялися від контролю (у обох групах 37,5±6,1% проти 42,1±4,8% у контролі). Тобто частота цього генотипу за умов катаракти або ЦД2Т без проявів ретинопатії суттєво збільшувалася (в останньому випадку – у 1,9±0,2 раза), тоді як за наявності ДР – різниці не було. Такі, на перший погляд, суперечливі дані спрямували нас на подальше, детальніше порівняння груп між собою.

Таблиця 1

## Розподіл поліморфних генотипів та алелів поліморфізму rs759853 гена AKR1B1 по групах хворих

Генотип Алель	Група 1 абс., %±m%	Група 2 абс., %±m%	Група 3 абс., %±m%	Група 4 абс., %±m%	Контроль абс., %±m%	p
G/G	31 (31,6±4,7)	10 (13,1±3,9)	18 (28,1±5,6)	14 (21,9±5,2)	51 (47,6±4,8)	<0,001
G/A	54 (55,1±5,0)	62 (81,6±4,4)	24 (37,5±6,1)	24 (37,5±6,1)	45 (42,1±4,8)	
A/A	13 (13,3±3,4)	4 (5,3±2,6)	22 (34,4±5,9)	26 (40,6±6,1)	11 (10,3±2,9)	
G	116 (59,2±3,5)	82 (53,9±4,0)	60 (46,9±4,4)	52 (40,2±4,3)	147 (68,7±3,2)	<0,001
A	80 (40,8±3,5)	70 (46,1±4,0)	68 (53,1±4,4)	76 (59,8±4,3)	67 (31,3±3,2)	

Примітка: для визначення відмінностей розподілу між групами використано критерій хі-квадрат

Аналіз розподілу мінорного, по суті генетичних подій, – мутантного генотипу A/A показав таке. У 1-й та 2-й групах його частота, не беручи до уваги деякі зсуви, статистично значуще не відрізнялася від контролю: відповідно 13,3±3,4% та 5,3±2,6% проти 10,3±2,9%. Натомість у групах з ЦД2Т частота мутантного генотипу виявилася суттєво збільшеною у порівнянні з контролем: у 3-й групі – 34,4±5,9% і у 4-й групі 40,6±6,1% проти 10,3±2,9% у контролі. Тобто за умов наявності ДР вона значно зростає (у 3,3±1,1 раза при ДНПР та більшою мірою – у 3,9±1,3 раза при ДПР).

Отже, загальна оцінка перерозподілу генотипів поліморфізму rs759853 гена AKR1B1 показала, що по групах мало місце загальне зниження частоти предкового генотипу G/G на тлі збільшення частоти гетерозиготи при катаракті та при ЦД2Т без ретинопатії, тоді як за умов ДР суттєво (у 3,3–3,9 раза) збільшувалася частота мутантної гомозиготи A/A. Інакше кажучи, збільшення частоти гетерозиготи супроводжувало розвиток катаракти та ЦД2Т без ретинопатії, тоді як збільшення мутантної гомозиготи – розвиток ДР, й більшою мірою – проліферативного її варіанта.

Проведення порівняльного статистичного аналізу (рис. 1) дозволило показати, що частота мінорних генотипів (G/A + A/A) в групах хворих значуще відрізняється від контрольної групи (особливо для 2-ї та 4-ї груп). Тобто, дійсно, у контрольній групі було значно більше носіїв предкової гомозиготи G/G.

Частота предкового алеля G поліморфізму rs759853 у осіб контрольної групи склала 68,7±3,2%.

У групах хворих була відмічена чітка тенденція до зменшення частоти цього алеля: (59,2±3,5% – в 1-й групі; 53,9±4,0% – в 2-й групі; 46,9±4,4% – в 3-й групі та 40,2±4,3% – в 4-й групі;  $p_{\text{Fet}} < 0,05$  у всіх випадках). Тобто можна було стверджувати, що за умов прогресування стадії ДР знижувалася частота предкового алеля G з мінімальним значенням у хворих з ДПР (нижче, ніж у контролі у 1,7 раза).

Частота мутантного алеля A у порівнянні з контролем навпаки статистично значуще збільшувалася та склала: 31,3±3,2% у контролі проти: 40,8±3,5% – в 1-й групі; 46,1±4,0% – в 2-й групі; 53,1±4,4% – в 3-й групі та 59,8±4,3% – в 4-й групі ( $p_{\text{Fet}} < 0,05$  у всіх випадках). Максимальне значення також виявилось у хворих з ДПР (вище, ніж у контролі у 1,9±0,2 раза).

Для підтвердження отриманих фактів були проведені множинні порівняння для всіх п'ятьох груп (рис. 2). Використовували критерій хі-квадрат; при двобічній критичній області змінні приймали два рівня значення. Хі-квадрат=31,6, число ступенів вільності  $k=4$ , різниця була статистично значущою на рівні  $p < 0,001$  (див. табл. 1).

Множинні порівняння показали наявні різниці на рівні значущості  $p=0,04$  для 1-ї та 4-ї груп (хі-квадрат=10,0); на рівні значущості  $p=0,005$  для контрольної та 3-ї груп (хі-квадрат=15,0), а також на рівні значущості  $p < 0,001$  для контрольної та 4-ї груп (хі-квадрат=25,0). Всі інші відмінності не були статистично значущими.

Отже доведено, що у хворих за умов наростання тяжкості патологічного процесу та прогресування ДР

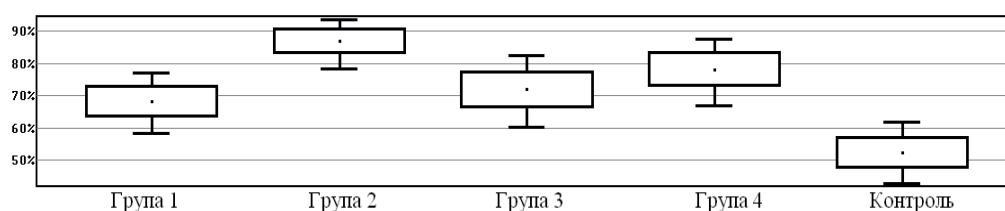


Рис. 1. Порівняння сумарної кількості генотипів G/A і A/A (у відсотках до кількості хворих у відповідних групах) поліморфізму rs759853 гена AKR1B1 (наведено стандартну похибку та 95% ВІ)

Таблиця 2

## Розподіл поліморфних генотипів та алелів поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1 по групах хворих

Генотип Алель	Група 1 абс., %±m%	Група 2 абс., %±m%	Група 3 абс., %±m%	Група 4 абс., %±m%	Контроль абс., %±m%	P
G/G	56 (57,1±5,0)	48 (63,1±5,5)	48 (75,0±5,4)	44 (68,8±5,8)	49 (45,8±4,8)	0,002
G/A	34 (34,7±4,8)	24 (31,6±5,3)	16 (25,0±5,4)	20 (31,2±5,8)	52 (48,6±4,8)	
A/A	8 (8,2±2,8)	4 (5,3±2,6)	–	–	6 (5,6±2,2)	
G	146 (74,5±3,1)	120 (78,9±3,3)	112 (87,5±2,9)	108 (84,4±3,2)	150 (70,1±3,1)	<0,001
A	50 (25,5±3,1)	32 (21,1±3,3)	16 (12,5±2,9)	20 (15,6±3,2)	64 (29,9±3,1)	

Примітка: для визначення відмінностей розподілу між групами використано критерій хі-квадрат

відзначена чітка закономірність – зниження частоти предкового алеля G та збільшення частоти мутантно-го алеля A поліморфізму rs759853 гена AKR1B1.

Дані стосовно поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1 наведено у табл. 2. Предкова гомозигота G/G поліморфізму rs9640883 зустрічалася майже у половини обстежених з контрольної групи (45,8±4,8%). У хворих всіх груп (з 1-ї по 4-у) було відмічено збільшення частоти цього генотипу, яке було статистично значимим у хворих на ЦД2Т, але не в хворих на катаракту. У 2-й групі частота склала 63,1±5,5% (була збільшена у порівнянні з контролем у 1,4±0,2 раза), у 3-й групі – 75,0±5,4% (збільшена – у 1,6±0,2 раза) та у 4-й групі – 68,8±5,8% (збільшена – у 1,5 ±0,2 раза;  $p_{Fet} < 0,05$  у всіх випадках для груп з ЦД2Т). Тобто за умов ЦД2Т суттєво (у 1,4–1,6 раза) збільшувалася частота предкового генотипу G/G.

Частота гетерозиготного генотипу G/A у порівнянні з контролем була статистично значуще менша у всіх групах хворих – у 1,4–1,9 раза ( $p_{Fet} < 0,05$  у всіх випадках). За наявності ЦД2Т це було виражено дещо у більшій мірі, ніж тільки при катаракті. Отже частота цього генотипу за наявності ЦД2Т була вірогідно знижена.

Частота мінорного генотипу A/A цього поліморфізму й у контрольній групі була досить низькою (5,6±2,2%). У 1-й та 2-й групах вона статистично значуще не відрізнялася від показників у контролі: відповідно 8,2±2,8% та 5,3±2,6%. У групах хворих з ДР гомозиготний генотип за мінорним алелем не зустрічався жодного разу (n=128). Тобто можна було припустити наявність протективного ефекту у відношенні до розвитку ДР гомозиготи A/A цього поліморфізму.

Отже, отримані дані показали суттєве збільшення частоти предкового генотипу G/G поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1 у хворих на ЦД2Т (у 1,4–1,6 раза) на тлі зменшення частоти гетерозиготи G/A (у 1,4–1,9 раза). При цьому наявність ДР супроводжувалася відсутністю мінорної гомозиготи A/A. Це дає можливість припустити наявність протективного ефекту гомозиготи A/A, за відсутності якої складаються умови для розвитку ДР.

Проведення порівняльного статистичного аналізу (рис. 3) дозволило довести, що сумарна частота мінорних генотипів (G/A + A/A, рецесивна модель успадкування) в групах хворих на ЦД2Т з ДР значуще нижча, ніж у контрольній групі ( $p=0,01$ ). Тобто, дійс-

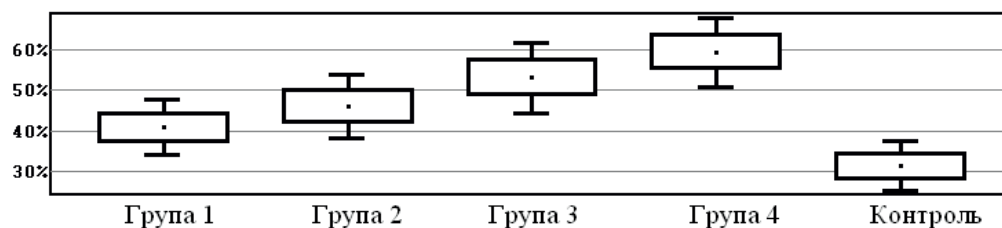


Рис. 2. Множинні порівняння за частотою мінорного алеля A поліморфізму rs759853 гена AKR1B1 по групах хворих (наведено стандартну похибку та 95% ВІ)

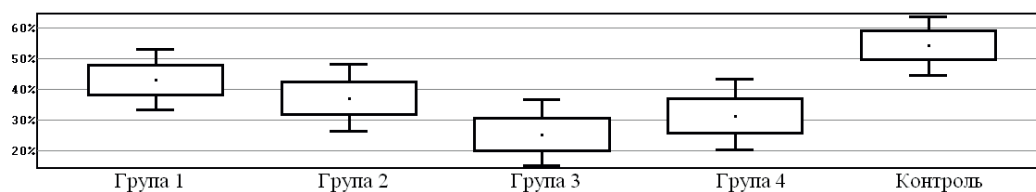


Рис. 3. Порівняння сумарної кількості генотипів G/A і A/A (у відсотках до кількості хворих у відповідних групах) поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1 (наведено стандартну похибку та 95% ВІ)

но, у контрольній групі було значуще більше носіїв генотипів з мінорним алелем А.

Частота предкового алеля G поліморфізму rs9640883 у обстежених з контрольної групи склала 70,1%. При цьому у групах хворих була відмічена чітка тенденція до збільшення частоти алеля G: (74,5% – в 1-й групі; 78,9% – в 2-й групі; 87,5% – в 3-й групі та 84,4% – в 4-й групі;  $p_{\text{Fet}} < 0,05$  у всіх випадках).

Тобто можна було стверджувати, що як і для поліморфізму rs759853, за умов прогресування патологічного процесу та стадії ДР, змінювалася частота предкового алеля G, але для поліморфізму rs9640883, на відміну від rs759853, частота предкового алеля збільшувалася, з максимальним значенням у хворих з ДПР (вище, ніж у контролі у  $1,2 \pm 0,1$  раза).

Відповідно до цього частота мутантного алеля А у порівнянні з контролем статистично значуще зменшувалася і склала у контролі  $29,9 \pm 3,1\%$  проти  $25,5 \pm 3,1\%$  – в 1-й групі;  $21,1 \pm 3,3\%$  – в 2-й групі;  $12,5 \pm 2,9\%$  – в 3-й групі та  $15,6 \pm 3,2\%$  – в 4-й групі. Мінімальне значення також виявилось у хворих з ДПР (нижче, ніж у контролі у  $1,9 \pm 0,4$  раза).

І в цьому випадку для підтвердження даних були проведені множинні порівняння для всіх п'ятьох груп (рис. 4).

Використовували критерій хі-квадрат; при двобічній критичній області змінні приймали два рівня значення. Хі-квадрат=18,86, число ступенів вільності  $k=4$ , різниця була статистично значущою на рівні  $p < 0,001$  (див. табл. 2). Результат множинних порівнянь виявив наявність різниці на рівні значущості  $p=0,007$  для контрольної та 3-ї груп (хі-квадрат=14,0).

Отже доведено, що у хворих за умов наростання тяжкості патологічного процесу та прогресування ДР відмічена чітка закономірність – збільшення частоти предкового алеля G та зменшення частоти мутантного алеля А поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1. Враховуючи, що гомозиготний генотип за мутантним алелем А/А взагалі не виявлявся у хворих на ДР, можна обґрунтовано зробити висновок про те, що мінорний алель А має проєктивну роль у розвитку ДР, тобто ДР частіше розвивається у пацієнтів, які не мають алеля А.

### Висновки

1. Встановлено, що по поліморфізму rs759853 гена AKR1B1 у групах хворих мало місце зниження частоти предкового генотипу G/G на тлі збільшення

частоти гетерозиготи G/A при катаракті та при ЦД2Т без ретинопатії і збільшення частоти мутантної гомозиготи А/А за умов ДР (у 3,3–3,9 раза). За умов ДР мало місце зниження частоти предкового алеля G та збільшення частоти мутантного алеля А поліморфізму rs759853 гена AKR1B1.

2. Проведені дослідження показали суттєве збільшення частоти предкового генотипу G/G поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1 у хворих на ЦД2Т (у 1,4–1,6 раза) на тлі зменшення частоти гетерозиготи G/A (у 1,4–1,9 раза). Оскільки гомозиготний генотип А/А взагалі не виявлявся у хворих на ДР, можна було обґрунтувати припущення про проєктивну роль алеля А у розвитку ДР.

### Література

1. *Могілевський С. Ю.* Значення поліморфних варіантів гена AKR1B1 rs759853 та rs9640883 при діабетичній ретинопатії / С. Ю. Могілевський, Л. І. Денисюк, О. В. Бушуєва // Архів офтальмології України. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 32–36.
2. *Паньків В. І.* Симпозіум № 162 «Цукровий діабет: діагностичні критерії, етіологія і патогенез» / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – № 8. – С. 53–64.
3. *Риков С. О.* Поліморфні варіанти гена VEGF rs6921438 та rs2010963 при діабетичній ретинопатії / С. О. Риков, А. С. Гудзь, Г. Є. Захаревич // Архів офтальмології України. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 36–40.
4. *Sladek R.* A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes / R. Sladek, G. Rocheleau, J. Rung [et al.] // Nature. – 2007. – Vol. 445. – P. 881–885.
5. *Abhary S.* A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy / S. Abhary, A. W. Hewitt, K. P. Burdon [et al.] // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, № 9. – P. 2137–2147.
6. *Cho H.* Genetics of diabetic retinopathy / H. Cho, L. Sobrin // Curr. Diab. Rep. – 2014. – Vol. 14, № 8. – P. 515.
7. *Hallman D. M.* Familial aggregation of severity of diabetic retinopathy in Mexican Americans from Starr County, Texas / D. M. Hallman, J. C. Huber, V. H. Gonzalez [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 1163–1168.
8. *Zhang X.* Familial clustering of diabetic retinopathy in Chongqing, China, type 2 diabetic patients / X. Zhang, Y. Gao, Z. Zhou [et al.] // Eur. J. Ophthal-

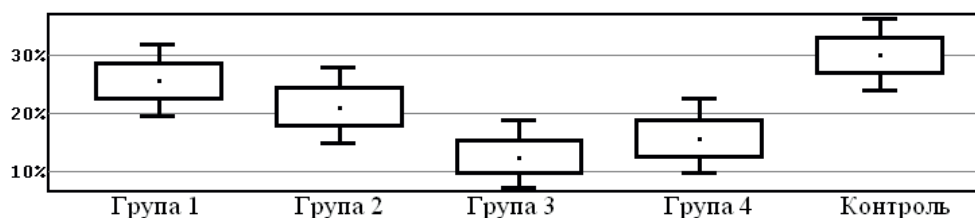


Рис. 4. Множинні порівняння за частотою мінорного алеля А поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1 по групах хворих (наведено стандартну похибку та 95% ВІ)

- mol. – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 911–918.
9. *Hietala K.* Heritability of proliferative diabetic retinopathy / K. Hietala, C. Forsblom, P. Summanen [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 2176–2180.
10. *Liew G.* The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy / G. Liew, R. Klein, T.Y Wong // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2009. – Vol. 49, № 2. – P. 35–52.
11. *Suzen S.* Recent studies of aldose reductase enzyme inhibition for diabetic complications / S. Suzen, E. Buyukbingol // *Curr. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 10, № 15. – P. 1329–1352.

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ rs759853 И rs9640883  
ГЕНА AKR1B1 У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ, КАТАРАКТОЙ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

*С. Ю. Могилевский, О. В. Бушуева*

Цель исследования – сравнение распределения генотипов и аллелей полиморфизмов rs759853 и rs9640883 гена AKR1B1 у больных диабетической ретинопатией (ДР), катарактой и сахарным диабетом 2 типа (СД2Т). В исследовании приняли участие 409 человек, которые были разделены на пять групп: 1-я – 98 пациентов с катарактой, которые не имели СД2Т; 2-я – 76 пациентов с катарактой и I стадией ДР (без видимых изменений на глазном дне); 3-я – 64 пациента с катарактой и непролиферативной ДР; 4-я – 64 пациента с катарактой и пролиферативной ДР; 5-я – контрольная группа – 107 пациентов без офтальмологической патологии соответствующих другим группам по возрасту и полу. Результаты работы показали, что по полиморфизму rs759853 гена AKR1B1 в группах больных было снижение частоты предкового генотипа G/G на фоне увеличения частоты гетерозиготы G/A при катаракте и при СД2Т без ретинопатии и увеличение частоты мутантной гомозиготы A/A при ДР (в 3,3–3,9 раза). В общем при ДР имело место снижение частоты предкового аллеля G и увеличение частоты мутантного аллеля A полиморфизма rs759853 гена AKR1B1. По полиморфизму rs9640883 гена AKR1B1 показано существенное увеличение частоты предкового генотипа G/G у больных СД2Т (в 1,4–1,6 раза) на фоне уменьшения частоты гетерозиготы G/A (в 1,4–1,9 раза). Поскольку гомозиготный генотип A/A вообще оказывался у больных ДР, можно было обосновать предположение о проективной роли аллеля A rs9640883 в развитии ДР.

**Ключевые слова:** *диабетическая ретинопатия, катаракта, сахарный диабет 2 типа, полиморфизм гена AKR1B1, rs759853, rs9640883.*

**DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES OF POLYMORPHISM rs759853 I rs9640883  
GENE AKR1B1 IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY,  
CATARACT AND TYPE 2 DIABETIS MELLITUS**

*S. Yu. Mogilevskyy<sup>1</sup>, O. V. Bushueva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupryk  
of the Ministry of Public Health of Ukraine

*Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup> Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi of the Ministry of Public Health of Ukraine

*Lviv, Ukraine*

**Summary.** The purpose of research – a comparison of the distribution of genotypes and alleles of SNPs rs759853 and rs9640883 AKR1B1 gene in patients with diabetic retinopathy (DR), cataract, and type 2 diabetes mellitus (DM2T). 409 people were included in investigation, which were divided into five groups: 1 – 98 cataract patients who had not DM2T; 2 – 76 patients with cataract and stage I DR (no visible changes in the fundus); 3 – 64 patients with cataract and non-proliferative DR; 4 – 64 patients with cataract and proliferative DR; 5 – the control group (107 patients) without ophthalmic pathology relevant to other groups by age and sex. The results of study showed that according to polymorphism rs759853 AKR1B1 gene it was determined the reduction of the frequency of the ancestral genotype G/G, with increased frequency of heterozygous G/A in groups of patients with cataract and DM2T without retinopathy, and increase of the frequency of the mutant homozygotes A/A for DR (3,3–3,9 times). In general, in case of DR it was marked decrease of the frequency of the ancestral allele G and increasing of the frequency of the mutant allele A polymorphism rs759853 AKR1B1 gene. By polymorphism rs9640883 gene AKR1B1 it was showed significant increase of the frequency of the ancestral genotype G/G in patients SD2T (1.4–1.6 times) due to reduction of the frequency of heterozygous G/A (in 1.4–1.9 times). Since homozygous genotype A/A in general turned out to patients with DR, it was possible to justify the assumption of the role of projective rs9640883 A allele in the DR development.

**Key words:** *diabetic retinopathy, cataract, diabetes type 2, the gene polymorphism AKR1B1, rs759853, rs9640883.*

Стаття надійшла до редакції 14.09.2016 р.