

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА RS2010963 ГЕНА VEGF A У ПАЦИЕНТОВ С ПДР И Н-ВМД

Каримова М.Х.¹, Ходжаева З.А.², Джамалова Ш.А.³, Махкамova Д.К.⁴,
Абдуллаева С.И.⁵, Рахимова Д.А.⁶

¹Доктор медицинский наук, профессор, Республиканский научно-практический медицинский центр микрохирургия глаза. mkarimova2004@mail.ru, +998(90)1883861, <https://orcid.org/0000-0003-0268-7881>

²Базовый докторант, Республиканский научно-практический медицинский центр микрохирургия глаза, Khodjayevaz@gmail.com, +998(97)4433333, <https://orcid.org/0009-0002-8765-8176>

³Доктор медицинский наук, Республиканский научно-практический медицинский центр микрохирургия глаза. shirinkon@mail.ru, +998(97)1566506, <https://orcid.org/0000-0002-8765-8176>

⁴Доктор медицинский наук, Республиканский научно-практический медицинский центр микрохирургия глаза. dilbarmk@gmail.com, +998(97)0812709, <https://orcid.org/0000-0001-6080-7680>

⁵Доктор медицинский наук, профессор, Республиканский научно-практический медицинский центр микрохирургия глаза, Saidochka90@mail.ru, +998(90)3280555, <https://orcid.org/0000-0003-1040-2866>

⁶Свободный соискатель второго года, офтальмолог Республиканского специализированного научно практического медицинского центра микрохирургии глаза rakhimova.d.a.87@gmail.com, +998903548797 <https://orcid.org/0009-0006-0113-8521>

Аннотация. Актуальность. Ген VEGF (VEGF) расположен на хромосоме 6 p 21.1. Было показано, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецептор (VEGFR) играют важную роль не только в физиологическом, но и в большинстве патологических ангиогенезов. **Цель исследования.** Изучение взаимосвязи происхождения между полиморфизмом VEGF A rs 2010963 у пациентов с ПДР и н-ВМД в узбекских популяциях. **Материал и методы.** Всего под наблюдением находилось 99 больных, из них с диабетической ретинопатией 49 и 50 с н-ВМД. **Результаты и заключение.** Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал разнонаправленный характер и противоречивые полученные данные по оценке взаимосвязи полиморфизма rs 2010963 гена VEGF A с ДР. Изучение влияния генетических факторов на формирование различных микроангиопатических осложнений СД не только дает возможность прогнозировать развитие и риск возможных осложнений, но и является основой современного персонализированного подхода к лечению, в том числе, таргетной терапии этих патологий.

Ключевые слова: неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, VEGF, полиморфизм RS 2010963.

Для цитирования:

Каримова М.Х., Ходжаева З.А., Джамалова Ш.А., Махкамova Д.К., Абдуллаева С.И., Рахимова Д.А. Оценка частоты распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера rs 2010963 гена VEGF A у пациентов с ПДР и н-ВМД. Передовая Офтальмология. 2024;10(4):105-107.

EVALUATION OF THE FREQUENCY, DISTRIBUTION OF ALLELES AND GENOTYPES OF THE POLYMORPHIC MARKER RS2010963 OF THE VEGF A GENE IN PATIENTS WITH PDR AND N-AMD

Karimova M.X.¹, Khodjaeva Z.A.², Jamalova Sh.A.³, Mahkamova D.K.⁴,
Abdullaeva S.I.⁵, Rakhimova D.A.⁶

¹Doctor of Medical Sciences, professor, Republican specialized scientific and practical medical center for eye microsurgery, mkarimova2004@mail.ru, +998(90)1883861, <https://orcid.org/0000-0003-0268-7881>

²Basic Doctoral student, Republican specialized scientific and practical medical center for eye microsurgery, Khodjayevaz@gmail.com, +998(97)4433333, <https://orcid.org/0009-0002-8765-8176>

³Doctor of Medical Sciences, Republican specialized scientific and practical medical center for eye microsurgery, shirinkon@mail.ru, +998(97)1566506, <https://orcid.org/0000-0002-8765-8176>

⁴Doctor Medical Sciences, Republican specialized scientific and practical medical center for eye microsurgery, dilbarmk@gmail.com, +998(97)0812709, <https://orcid.org/0000-0001-6080-7680>

⁵Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican specialized scientific and practical medical center for eye microsurgery, saidochka90@mail.ru, +998(90)3280555, <https://orcid.org/0000-0003-1040-2866>

⁶Free second-year co-researcher, ophthalmologist, Republican specialized scientific and practical medical center for eye microsurgery, rakhimova.d.a.87@gmail.com, +998903548797 <https://orcid.org/0009-0006-0113-8521>

Annotation. Relevance. The VEGF gene (VEGF) is located on chromosome 6 p21.1. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) have been shown to play an important role not only in physiological but also in most pathological angiogenesis. **Purpose of the study.** The relationship of origin between VEGF A rs polymorphism 2010963 in patients with PDR and n-AMD in Uzbek populations. **Material and methods.** A total of 99 patients were monitored, including 49 patients with diabetic retinopathy and 50 with n-AMD. **Results and conclusion.** The comparative analysis demonstrated the multidirectional nature and contradictory data obtained to assess the relationship between the rs2010963 polymorphism of the VEGF A gene and PDR. The study of the influence of genetic factors on the formation of various microangiopathic complications of PDR not only makes it possible to predict the development and risk of possible complications, but is also the basis of a modern personalized approach to treatment, including targeted therapy of these pathologies.

Key words: neovascular age-related macular degeneration, VEGF, polymorphism rs 2010963

For citation:

Karimova M.X., Khodjaeva Z.A., Jamalova Sh.A., Mahkamova D.K., Abdullaeva S.I., Rakhimova D.A. Evaluation of the frequency, distribution of alleles and genotypes of the polymorphic marker rs2010963 of the VEGF A gene in patients with PDR and n-AMD. Advanced Ophthalmology. 2024;10(4): 105-107.

PDR VA N-VMD BO'LGAN BEMORLARDA VEGF A GENINING RS2010963 POLIMORF MARKERINING ALLELLARI VA GENOTIPLARINING CHASTOTA TAQSIMOTINI BAHOLASH

Karimova M.X.¹, Xodjaeva Z.A.², Jamalova Sh.A.³, Maxkamova D.K.⁴,
Abdullaeva S.I.⁵, Raximova D.A.⁶.

¹Tibbiyot fanlari doktori, professor, Respublika ixtisoslashtirilgan mikroxirurgiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, mkarimova2004@mail.ru, +998(90)1883861, <https://orcid.org/0000-0003-0268-7881>

²Tayanch doktorant, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Khodjayevaz@gmail.com, +998(97)4433333, <https://orcid.org/0009-0002-8765-8176>

³Tibbiyot fanlari doktori, dotsent, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, shirinkon@mail.ru, +998(97)1566506, <https://orcid.org/0000-0002-8765-8176>

⁴Tibbiyot fanlari doktori, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, dilbarmk@gmail.com, +998(97)0812709, <https://orcid.org/0000-0001-6080-7680>

⁵PhD, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Saidochka90@mail.ru, +998(90)3280555, <https://orcid.org/0000-0003-1040-2866>

⁶Erkin izlanuvchi, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, rakhimova.d.a.87@gmail.com, +998903548797 <https://orcid.org/0009-0006-0113-8521>

Annotatsiya. Dolzarbliigi. VEGF geni (VEGF) 6 p 21.1 xromosomasida joylashgan. Qon tomir endotelial o'sish omili (VEGF) va uning retseptorlari (VEGFR) nafaqat fiziologik, balki ko'pchilik patologik angiogenezda ham muhim rol o'ynashi ko'rsatilgan. **Tadqiqot maqsadi.** O'zbekiston aholisida PDR va n-AMD bilan og'rigan bemorlarda VEGF A RS 2010963 polimorfizmi o'rtasidagi kelib chiqish bog'liqligini o'rganish. **Material va usullar.** Jami 99 bemor kuzatildi, ulardan 49 nafarida diabetik retinopatiya va 50 nafarida nAMD bor edi. **Natijalar va xulosa.** O'tkazilgan qiyosiy tahlil VEGF A genining rs2010963 polimorfizmi va QD o'rtasidagi munosabatni turli xil va ziddiyatli taqqoslash parametrlari bilan izohlanishi mumkin. Qandli diabetning turli mikroangiopatik asoratlarning shakllanishiga irsiy omillarning ta'sirini o'rganish nafaqat yuzaga kelishi mumkin bo'lgan asoratlarning rivojlanishi va xavfini bashorat qilish imkonini beradi, balki davolashga zamonaviy yondashuvning, shu jumladan ularni maqsadli davolashning patologik asosimi tashkil qiladi.

Kalit so'zlar: neovaskulyar yoshga bog'liq makula degeneratsiyasi, VEGF, rs 2010963 polimorfizm

Iqtibos uchun:

Karimova M.X., Xodjaeva Z.A., Jamalova Sh.A., Maxkamova D.K., Abdullaeva S.I., Raximova D.A. PDR va n-AMD bo'lgan bemorlarda VEGF A genining rs2010963 polimorf markerining allellari va genotiplarining chastota taqsimotini baholash. Ilg'or Oftalmologiya. 2024;10(4): 105-107.

Актуальность. Ген VEGF (VEGF) расположен на хромосоме 6 p 21.1. Около 4 КБ, размер его области кодирования. Ген VEGF имеет восемь экзонов, которые можно комбинировать различными способами для получения широкого спектра мРНК посредством альтернативного сплайсинга. Было показано, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецептор (VEGFR) играют важную роль не только в физиологическом, но и в большинстве патологических ангиогенезов.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи происхождения между полиморфизмом VEGF A rs 2010963 у пациентов с ПДР и н-ВМД в узбекских популяциях.

Материал и методы исследования. Всего под наблюдением находилось 99 больных, из них с диабетической ретинопатией 49 и 50 с нВМД. Возрастной состав варьировал от 51 года до 72 лет, средний возраст больных составил 56,4±0,8 года.

Результаты. В таблицах 1 и 2 представлены теоретическое и фактическое (H_{exp} и H_{obs} соответственно) частот аллелей и генотипов и показатели генного разнообразия в выборках больных с ДР и контроля. Частота встречаемости G и A аллелей в исследованных групп пациентов и контроля составили: 0.31/0.69 и 0.22/0.78, соответственно.

Анализ распределения генотипических вариантов rs2010963 гена VEGF A показал, что для данного

полиморфизма фактическое распределение генотипов в группах пациентов с ПДР и н-ВМД и контроля соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p < 0.05$).

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса rs2010963 гена VEGF A по РХВ в группы больных с ПДР и н-ВМД

В группе пациентов наблюдаемое распределение гомозиготного генотипа C/C незначимо выше по сравнению с теоретическим (0.11 против 0.09, соответственно; $\chi^2 = 0.27$; $p = 0.431$). Напротив, наблюдаемая частота гетерозиготного генотипа C/G статистически незначимо выше по сравнению с ожидаемой (0.39 против 0.43, соответственно; $\chi^2 = 0.24$; $p = 0.431$). Относительное отклонение Hobsi Hexp оказалось отрицательным и составило: D=-0,08. Как и ожидалось неблагоприятный гомозиготный генотип G/G незначимо выше по сравнению с теоретическим (0.49 против 0.48, соответственно; $\chi^2 = 0.05$; $p = 0.431$).

В контрольной выборке показатели наблюдаемой и ожидаемой частоты гомозиготного генотипа C/C соответствовали $H_{obs} = 0.03$ и $H_{exp} = 0.05$ ($\chi^2 = 0.58$ и $p = 0.315$), гетерозиготного генотипа G/A $H_{obs} = 0.38$ против $H_{exp} = 0.34$ ($\chi^2 = 0.33$ и $p = 0.315$). Относительное отклонение H_{obs} и H_{exp} в этой группе оказалось положительным D=+0.1 (таблица 2 и 3).

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса rs2010963 гена VEGF A по

РХВ в контрольной выборке.

Таким образом, полученные популяционно-генетические данные по полиморфизму rs-2010963 гена VEGF A являются репрезентативными. В исследованных группах пациентов с ПДР и н-ВМД контрольной выборкой не отмечена гетерогенность между фактически-наблюдаемыми и теоретически-ожидаемыми значениями генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGF A.

Анализ ассоциативной связи аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGF A с формированием и развитием ПДР и н-ВМД.

Ассоциативный анализ локуса rs2010963 гена VEGF A в исследованных группах пациентов с ПДР и н-ВМД и контроля также был проведен при помощи дизайна «case-control». Полученные результаты указывают на наличие вклада неблагоприятного аллеля G и связанного с ним генотипа C/G в развитии ПДР и н-ВМД.

В исследованных группах пациентов и контроля доля C и G аллелей составила 30.81% и 69.19% против 22.11% и 79.89% соответственно. При статистической обработке, несмотря на незначимые различия, выявлена заметная тенденция к увеличению частоты неблагоприятного аллеля G (с высокими отношениями шансов) и уменьшению доминирующего, дикого аллеля C у больных с ПДР и н-ВМД по сравнению условно-здоровых доноров. Рассчитанный коэффициент отношения шансов показал, что шанс обнаружения функционального неблагоприятного аллеля G у респондентов с ПДР и н-ВМД повышался в 1.6 раза по сравнению у представителей контрольной группы ($\chi^2 = 3,8$; $P = 0.1$; $OR = 1.6$; 95%CI 0.1-2,47). Рассчитанный относительный риск развития патологии составил 1.4 при доверительном интервале 95% CI 0.94-2,06.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V. et al. Brolucizumab: Evolution Through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(7):963-976. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031.
2. Kulikov A.N., Maltsev D.S., Kazak A.A., Burnasheva M.A. Anterior chamber particles are associated with reduction of intraocular pressure after selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2020 Nov;104(11):1508-1511. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315445.
3. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.
4. Dugel P.U., Singh S.R., Koh A. et al. HAWK and HARRIER: 96-Week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128:89-99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028.

Полиморфизмы VEGF связаны с существованием н-ВМД и ДР у четко определенной группы иракских пациентов с диабетом 2 типа. VEGF служит основным регулятором как при нормальном, так и при аномальном развитии сосудов. Он обладает потенциалом повышать проницаемость сосудов сетчатки, разрушать гемато-ретикулярный барьер и создавать новые кровеносные сосуды при ДР, и все это напрямую связано с возникновением и прогрессированием заболевания Ян и др. пришли к выводу, что rs2010963 является фактором риска развития ПДР в большинстве групп, но не у представителей европеоидной расы, где не было обнаружено связи между rs2010963 и развитием ПДР. У лиц с генотипом GG вероятность развития ПДР была выше, чем у лиц с генотипом CC. По сравнению с другими исследованиями, CG снизил риск ПДР.

Закключение. Таким образом, проведенный сравнительный анализ продемонстрировал разнонаправленный характер и противоречивые полученные данные по оценке взаимосвязи полиморфизма rs 2010963 гена VEGF A с ДР и н-ВМД, что может быть объяснено генетической разнородностью выборок, а также различными параметрами сравнения, значимостью анализа данного локуса для прогнозирования как СД и н-ВМД, так и его различных микрососудистых осложнений. Изучение влияния генетических факторов на формирование различных микроангиопатических осложнений н-ВМД и СД не только дает возможность прогнозировать развитие и риск возможных осложнений, но и является основой современного персонифицированного подхода к лечению, в том числе, таргетной терапии этих патологий.