

## Комбинации генотипов цитокинов и матриксных металлопротеиназ, ассоциированные с ретинопатией, у женщин с сахарным диабетом 2-го типа

В.И. Коненков, В.В. Климонтов, А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев, О.Н. Фазуллина  
ФГБУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, Новосибирск

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить ассоциации комбинированных генетических признаков, включающих варианты генов цитокинов (VEGF, IL1B, IL4, IL6, IL10, TNFA) и матриксных металлопротеиназ (MMP2, MMP3, MMP9), с диабетической ретинопатией (ДР) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

**Материал и методы.** Обследовано 103 женщины европеоидного происхождения с СД2 в возрасте от 50 до 70 лет, в том числе 49 – с ДР и 54 – без ДР. Исследовано 13 точек полиморфизма промоторных регионов генов: VEGF: A2578C и C936T; IL1B: C31T; IL4: C590T; IL6: G174C; IL10: A592C и A1082G; TNFA: A238G, A308G и A863C; MMP2: T1306C; MMP3: 5A/6A; MMP9: C1562T. Генотипирование осуществляли методом рестриктного анализа продуктов амплификации.

**Результаты.** Выделено 37 комбинаций, ассоциированных с ДР, и 11 комбинаций, ассоциированных с ее отсутствием. Комбинации, ассоциированные с ДР включали гомозиготные варианты VEGF (936CC), TNFA (308GG и 238GG), IL1B (31TT), IL4 (590CC), IL10 (592CC) и MMP9 (1592CC). В состав комбинаций, ассоциированных с отсутствием ДР, входили гетерозиготные варианты TNFA (308GA) и IL10 (1082AG), а также гомозиготные варианты IL1B (31CC), MMP2 (1306CC) и MMP3 (6A/6A).

**Выводы.** Указанные варианты генов могут определять предрасположенность/устойчивость к развитию ДР, влияя на интенсивность воспаления и ангиогенеза в сетчатке.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2-го типа, полиморфизм генов, цитокины, матриксные металлопротеиназы. ■

Офтальмохирургия. – 2013. – № 4. – С. 72-77.

### ABSTRACT

## Combinations of cytokine and matrix metalloproteinase genes associated with retinopathy in type 2 diabetic women

V.I. Konenkov, V.V. Klimontov, A.V. Shevchenko, V.F. Prokofev, O.N. Fazullina

The Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia

**Purpose.** To study the association of single nucleotide polymorphism (SNP) combinations of cytokine genes (IL1B, IL4, IL6, IL10, TNFA, VEGF) and matrix metalloproteinase genes (MMP2, MMP3, MMP9) with diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** There were examined 103 Caucasian females with T2D aged 50 to 70 years, including 49 with and 54 without DR. There were studied 13 SNPs in the promoter regions of following genes: VEGF: A2578C and C936T; IL1B: C31T; IL4: C590T; IL6: G174C; IL10: A592C and A1082G; TNFA: A238G, A308G and A863C; MMP2: T1306C; MMP3: 5A/6A; MMP9: C1562T. Genotyping was performed by the method of restriction fragment length polymorphism.

**Results.** There were revealed 37 SNP combinations positively associated with DR and 11 negatively associated combinations. DR-associated combinations included homozygous variants of VEGF (936CC), TNFA (308GG and 238GG), IL1B (31TT), IL4 (590CC), IL10 (592CC) and MMP9 (1592CC). In combinations negatively associated with DR there were heterozygous genotypes of TNFA (308GA) and IL10 (1082AG), and homozygous genotypes of IL1B (31CC), MMP2 (1306CC) and MMP3 (6A/6A).

**Conclusions.** The variants of these genes may determine a susceptibility/resistance to DR, influencing the intensity of inflammation and angiogenesis in the retina.

**Key words:** diabetic retinopathy, type 2 of diabetes mellitus, single nucleotide polymorphism, cytokines, matrix metalloproteinases. ■

Ophthalmosurgery. – 2013. – No. 4. – P. 72-77.

**Д**иабетическая ретинопатия (ДР) – основная причина необратимого снижения остроты зрения среди населения трудоспособного возраста. Общеизвестными факторами риска ДР являются длительность и величина гипергликемии, артериальная гипертензия и дислипидемия. Эти факторы имеют решающее значение для формирования ДР, однако не всегда могут объяснить индивидуальные особенности ее течения. Распространенность ДР имеет существенные межэтнические различия, которые объясняют разной устойчивостью к воздействию факторов риска, различиями в чувствительности к инсулину, влиянием генетических факторов [24].

К настоящему времени изучено большое число генов-кандидатов ДР, выявлены ассоциации вариантов некоторых генов с развитием осложнения, однако слабая степень этих ассоциаций не позволяет прогнозировать развитие ДР у конкретного пациента [20]. Одним из способов повышения прогностической значимости генетических признаков является поиск комбинаций генов, ассоциированных с развитием патологии. Такой подход нашел применение в иммуногенетике [7], популяционной генетике [8], в изучении полигенных болезней, в том числе и сахарного диабета (СД) [5, 6, 14, 22, 28].

В последние годы в патогенезе микрососудистых осложнений СД большая роль отводится хроническому воспалению [1, 2, 15] и нарушениям ангиогенеза [4]. Известно, что регуляция воспалительных реакций и новообразования сосудов осуществляется факторами роста и цитокинами. Мощными ангиогенными и провоспалительными свойствами обладает фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Активную роль в регуляции воспаления и ангиогенеза играют интерлейкины-1, -4, -6, -10 (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10) и фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ферменты из группы матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-3, MMP-9) влияют на проницаемость сосудистой стенки и ангиогенез, регулируя катаболизм компонентов внеклеточного матрикса и клеточно-матриксные взаимодействия [3]. В генах ци-

токинов и матриксных металлопротеиназ обнаружены полиморфные участки, варианты нуклеотидов в которых оказывают влияние на уровень экспрессии генов [3, 7].

Взаимосвязь полиморфных вариантов гена VEGF с развитием ДР у больных СД 2-го типа подтверждена в недавних мета-анализах [9, 21]. В отдельных исследованиях выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов других цитокинов и матриксных металлопротеиназ с ДР [16, 23, 29] и пролиферативной ДР [11, 19].

### ЦЕЛЬ

Изучение ассоциаций комбинаций генетических признаков, включающих варианты генов цитокинов (IL1B, IL4, IL6, IL10, TNFA, VEGF) и матриксных металлопротеиназ (MMP2, MMP3, MMP9), с ДР у больных СД 2-го типа (СД2).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 103 женщины европеоидного происхождения с СД2 в возрасте от 50 до 70 лет (медиана – 62 года). Избыточная масса тела имела у 27 женщин, ожирение – у 71. Артериальная гипертензия диагностирована у 99 обследованных, дислипидемия – у 66, диабетическая нефропатия – у 52. Метформин получали 69 пациенток, препараты сульфонилмочевины – 43, глитазоны – 7. Инсулиноterapia проводилась у 65 пациенток, 19 из них получали базальный инсулин, 20 – комбинированные инсулины, 26 – базис-болюсную инсулиноterapia. Уровень гликированного гемогло-

бина (HbA1c) варьировал от 3,8 до 12,1%, с медианой 7,2%.

Комплекс стандартного офтальмологического обследования включал определение остроты зрения, офтальмоскопию с широким зрачком, тонометрию, биомикроскопию хрусталика и стекловидного тела. По показаниям выполнялись флуоресцентная ангиография сетчатки, оптическая когерентная томография (в Новосибирском филиале МНТК «Микрохирургия глаза»). Больные с катарактой и другой сопутствующей офтальмологической патологией в исследование не включались.

В основную группу вошли 49 пациенток с ДР (группа ДР+), в том числе 45 – с непролиферативной ретинопатией, одна – с препролиферативной и 3 – с пролиферативной ретинопатией. 9 больным ранее выполнялась лазеркоагуляция сетчатки. 54 обследованных без ДР составили группу сравнения (группа ДР-).

Исследовано 13 точек полиморфизма промоторных регионов генов: VEGF: A2578C и C936T, IL1B: C31T, IL4: C590T, IL6: G174C, IL10: A592C и A1082G, TNFA: A238G, A308G и A863C, MMP2: T1306C, MMP3: 5A/6A, MMP9: C1562T. Для исследования отобраны точки полиморфизма, ассоциированные с высокими или низкими уровнями продукции и сывороточной концентрации кодируемых этими генами регуляторных молекул. Генотипирование осуществляли методом рестриктного анализа продуктов амплификации. Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров, затем продукты амплификации подвергали гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции («СибЭнзим», Ново-

### Для корреспонденции:

Коненков Владимир Иосифович, докт. мед. наук, академик РАМН, директор ФГБУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН;

Климонтов Вадим Валерьевич, докт. мед. наук, зав. лабораторией эндокринологии; Шевченко Алла Владимировна, канд. биол. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики;

Прокофьев Виктор Федорович, канд. мед. наук, ведущ. научн. сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики;

Фазуллина Ольга Николаевна, младш. научн. сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН

Адрес: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Тел.: (383) 333-6409. E-mail: lymphology@soramn.ru

сибирск). Электрофорез проводили в 2%-ном агарозном геле [8].

При статистическом анализе результатов рассчитывали частоту встречаемости генов, генотипов и их комбинаций, отношение шансов (OR) и его 95%-ный доверительный интервал (OR95%CI), специфичность (Sp). Частоту встречаемости отдельных генотипов и их комбинаций определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип (комбинацию генотипов), к общему числу обследованных в группе по формуле:  $f=n/N$ , где  $n$  – количество раз встречаемости генотипа (комбинации),  $N$  – численность обследованных. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из *табл. 1*, группы больных достоверно не различались по возрасту, индексу массы тела, уровню HbA<sub>1c</sub>, триглицеридов и скорости клубочковой фильтрации. Длительность СД была ожидаемо больше у больных с ДР. Уровень общего холестерина оказался несколько ниже, а уровень гемоглобина – несколько выше у пациенток с ДР.

При анализе комбинированных генетических признаков, включающих полиморфные позиции генов факторов роста (VEGF, TNFA), цитокинов (IL1B, IL4, IL6, IL10) и матриксных металлопротеиназ (MMP2, MMP3, MMP9), выделено 37 комбинаций, ассоциированных с ДР с вероятностью  $p < 0,01$ . Комбинации с наибольшим значением OR (более 10) представлены в *табл. 2*. Оказалось, что в составе комбинированных признаков, наиболее тесно связанных с ДР, с наибольшей частотой встречаются гомозиготные варианты GG в полиморфных позициях -308 и -238 гена TNFA (35 и 17 комбинаций соответственно), вариант 31TT гена IL1B (10 комбинаций), вариант 590CC гена IL4 (11 комбинаций) и гетерозиготные варианты GC в позиции -174 гена IL6 (36 комбинаций). Сочетание этих четырех генотипов показало наибольшую ассоциацию с ДР (OR=24,16). В состав других комбинаций, связанных с ДР, входили гомозиготные варианты 936CC гена VEGF, 592CC гена IL10 и 1562CC гена MMP9, а также гетерозиготный вариант 5A/6A гена MMP3.

В составе 11 комбинаций, ассоциированных с отсутствием ДР (*табл. 3*), преобладали гетерозиготные варианты 308GA гена TNFA и 1082AG гена IL10. Данные варианты входили в состав 7 генетических комбинаций. С меньшей частотой встречались гомозиготные варианты: 238GG гена TNFA, 31CC IL1B, 6A/6A MMP3 и 1306CC MMP2.

Очевидны различия в аллельных вариантах генов цитокинов и ма-

триксных металлопротеиназ в комбинациях, ассоциированных с предрасположенностью и «резистентностью» к развитию ДР. Поскольку данные варианты связаны с различной интенсивностью транскрипции генов, можно предполагать их патогенетическую связь с формированием осложнения.

Среди вариантов генов цитокинов, ассоциированных с ДР, обращает внимание гомозиготный вариант 936CC гена VEGF. В настоящее время VEGF рассматривается как ключевой медиатор в развитии ДР, способствующий повышению проницаемости сосудов сетчатки, развитию иммуновоспалительных реакций и неоваскуляризации [13]. Гомозиготный вариант 936CC гена VEGF ассоциирован с повышением продукции фактора [3].

В составе комбинаций, чаще встречающихся у пациентов с ДР, выявлены гомозиготные варианты генов противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10), ассоциированные с низкой продукцией регуляторов [12, 25]. Генотип провоспалительного и ангиогенного цитокина IL-1 $\beta$ , напротив, был представлен гомозиготным вариантом TT, сочетающимся с высоким уровнем продукции [27]. В группе «протективных» комбинаций обнаружился вариант CC данного гена. Имеются данные, что IL-1 $\beta$  способствует развитию иммуновоспалительных реакций и повреждению эндотелия ретинальных сосудов при ДР [26]. Увеличение продукции IL-1 $\beta$  в сетчатке обнаружено при экспериментальном СД [17] и у пациентов с пролиферативной ДР [30]. «Нокаутирование» гена IL-1 $\beta$  у мышей с СД тормозит развитие ретинопатии [26]. Можно предположить, что генетически детерминированный дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами способствует развитию ДР.

Нами впервые показаны различия в генотипах матриксных металлопротеиназ в составе генетических комбинаций, ассоциированных с предрасположенностью и устойчивостью к ДР. В частности, в составе «предрасполагающих» комбинаций встречались гетерозиготный вариант 5A/6A гена MMP3, в то время как «протективные» комбинации вклю-

Таблица 1

### Клинико-лабораторная характеристика групп

Признак	Группы больных		p
	ДР+ (n=49)	ДР- (n=54)	
Возраст, годы	60 (57; 66)	64 (59; 69)	0,06
Длительность СД, годы	13 (7,5; 20)	8,5 (4; 13)	0,003
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32 (29,9; 35,4)	32,8 (28,5; 36,9)	0,89
HbA <sub>1c</sub> , %	7,3 (6,8; 8,9)	6,9 (6,4; 9,2)	0,99
Холестерин, ммоль/л	5 (4,3; 5,4)	5,7 (4,8; 6,1)	0,04
Триглицериды, ммоль/л	1,9 (2,3; 2,6)	1,6 (1,3; 2,3)	0,83
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73,5 (63; 90)	65 (54; 75)	0,13
Гемоглобин, г/л	139 (128; 146)	131 (123; 140)	0,04

Примечание: данные представлены как медианы (25; 75 процентиля).

Таблица 2

## Комбинированные генетические признаки, ассоциированные с предрасположенностью к развитию ДР

Комбинация полиморфизмов	Генотип	Частота, %		OR	OR95%CI	P(t <sub>m</sub> F <sub>2</sub> )	Sp
		ДР+	ДР-				
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174	GG-TT-CC-GC	18,37	0,00	24,16	1,37 – 427,61	0,0011	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-GC-CC-CC	17,02	0,00	22,16	1,24 – 395,71	0,0020	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	TT-CC-GC-CC	16,33	0,00	21,10	1,18 – 376,33	0,0024	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174	GG-GG-TT-CC-GC	16,33	0,00	21,10	1,18 – 376,33	0,0024	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-TT-CC-GC-CC	16,33	0,00	21,10	1,18 – 376,33	0,0024	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GC-AG-CC	14,89	0,00	20,19	1,12 – 363,74	0,0037	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GC-AG-CC-CC	14,89	0,00	20,19	1,12 – 363,74	0,0037	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP3-5A6A	GG-GG-GC-CA-CC-56	14,58	0,00	19,34	1,07 – 348,41	0,0043	100,00
TNF-308:TNF-238:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP3-5A6A	GG-GG-CA-CC-CC-56	14,58	0,00	19,34	1,07 – 348,41	0,0043	100,00
TNF-308:IL6-174:MMP2-1306	GG-GC-TT	14,29	0,00	19,24	1,07 – 346,36	0,0043	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:MMP3-5A6A	CA-GG-GG-GC-56	14,29	0,00	19,24	1,07 – 346,36	0,0043	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-CC-GC-CC-CC	14,89	0,00	19,07	1,06 – 343,96	0,0045	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:MMP3-5A6A	GG-CC-GC-56	14,29	0,00	18,18	1,01 – 327,52	0,0054	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-936	GG-TT-CC-GC-CC	14,29	0,00	18,18	1,01 – 327,52	0,0054	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-TT-CC-GC-CC	14,29	0,00	18,18	1,01 – 327,52	0,0054	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-936	GG-GG-TT-CC-GC-CC	14,29	0,00	18,18	1,01 – 327,52	0,0054	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-GG-TT-CC-GC-CC	14,29	0,00	18,18	1,01 – 327,52	0,0054	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-GC-CA-CC	25,00	1,89	17,33	2,16 – 139,28	0,0006	98,11
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-GC-CC-CC	21,28	1,85	14,32	1,76 – 116,75	0,0025	98,15
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF-936	GG-GG-TT-GC-CC	20,41	1,85	13,59	1,67 – 110,63	0,0029	98,15
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF-936:MMP3-5A6A	GG-GG-GC-CC-56	20,41	1,85	13,59	1,67 – 110,63	0,0029	98,15
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-GC-CA-CC-CC	18,75	1,89	12,00	1,46 – 98,71	0,0060	98,11

Примечание (здесь и к табл. 3): P(t<sub>m</sub>F<sub>2</sub>) – достоверность различий частоты по двустороннему варианту точного метода Фишера; OR95%CI – 95%-ный доверительный интервал для OR; Sp – специфичность.

чали гомозиготный вариант 6A/6A. Было показано, что носители варианта 6A/6A имеют наименьшую экспрессию фермента в сосудистой стенке [18], вариант 5A/5A MMP3 ассоциирован с аневризмами коронарных артерий и инфарктом миокарда [10]. Можно предположить, что больные СД2 с генотипом 6A/6A

MMP3 имеют более «прочную» стенку ретинальных сосудов, уменьшая риск возникновения кровоизлияний, экссудатов и микроаневризм.

Таким образом, генетически детерминированные особенности экспрессии цитокинов и матриксных металлопротеиназ могут способ-

ствовать развитию иммунного воспаления и увеличению проницаемости сосудов сетчатки, активации ангиогенеза и прогрессированию ДР. Вероятно, генные сети цитокинов и матриксных металлопротеиназ могут использоваться с целью персонализации прогноза развития ДР у больных СД2.



Таблица 3

## Комбинированные генетические признаки, ассоциированные с резистентностью к развитию ДР

Комбинация полиморфизмов	Генотип	Частота, %		OR	OR95%CI	P(t <sub>m</sub> F <sub>2</sub> )	Sp
		ДР+	ДР-				
IL1B-31:MMP3-5A6A	CC-66	0	14,81	0,06	0-0,98	0,0063	100
TNF-863:IL1B-31:MMP3-5A6A	CC-CC-66	0	14,81	0,06	0-0,98	0,0063	100
TNF-238:IL1B-31:MMP3-5A6A	GG-CC-66	0	14,81	0,06	0-0,98	0,0063	100
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:MMP3-5A6A	CC-GG-CC-66	0	14,81	0,06	0-0,98	0,0063	100
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936	GA-GG-GC-AG-CC	0	14,81	0,06	0-0,98	0,0063	100
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GA-GG-GC-AG-CC	0	14,81	0,06	0-0,98	0,0063	100
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306	GA-GC-AG-CC-CC	0	14,81	0,06	0-0,98	0,0063	100
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936	GA-GC-AG-CC	0	16,67	0,05	0-0,86	0,0029	100
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GA-GC-AG-CC	0	16,67	0,05	0-0,86	0,0029	100
TNF-308:IL6-174:IL10-1082	GA-GC-AG	0	20,37	0,04	0-0,67	0,0006	100
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082	GA-GG-GC-AG	0	18,52	0,04	0-0,75	0,0014	100

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило особенности генных сетей цитокинов и матриксных металлопротеиназ, определяющих особенности воспалительных реакций и ангиогенеза, у женщин с СД2, осложненным ДР. В составе генетических комбинаций, ассоциированных с ДР, присутствует большое число гомозиготных вариантов в полиморфных позициях генов VEGF, TNFA, IL1B, IL4, IL10 и MMP9. Комбинации, ассоциированные с устойчивостью к ДР, включают гетерозиготные варианты генов TNFA и IL10, а также гомозиготные варианты IL1B, MMP2 и MMP3. Значимость выделенных комбинаций как предикторов развития ДР нуждается в дальнейших исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бондарь И.А., Климонтов В.В. Иммуновоспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии // Проблемы эндокринологии. – 2007. – № 2. – С. 34-40.
- Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надеев А.П. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста  $\beta$  на ранних стадиях диабетической нефропатии // Терапевтический архив. – 2008. – № 1. – С. 52-56.
- Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. – Новосибирск: Издат. дом «Манускрипт», 2012. – 1104 с.
- Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 17-27.
- Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 4-10.
- Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Генетические факторы индукции нарушений регуляции ангиогенеза при сахарном диабете 2 типа // Медицинская иммунология. – 2012. – № 6. – С. 489-500.
- Смоляникова М.В., Коненков В.И. Клиническая иммуногенетика заболеваний человека // Медицинская иммунология. – 2001. – № 3. – С. 379-389.
- Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNFA европеоидного населения Западной Сибири // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 176-181.
- Abbary S., Hewitt A.W., Burdon K.P., Craig J.E. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, № 9. – P. 2137-2147.
- Abilleira S., Bevan S., Markus H.S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis // J. Med. Genet. – 2006. – Vol. 43, № 12. – P. 897-901.
- Beránek M., Kolar P., Tschoplova S. et al. Genetic variations and plasma levels of gelatinase A (matrix metalloproteinase-2) and gelatinase B (matrix metalloproteinase-9) in proliferative diabetic retinopathy // Mol. Vis. – 2008. – Vol. 14. – P. 1114-1121.
- Gomes M., Coelho A., Araújo A. et al. Influence of functional genetic polymorphism (-590C/T) in non-small cell lung cancer (NSCLC) development: the paradoxical role of IL-4 // Gene. – 2012. – Vol. 504, № 1. – P. 111-115.
- Gupta N., Mansoor S., Sharma A. et al. Diabetic retinopathy and VEGF // Open. Ophthalmol. J. – 2013. – Vol. 7. – P. 4-10.
- Kang C., Yu H., Yi G.S. Finding type 2 diabetes causal single nucleotide polymorphism combinations and functional modules from genome-wide association data // BMC Med. Inform. Decis. Mak. – 2013. – Vol. 13. – Suppl. 1. – S. 3.
- Kern T.S. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy // Exp. Diabetes Res. – 2007. – P. 1-14.
- Lindholm E., Bakhtadze E., Cilio C. et al. Association between LTA, TNF and AGER polymorphisms and late diabetic complications // PLoS One. – 2008. – Vol. 3, № 6. – E. 2546.
- Liu Y., Biarnés C. M., Gerbarding C. IL-1 $\beta$  is upregulated in the diabetic retina and retinal vessels: cell-specific effect of high glucose and IL-1 $\beta$  autostimulation // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 5. – E. 36949.
- Medley T.L., Kingwell B.A., Gatzka C.D. et al. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 1254-1261.
- Paine S.K., Sen A., Choudhuri S. et al. Association of tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 6, and interleukin 10 promoter polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic subjects // Retina. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 1197-1203.

20. Patel S., Chen H., Tinkham N.H., Zhang K. Genetic susceptibility of diabetic retinopathy // Curr. Diab. Rep.– 2008.– Vol. 8, № 4.– P. 257-262.

21. Qiu M., Xiong W., Liao H., Li F. VEGF -634G>C polymorphism and diabetic retinopathy risk: a meta-analysis // Gene.– 2013.– Vol. 518, № 2.– P. 310-315.

22. Reiling E., van 't Riet E., Groenewoud M.J. et al. Combined effects of single-nucleotide polymorphisms in GCK, GCKR, G6PC2 and MTNR1B on fasting plasma glucose and type 2 diabetes risk // Diabetologia.– 2009.– Vol. 52, № 9.– P. 1866-1870.

23. Rudofsky G. Jr., Schlotterer A., Reismann P. et al. The -174G>C IL-6 gene promoter polymorphism and diabetic microvascular complications // Horm. Metab. Res.– 2009.– Vol. 41, № 4.– P. 308-313.

24. Sivaprasad S., Gupta B., Crosby-Nwaobi R., Evans J. Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective // Surv. Ophthalmol.– 2012.– Vol. 57, № 4.– P. 347-370.

25. Temple S.E., Lim E., Cheong K.Y. et al. Alleles carried at positions -819 and -592 of the IL10 promoter affect transcription following stimulation of peripheral blood cells with Streptococcus pneumoniae // Immunogenetics.– 2003.– Vol. 55, № 9.– P. 629-632.

26. Vincent J.A., Mohr S. Inhibition of caspase-1/interleukin-1beta signaling prevents degeneration of retinal capillaries in diabetes and galactosemia // Diabetes.– 2007.– Vol. 56, № 1.– P. 224-230.

27. Wen A.Q., Wang J., Feng K. et al. Effects of haplotypes in the interleukin

1beta promoter on lipopolysaccharide-induced interleukin 1beta expression // Shock.– 2006.– Vol. 26, № 1.– P. 25-30.

28. Winkler C., Krumsiek J., Lempainen J. et al. A strategy for combining minor genetic susceptibility genes to improve prediction of disease in type 1 diabetes // Genes Immun.– 2012.– Vol. 13, № 7.– P. 549-555.

29. Yang J., Fan X.H., Guan Y.Q. et al. MMP-2 gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus diabetic retinopathy // Int. J. Ophthalmol.– 2010.– Vol. 3, № 2.– P. 137-140.

30. Zhou J., Wang S., Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy // Curr. Eye Res.– 2012.– Vol. 37, № 5.– P. 416-420.

Поступила 10.09.2013

## КНИГИ



И.Л. Куликова, Н.П. Паштаев

### Кераторефракционная лазерная хирургия в реабилитации детей и подростков с гиперметропической рефракцией

И.Л. Куликова, Н.П. Паштаев. Кераторефракционная лазерная хирургия в реабилитации детей и подростков с гиперметропической рефракцией.– М.: Изд-во «Офтальмология», 2012.– 236 с., ил.

Работа посвящена проблемам хирургического лечения анизометропической амблиопии у детей, развивающейся на фоне сложных аномалий рефракции. Совершенствование детской рефракционной хирургии и внедрение лазерной коррекции является одной из актуальных задач офтальмологии.

В монографии представлены итоги многолетних наблюдений за результатами операций у более 500 пациентов и 10-летнего опыта работы с детьми и подростками после выполнения разных видов рефракционных операций по поводу сложных видов гиперметропической рефракции.

Авторы провели анализ основных кераторефракционных лазерных операций, используемых в разных странах, осветили достижения и слабые стороны рефракционной хирургии в коррекции гиперметропической рефракции. Большое внимание уделено новейшим лазерным технологиям, результатам экспериментальных исследований о влиянии разных видов лазерных излучений на роговицу и разработке усовершенствованных кераторефракционных лазерных операций, учитывающих помимо рефракционных данных, возрастные особенности и исходные свойства роговицы, а также ее естественную биомеханическую реакцию на воздействие. На этой основе авторами разработана и предложена для внедрения в практику система коррекции гиперметропии и гиперметропического астигматизма у детей и подростков.

Монография предназначена для офтальмохирургов и детских офтальмологов, а также исследователей, интересующихся этой проблемой.

Адрес издательства «Офтальмология»:  
127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А  
Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09.  
E-mail: publish\_mntk@mail.ru