

Питання клінічної офтальмології

УДК 616.379-008.64]:617.735-005-079-052:575

Зв'язок поліморфізму rs1800470 гена TGFB1 з діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті 2-го типу

Гудзь А. С.¹, д-р мед. наук, професор; Сергієнко В. О.¹, д-р мед. наук, професор;
 Кудриль І. В.¹, асистент, Могілевський С. Ю.², д-р мед. наук, професор;
 Гуліда А. О.², канд. мед. наук, асистент; Зяблицев С. В.³, д-р мед. наук, професор

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
 Львів (Україна)

² Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
 Київ (Україна)

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
 Київ (Україна)

Ключові слова:

цукровий діабет 2-го типу, діабетична ретинопатія, rs1800470, TGFB1, центральна товщина сітківки, центральний об'єм сітківки, сітківка

Мета. встановити зв'язок поліморфізму rs1800470 гена TGFB1 з ДР при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2).

Матеріал та методи. Обстежено 102 особи з ЦД 2-го типу, яких за стадіями ДР розділили на три групи: 1-ша – з непроліферативною ДР (35 осіб), 2-га – з препроліферативною (34 особи) і 3-тя – з проліферативною (ПДР, 33 особи). Контрольну групу складала 61 особа. У пацієнтів проводили стандартні офтальмологічні обстеження. Алелі rs1800470 (T869C) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі із застосуванням ампліфікатора GeneAmp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США) та тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba).

Результати. Аналіз розподілу генотипів і алелів rs1800470 виявив тенденцію до зменшення у осіб з ДР частоти предкового гомозиготного генотипу G/G при збільшенні частоти мінорного генотипу A/A, відповідно, більшою була і частота мінорної алелі A. Ці різниці збільшувалися по мірі прогресування ДР, однак не були значущими ($p > 0,05$). Виявлена асоціація генотипів rs1800470 з фенотипом ДР: носії мутантного генотипу A/A мали нижчу гостроту зору ($p = 0,016$) та більші центральну товщину та об'єм сітківки ($p < 0,001$) у порівнянні з носіями предкового генотипу G/G. Стратифікація пацієнтів за стадіями ДР показала більшу різницю показників у носіїв різних генотипів при ПДР: центральна товщина сітківки у носіїв генотипу A/A була вищою за таку у носіїв генотипу G/G у 2,5 раза, а центральний об'єм сітківки – у 1,4 раза ($p < 0,001$).

Висновок. Поліморфізм rs1800470 гена TGFB1 обумовлював гірший перебіг ДР, що було більш вираженим при ПДР.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є складним метаболічним захворюванням, що характеризується постійним підвищенням рівня глюкози в крові. Згідно зі статистикою Американської діабетологічної асоціації, ЦД входить до п'ятірки найнебезпечніших хронічних неінфекційних захворювань у світі, та має тенденцію до стрімкого збільшення кількості хворих [1].

Згідно даних Міжнародної федерації діабету у 2021 році світова кількість зареєстрованих випадків ЦД становила 537 мільйонів людей, при тому що його компенсація спостерігається лише у 20% випадків. Прогнозована захворюваність лише на найближче десятиріччя може досягти 643 мільйонів людей, а до 2045 року – більш ніж 780 мільйонів [2].

Гіперглікемія, що ініціює процеси глюкозотоксичності, стає причиною серйозних діабет-асоційованих

ускладнень, таких як діабетична ретинопатія (ДР), нейропатія, нефропатія, серцево-судинні захворювання, деменція, псоріаз, неалкогольний стеатогепатоз, метаболічний синдром, рак тощо. Ці хронічні ускладнення часто бувають незворотними та лягають величезним тягарем на здоров'я населення та економіку загалом [3].

Родина трансформуючого фактору росту бета (TGF- β) та їх медіатори є важливими регуляторами фізіології очей, включаючи ангиогенез і нейрогенез [4]. При ЦД активація TGF- β реалізується через гексозаміновий шлях метаболізму глюкози та запальну реакцію [5]. В патогенезі ДР TGF- β відіграє важливу роль в індукції апоптозу нейронів та клітин Мюллера, в ре-

гуляції процесів проліферації ендотелію та активності локального запалення [6]. Вміст у крові TGF- β при ДР був значно підвищеним, що дозволило вважати його важливим біомаркером вже на ранніх стадіях ДР [7]. Аналіз вмісту TGF- β 1, TGF- β 2 та TGF- β 3 у водянистій волозі пацієнтів з різними стадіями ДР показав підвищення вмісту TGF- β 1 у 5,5 раза порівняно з контрольною групою [8].

Відповідно до цих даних було показано, що поліморфізми у гені, що кодує TGF- β 1 (TGFB1) беруть участь у сприйнятливості до діабетичного пошкодження судин через роль цього гена в процесах фіброзу тканин [9]. Також поліморфізми гена TGFB1 залучені до розвитку ускладнень та супутніх захворювань у пацієнтів із ЦД 2-го типу, таких як артеріальна гіпертензія та ожиріння [10]. Крім того, вони прямо пов'язані з розвитком проліферативної ДР (ПДР) [11], що потребує свого подальшого вивчення [12].

Мета: встановити зв'язок поліморфізму rs1800470 гена TGFB1 з діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті 2-го типу.

Матеріал та методи

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, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та згідно витягу з протоколу N12 засідання комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 20 листопада 2023 р.

Дослідження було проспективним, когортним, випадок-контроль. Пацієнти, які були залучені в дослідження, надавали інформовану згоду.

Загалом до дослідження було залучено 102 особи, які мали ЦД 2-го типу і ДР, віком $65,9 \pm 0,84$ року, чоловіків було 33 (32,4%), жінок – 69 (67,6%). Встановлення діагнозу ДР проводилося за рекомендаціями E. Kohner & M. Porta (1991), за якими виділяють три стадії: непроліферативна ДР (НПДР), препроліферативна (ППДР) і ПДР. Відповідно до діагнозу, пацієнтів було розподілено на три групи: 1-шу групу склали 35 пацієнтів з НПДР, 2-гу – 34 пацієнти, в яких було діагностовано ППДР і 3-тю – 33 пацієнти з ПДР. Контрольну групу склали 61 особа, які не мали ЦД та ДР і проходили оперативне лікування з приводу вікової катаракти.

Офтальмологічні дослідження включали візометрію, тонометрію за Гольдманом, біомікроскопію на щілинній лампі Haag-Streit BQ 900, (Швейцарія), гніоскопію, офтальмоскопію за допомогою контактних та безконтактних лінз (VolkOptical, USA), спектральну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на апараті

OptovueRTVue, Optovue (США). Визначали максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗК, од.), внутрішньоочний тиск (ВОТ, мм рт. ст.); центральні товщину (ЦТС, мкм) та об'єм сітківки (ЦТО, мм³).

Порушення вуглеводного обміну визначали за рівнем глюкози венозної плазми натще та вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Генотипи поліморфізму гена TGFB1 rs1800470 (T869C; L10P) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі із застосуванням ампліфікатора Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Геномну ДНК виділяли з венозної крові (Pure Link® Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA; INVITROGEN; США). Для генетичного аналізу застосовано тест-системи Taq Man Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Генетичні дослідження виконано на базі Науково-дослідного інституту клінічної та експериментальної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (директор канд. мед. наук Ю. Г. Клись).

Порівняння розподілу генотипів у пацієнтів, що були включені до даного дослідження, було проведено за результатами програми 1000 Genomes Project Phase 3 [13].

Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (Med Calc Softwarebvba). У випадку нормального закону розподілу дані представлено у вигляді $M \pm SD$, у випадку відмінності закону розподілу від нормального – у вигляді Me (QI-QIII). Для порівняння даних між групами використано ANOVA (у випадку нормального закону розподілу) і критерій Крускала-Уолліса (у випадку закону розподілу відмінного від нормального). Постеріорні парні порівняння проведені за критерієм Шеффе або Данна, відповідно. При проведенні аналізу генетичних даних була проаналізована загальна таблиця випадків і частот генотипів і алелей, потім – частотні різниці, які вказували на вплив генотипів та алелей на розвиток захворювання. Значущість відмінностей між групами визначали за критерієм χ -квадрат з урахуванням поправки Бонфероні. Для значущих відмінностей розраховували відношення шансів (ВШ) та 95%-ний вірогідний інтервал (95% ВІ).

Результати

Порівняння розподілу генотипів у пацієнтів, що були включені до даного дослідження, з результатами програми 1000 Genomes Project Phase 3 показало тотожність отриманих результатів ($\chi^2=4,40$; $p=0,111$). У програмі визначення частот генотипів rs1800470 гена TGFB1 у європейській популяції було проведено у 503 осіб. Предковий генотип G/G мав частоту 0,159 (у наших дослідженнях – 0,213), гетерозигота G/A – 0,445 (у наших дослідженнях – 0,465), мутантна гомозигота A/A – 0,396 (у наших дослідженнях – 0,323).

Частоти генотипів rs1800470 у гені TGFB1 у групі випадків знаходились у рівновазі Харді-Вайнберга ($p>0,05$). При порівнянні розподілу генотипів і алелей

в контрольній та дослідній групах була відмічена тенденція до зменшення у осіб з ДР частоти предкового гомозиготного генотипу G/G при збільшенні частоти мінорного генотипу A/A (рис. 1). Відповідно, більшою була і частота мінорної алелі A.

Враховуючи відсутність достеменної різниці розподілу генотипів і алелей ($p>0,05$), можна було припустити, що поліморфізм rs1800470 не мав асоціації з розвитком ДР. Виявлена тенденція до збільшення частоти мінорної алелі стала підставою для стратифікації пацієнтів за стадією ДР (табл. 1).

Як витікало з наведеної таблиці, по мірі прогресування ДР мала місце тенденція до збільшення частоти мінорного генотипу A/A і мінорної алелі A, але статистичної значущості ця тенденція не мала ($p>0,05$).

Надалі була проведена оцінка різниць фенотипу у контрольній групі та у пацієнтів з ДР в залежності від носійства того чи іншого генотипу rs1800470. За всіма дослідженими показниками достеменної різниці у контрольній групі виявлено не було (табл. 2).

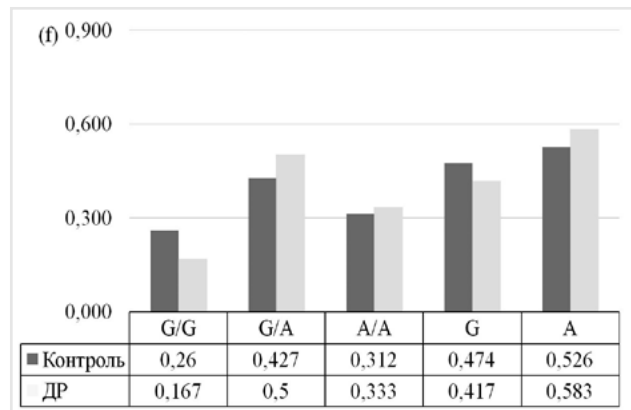


Рис. 1. Розподіл частот генотипів і алелей rs1800470 гена *TGFB1* у пацієнтів дослідних груп; статистична значущість за критерієм ксі-квадрат розбіжностей частот генотипів склала $p=0,262$; алелей — $p=0,296$. За вертикальною віссю — частоти (f); за горизонтальною — генотипи і алелі.

Таблиця 1. Розподіл генотипів та алелей поліморфізму rs1800470 гена *TFGB1* по групах пацієнтів за стадіями діабетичної ретинопатії

Генотипи	Групи пацієнтів, n (f)			
	Контроль	Перша (НПДР)	Друга (ППДР)	Третя (ПДР)
G/G	25 (0,260)	6 (0,171)	6 (0,176)	5 (0,147)
G/A	41 (0,427)	17 (0,486)	17 (0,500)	17 (0,500)
A/A	30 (0,313)	12 (0,343)	11 (0,324)	12 (0,353)
p	0,823			
G	91 (0,474)	29 (0,414)	29 (0,426)	27 (0,397)
A	101 (0,526)	41 (0,586)	39 (0,574)	41 (0,603)
p	0,651			

Примітки: n – кількість; f – частота; p – значущість відмінностей за критерієм χ -квадрат з урахуванням поправки Бонфероні між групами. НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія.

Таблиця 2. Вплив генотипів поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1* на досліджені показники в контрольній групі

Показник	G/G (n=25)	G/A (n=41)	A/A (n=30)	p
Вік, років	70,76±9,73	69,68±10,72	68,87±11,82	0,812
Глюкоза крові, ммоль/л	4,79±0,65	4,93±0,83	4,94±0,61	0,697
HbA1c, %	4,77±0,25	5,38±0,53	5,53±0,87	0,265
МГЗК, Од	1 (0,9–1)	1 (0,975–1)	1 (1–1)	0,621
ВОТ, мм рт. ст.	16 (13,750–18)	14 (12–16,250)	15 (13–17)	0,127
ЦТС, мкм	237 (225–247)	238 (226–245)	231 (210–245)	0,295
ЦОС, мм³	5,4 (5,2–6,025)	5,7 (5,2–6,025)	5,3 (5,1–5,8)	0,147

Примітки: для порівняння використано ANOVA (у випадку нормального закону розподілу) і критерій Крускала-Уолліса (у випадку закону розподілу відмінного від нормального); p – рівень статистичної значущості між показниками; HbA1c – глікований гемоглобін; МГЗК – максимальна гострота зору з корекцією; ВОТ – внутрішньоочний тиск; ЦТС – центральна товщина сітківки; ЦОС – центральний об'єм сітківки.

Натомість у пацієнтів з ДР статистично значуща різниця спостерігалася за показниками МГЗК, ЦТС і ЦОС (табл. 3). По інших показниках різниця була статистично не значущою ($p>0,05$).

При цьому у носіїв мінорного генотипу А/А МГЗК була нижчою (у 1,8 раза; $p=0,016$), а ЦТС і ЦОС – вищими у порівнянні з носіями предкового генотипу G/G (у 1,2–1,6 раза; $p<0,001$ для обох порівнянь). Необхідно зазначити, що, не дивлячись на зіставність розподілу за віком, тривалістю діабету і рівнем глікемії, носії мінорного генотипу мали гірші функціональні

(гострота зору) та анатомічні (більші ЦТС та ЦОС) показники. Вочевидь, що при рівних інших умовах носійство поліморфізму rs1800470 погіршувало стан ока та тяжкість ДР при ЦД 2-го типу.

При стратифікації пацієнтів за стадіями ДР виявлені відмінності посилювалися (табл. 4). При тому, що вивчені показники погіршувалися по мірі прогресування ДР, носії мінорного генотипу А/А у всіх групах мали гіршу гостроту зору та більші ЦТС і ЦОС, ніж носії інших генотипів ($p<0,05$).

Таблиця 3. Вплив генотипів поліморфізму rs1800470 гена TGFB1 на досліджені показники при діабетичній ретинопатії

Показник	Генотипи			p
	G/G (n=17)	G/A (n=51)	A/A (n=34)	
Вік, років	63 (56-71,250)	66 (62-72,750)	67,5 (62-74)	0,260
Тривалість діабету, років	6 (2,750-17,5)	7 (3-13)	8 (5-11)	0,835
Глюкоза крові, ммоль/л	7,5 (6,25-8,53)	8,3 (6,93-10,65)	7,55 (6,1-9,8)	0,119
HbA1c, %	7,6 (7,04-8,16)	7,7 (7,1-8,9)	7,75 (6,8-8,8)	0,862
МГЗК, Од	0,9 (0,525-1) ³	0,7 (0,4-0,9)	0,5 (0,150-0,8) ¹	0,016
ВОТ, мм рт. ст.	16 (14,75-20)	15 (14-18)	16 (15-19)	0,437
ЦТС, мкм	219 (199-263) ³	258 (225-284,5)	360,5 (250-426) ¹	<0,001
ЦОС, мм ³	6,75 (5,4-6,95) ³	6,78 (5,8-7,478)	7,885 (6,7-9,2) ¹	<0,001

Примітки: позначення, як у табл. 2.

Таблиця 4. Вплив генотипів поліморфізму rs1800470 гена TGFB1 на досліджені показники у групах пацієнтів

Показник	Генотип			p
	G/G	G/A	A/A	
Перша група (НПДР)				
МГЗК, Од	1 (1–1) ²	0,9 (0,8–0,9) ¹	0,9 (0,6–1)	0,014
ЦТС, мкм	198 (195–211) ³	222 (216–228) ³	249 (242–25) ^{1,2}	<0,001
ЦОС, мм ³	5,3 (5,1–5,7) ³	5,4 (5,2–5,95) ³	6,4 (6,15–6,81) ^{1,2}	<0,001
Друга група (ППДР)				
МГЗК, Од	0,8±0,14	0,59±0,3	0,48±0,32	0,106
ЦТС, мкм	265 (263–265) ³	275 (266,25–290,5) ³	370 (350,2–455,2) ^{2,1}	<0,001
ЦОС, мм ³	6,915 (6,8–7,01) ³	7,2 (6,76–7,595)	7,97 (7,2–8,96) ¹	0,019
Третя група (ПДР)				
МГЗК, Од	0,42±0,33	0,46±0,31 ³	0,12±0,09 ^{1,2}	0,002
ЦТС, мкм	211,4±36,95 ³	289,24±77,78 ³	521,36±205,78 ^{1,2}	<0,001
ЦОС, мм ³	6,81 (5,79–7,073) ³	7,25 (6,77–7,943) ³	9,87 (8,27–13,35) ^{1,2}	<0,001

Примітки: для порівняння використано ANOVA (у випадку нормального закону розподілу) і критерій Крускала-Уолліса (у випадку закону розподілу відмінного від нормального); постеріорні порівняння проведені за критерієм Шеффе або Данна, відповідно: p – рівень статистичної значущості між показниками; ¹ – відмінність від пацієнтів 1-ї групи статистично значуща, $p<0,05$; ² – відмінність від пацієнтів 2-ї групи статистично значуща, $p<0,05$; ³ – відмінність від пацієнтів 3-ї групи статистично значуща, $p<0,05$; НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; МГЗК – максимальна гострота зору з корекцією; ЦТС – центральна товщина сітківки; ЦОС – центральний об'єм сітківки.

Найбільша різниця була відмічена при ПДР (табл. 4): ЦТС у носіїв генотипу А/А був вищим за такий у носіїв генотипу G/G у 2,5 раза, а ЦОС – у 1,4 раза ($p < 0,001$). Носії гетерозиготи G/A по всім показникам займали проміжне положення між носіями гомозиготних генотипів.

Обговорення

Проведене дослідження дозволило обґрунтувати положення про роль поліморфізму rs1800470 гена TGFB1 у розвитку та прогресування ДР. Була виявлена тенденція щодо збільшення його частоти, яка в умовах даного дослідження не набувала статистичної значущості, ймовірно внаслідок відносно невеликої кількості спостережень. Але наші дані відповідали таким, що були отримані у дослідженнях пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДР у інших популяціях [14]. Так, при обстеженні 992 осіб з ЦД з південної бразильської популяції предковий генотип rs1800470 спостерігався у 25,4% контрольної групи та 18,0% випадків ($P = 0,015$), що було підтверджено у рецесивній моделі успадкування (ВШ=0,589; 95% ДІ 0,405–0,857; $P = 0,006$) [14].

У дослідженні 245 суб'єктів європеїдної раси, що складала дві групи порівняння (73 пацієнти з ЦД 2-го типу, що мали ПДР, та 172 пацієнти з ЦД 2-го типу, що ПДР не мали), встановлена більша частота поліморфізму +869T/C (rs1800470) за наявності ПДР ($p < 0,01$) з ВШ 2,89 (95% ВІ 1,6–5,1) [15]. Натомість, більший зв'язок з ПДР мав поліморфізм +915G/C (rs1800471; ВШ=19,73; 95% ВІ 2,6–146,8).

За умов ЦД мутації гену TGFB1 розглядаються як важливий механізм у ангіогенезі, проліферації ендотеліальних клітин, адгезії та відкладенні позаклітинного матриксу сітківки [12]. Вважається, що вони можуть брати участь у розвитку ДР через порушення ангіогенезу. Однак дослідження зв'язку між поліморфізмами цього гену мали суперечливі та непереконливі результати. За результатами проведеного мета-аналізу для поліморфізму +869T/C (rs1800470; L10P) значний зв'язок спостерігався в алейній моделі (L проти P: ВШ=1,34, 95% ВІ 1,03–1,73) та рецесивній моделі (LL проти LP+PP: ВШ=1,70, 95% ВІ 1,13–2,56) [12].

Не дивлячись на те, що у нашому дослідженні асоціація з ДР не отримала статистичного підтвердження, був встановлений чіткий зв'язок з фенотипом: носії поліморфізму rs1800470 (мутантного генотипу А/А) мали достеменно гіршу гостроту зору та більшу товщину сітківки. Це підтверджувало роль цього поліморфізму у розвитку та прогресуванні судинних порушень (набряку сітківки, проліферації клітин та відкладенні позаклітинного матриксу).

Необхідно зазначити, що носії різних генотипів rs1800470 не відрізнялися за іншими дослідженими показниками (вік, тривалість діабету, вміст у крові глюкози та глікованого гемоглобіну, ВОТ). Незалежність впливу поліморфізму rs1800470 від інших факторів також була підтверджена і у дослідженні в

китайській популяції: багатофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що генотип TGFB1 є незалежним предиктором діабетичної нефропатії при ЦД 2-го типу ($p = 0,03$) при аналізі наявності гіпертонії, статі, віку, тривалості діабету, рівнів у крові глікованого гемоглобіну і холестерину, використання інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту [16]. Також за даними цього дослідження встановлено, що носії поліморфізму rs1800470 мали гіршу функцію нирок і підвищений ризик макроальбумінурії, що підтверджувало його універсальну роль в розвитку діабетичної мікроангіопатії. Підвищення ризику розвитку як діабетичної нефропатії, так і ДР показано також у когорті (503 особи) польських пацієнтів з ЦД 2-го типу, які були носіями поліморфізму T869C (rs1800470) [17].

Аналіз зв'язку поліморфізму 869C>T (rs1800470) гена TGFB1 з ДР у алжирських пацієнтів з ЦД 1-го типу не показав асоціації: не було виявлено суттєвої різниці щодо алейних і генотипових частот або зв'язків між генотипами та клінічними характеристиками чи факторами ризику ДР (всі $p > 0,05$) [18]. Такі дані дозволяли обґрунтувати необхідність подальших досліджень у різних популяціях, у тому числі в українській, на більшій вибірці пацієнтів з офтальмологічно-верифікованими діагнозами ДР.

Заключення. Таким чином, було встановлено, що поліморфізм rs1800470 гена TGFB1 не мав зв'язку з ДР ($p > 0,5$) у дослідженій групі пацієнтів з ЦД 2-го типу. Виявлена асоціація генотипів rs1800470 з фенотипом таких пацієнтів: носії мутантного генотипу А/А мали нижчу гостроту зору ($p = 0,016$) та більші ЦТС і ЦОС ($p < 0,001$) у порівнянні з носіями предкового генотипу G/G. Стратифікація пацієнтів за стадіями ДР показала більшу різницю показників у носіїв різних генотипів при ПДР: ЦТС у носіїв генотипу А/А був вищим за такий у носіїв генотипу G/G у 2,5 раза, а ЦОС – у 1,4 раза ($p < 0,001$).

Література

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1):17-38.
2. Gregg EW, Buckley J, Ali MK, Davies J, Flood D, Mehta R et al. Global Health and Population Project on Access to Care for Cardiometabolic Diseases. Improving health outcomes of people with diabetes: target setting for the WHO Global Diabetes Compact. *Lancet*. 2023;401(10384):1302-1312.
3. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9BMJ Open Diabetes Research and Care 2020;8:e001549.
4. Hachana S, Larrivée B. TGF- β superfamily signaling in the eye: implications for ocular pathologies. *Cells*. 2022;11(15):2336. doi: 10.3390/cells11152336.
5. Liu H, Chen YG. The interplay between TGF- β signaling and cell metabolism. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:846723.

6. Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol*. 2019;41(4):427-45.
7. Mason RH, Minaker SA, Luna GL, Bapat P, Farahvash A, Garga A et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in nonproliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2024;4182(24):173.
8. Saucedo L, Pfister IB, Zandi S, Gerhardt C, Garweg JG. Ocular TGF- β , matrix metalloproteinases, and TIMP-1 increase with the development and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:9811361.
9. Zhou D, Mou X, Liu K, Liu W, Xu Y, Zhou D. Association Between Transforming Growth Factor- β 1 T869C Gene Polymorphism and Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis in the Chinese Population. *Clin Lab*. 2019 Jul 1;65(7).
10. Rodrigues KF, Pietrani NT, Sandrim VC, Vieira CM, Fernandes AP, Bosco AA et al. Association of a Large Panel of Cytokine Gene Polymorphisms with Complications and Comorbidities in Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res*. 2015;2015:605965.
11. Paine SK, Basu A, Mondal LK, Sen A, Choudhuri S, Chowdhury IH, et al. Association of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor beta, and interferon gamma gene polymorphisms with proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Mol Vis*. 2012;18:2749-57.
12. Liu L, Jiao J, Wang Y, Wu J, Huang D, Teng W, Chen L. TGF-beta1 gene polymorphism in association with diabetic retinopathy susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 7;9(4):e94160.
13. e!Ensemble. Human (GRCh38.p14). Variant rs1800470 [document on the Internet]. Ensembl release 113 – October 2024 © EMBL-EBI. Hinxton, Cambridge, United Kingdom [cited 2025 March 06]. Available from: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=19:41352516-41353516;v=rs1800470;vdb=variation;vf=1024617525.
14. Costa AR, Dieter C, Canani LH, Assmann TS, Crispim D. The rs1800469 T/T and rs1800470 C/C genotypes of the TGFB1 gene confer protection against diabetic retinopathy in a Southern Brazilian population. *Genet Mol Biol*. 2023;46(3):e20220247.
15. Beránek M, Kanková K, Benes P, Izakovicová-Hollá L, Znojil V, Hájek D, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGF-beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet*. 2002;109(4):278-83.
16. Wong TY, Poon P, Chow KM, Szeto CC, Cheung MK, Li PK. Association of transforming growth factor-beta (TGF-beta) T869C (Leu 10Pro) gene polymorphisms with type 2 diabetic nephropathy in Chinese. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1831-5.
17. Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Borowicz E, Ksiazek A. TGF-beta1 and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes. *Nephron Physiol*. 2007;106(4):p69-75.
18. Mihoubi E, Amroun H, Bouldjennet F, Azzouz M, Touil-Boukoffa C, Raache R, et al. Polymorphismes 869C> T et 915 G>C du TGF- β 1 dans la rétinopathie du diabète de type 1 chez la population algérienne [The 869C>T And 915G>C Polymorphisms of TGF- β 1 and Type 1 Diabetic Retinopathy in the Algerian Population]. *J FrOphtalmol*. 2022 Oct;45(8):908-914. French.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Гудзь А.С. – anhudz@gmail.com.

Внесок кожного автора в роботу. Гудзь А. С. – розробка концепції, проектування, аналіз та інтерпретація даних, підготовка рукопису, рецензування; Сергієнко В. О. – розробка концепції, проектування; Кудриль І. В. – збір даних і проведення досліджень, підготовка, написання рукопису, рецензування; Могілевський С. Ю. – аналіз та інтерпретація даних, рецензування, Гуліда А. О. – підготовка, написання рукопису, рецензування; Зябілицев С. В. – розробка концепції, проектування. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

Заява про етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Відмови від відповідальності: висловлені у поданій статті думки є власними поглядами авторів, а не офіційними позиціями установи.

Джерела підтримки: відсутні.

Конфлікт інтересів. Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

Заява про доступність даних. Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Список скорочень: ВІ – вірогідний інтервал; ВШ – відношення шансів; ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ОКТ – оптична когерентна томографія; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ППДР – пре-проліферативна діабетична ретинопатія; ЦД – цукровий діабет; ЦОС – центральний об'єм сітківки; ЦТС – центральна товщина сітківки; HbA1c – глікований гемоглобін; QI – QIII – міжквартильний інтервал; f – частота генотипів і алелей; Me – медіана; p – критерій статистичної значущості; SD – стандартне відхилення; TGF- β – трансформуючий фактор росту бета; TGFB1 – ген, що кодує TGF- β 1..

Надійшла 11.01.2025