

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ПЕРЕТЯГІНА ДАР'Я ОЛЕГІВНА**

УДК: 617.736-007.17-053.9.]-07-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З  
СУБРЕТИНАЛЬНИМИ НЕОВАСКУЛЯРНИМИ МЕМБРАНАМИ ПРИ  
ВІКОВІЙ ДЕГЕНЕРАЦІЇ МАКУЛИ**

спеціальність 222 «Медицина»

галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_Перетягіна Д.О.

(підпис)

Науковий керівник: Ульянова Надія Анатоліївна, доктор медичних наук,  
професор

Одеса – 2023

## АНОТАЦІЯ

Перетягіна Д.О. Оптимізація діагностики та лікування хворих з субретинальними неоваскулярними мембранами при віковій дегенерації макули. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина». Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2023.

Розвиток стійкої втрати центрального зору внаслідок прогресування вікової макулярної дегенерації являє собою проблему медичного, економічного і соціального характеру у багатьох країнах світу, в тому числі й в Україні. Існує потреба в пошуку нових підходів до розуміння складного патогенезу даного мультифакторіального захворювання. Детальне вітальне вивчення структури сітківки та хоріоїдеї та визначення відмінностей стану судинної оболонки при різних фенотипічних проявах захворювання, зокрема при різних типах СНМ (перелік умовних скорочень представлений на стор. 17) та при ГА, є перспективним та дозволить вивчити значення змін хоріоїдеї в прогресуванні та клінічному перебігу ВМД. Застосування методів математичного аналізу зображень ОКТ на різних стадіях патологічного процесу дозволить визначити теоретичну модель виникнення незворотних змін в сітківці при ВМД. Дослідження молекулярно-генетичних механізмів прогресування ВМД, зокрема визначення ризику розвитку ГА являється актуальним для оптимізації діагностики ВМД.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики і лікування ВМД, шляхом уточнення молекулярно-генетичних механізмів розвитку захворювання, врахування нетривіальних особливостей пластичних деформацій сітківки при розрахунку складної еволюції зростання фізіологічно небезпечних механічних напружень в об'ємі тканини навколо друз чи набряку,

та розширення уявлення про особливості морфометричних змін хоріоретинального комплексу за даними ОКТ при різних формах ВМД.

В роботі застосовані наступні методи дослідження: клінічні (офтальмологічні) – для оцінки зорових функцій та стану сітківки, зокрема ОКТ-патернів, при різних формах вікової макулярної дегенерації; генетичні – для визначення ефектів впливу варіантів генів *CFH* (rs1061170) та *TGFBI* (rs1800469) на ризик розвитку різних форм ВМД, математичні – для створення фізико-математичної моделі сітківки і опису її незворотних перебудов при різних формах вікової макулярної дегенерації сітківки; статистичні – для визначення значущості виявлених відмінностей в групах порівняння.

Дослідження складалося з трьох етапів. На першому етапі роботи досліджували особливості морфометричних змін сітківки та судинної оболонки у хворих з віковою макулярною дегенерацією за даними Swept-Source-оптичної когерентної томографії. На другому етапі досліджували роль пластичності сітківки у виникненні її незворотних ушкоджень при ВМД. На третьому етапі дослідження вивчали ефекти впливу варіантів генів *CFH* (rs1061170) та *TGFBI* (rs1800469) на ризик розвитку різних форм ВМД. Клінічні спостереження проведені на базі Центру мікрохірургії ока Одеського національного медичного університету, під спостереженням знаходились 116 пацієнтів з різними формами ВМД, та 50 осіб без офтальмологічної патології.

В роботі запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання офтальмології – підвищення ефективності діагностики і лікування ВМД, шляхом уточнення молекулярно-генетичних механізмів розвитку захворювання, встановлення нових механізмів незворотнього руйнування сітківки при прогресуванні ВМД та розширення уявлення про особливості морфометричних змін сітківки за даними ОКТ при різних формах ВМД.

В результаті проведених досліджень, розширено наукові дані про зміни хоріоретинального комплексу при ВМД, а саме, встановлено, що пацієнти з

різними фенотипичними проявами ВМД відрізняються за середніми показниками СФТХ за даними SS-ОКТ та розподіляються на 4 кластери.

Так, при ГА СФТХ зменшена відносно одновікових здорових осіб на 47,8 %, пацієнтів з друзями, на 45,7 % та СНМ I типу, на 51,7 % ( $p < 0,05$ ); не відрізнялась від показників пацієнтів з ВПЕС та СНМ II типу. Також не виявлено відмінностей між здоровими особами та пацієнтами з друзями, СНМ I типу, СНМ II типу та ВПЕС.

Визначено параметри кластерів, до яких розподіляються пацієнти з різними фенотипичними проявами ВМД за середніми показниками СФТХ за даними SS-ОКТ: кластер I –  $(105 \pm 4,8)$  мкм, кластер II –  $(188 \pm 3,5)$  мкм, кластер III –  $(266 \pm 4,6)$  мкм, кластер IV –  $(408 \pm 14,9)$  мкм.

Встановлено, що у здорових осіб в 53,8 % випадків СФТХ відноситься до 3 кластеру, 30,8 % - до другого, 15,4 % до першого. На відміну від здорових осіб, при наявності друз, 81,8 % очей за показником СФТХ знаходились у другому кластері, що статистично достовірно більше, ніж у здорових осіб ( $p = 0,013$ ).

При ВПЕС 90 % очей відносились до першого та другого кластерів, в свою чергу в третьому кластері не було жодного такого випадку, що статистично достовірно відрізняється від розподілу за кластерами здорових осіб ( $p = 0,006$ ). Структура розподілу пацієнтів з СНМ I типу не відрізнялася від здорових одновікових осіб. При СНМ II також мінімальна кількість очей зустрічалась у третьому кластері (8,7%), що статистично вірогідно відрізняється від показників здорових осіб ( $p = 0,003$ ). Більшість випадків спостерігали у першому та другому кластерах (по 39,1 %). Нарешті, при ГА 84,6 % очей знаходились у першому кластері, що було статистично достовірно більше, порівняно з іншими групами спостереження ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати роботи дозволили запропонувати новий підхід до систематизації результатів морфометрії хоріоретинального комплексу за

даними SS-ОКТ у пацієнтів з ВМД для визначення груп ризику розвитку СНМ II типу та ГА шляхом розподілу на кластери за показником СФТХ.

В результаті проведених досліджень створено фізико-математичну модель сильно нелінійної реології сітківки ока людини, яка відтворює основні особливості сильно немонотонного пластичного руйнування сітківки на всьому інтервалі деформацій в тому числі при ВМД. З задовільною точністю відтворено експериментальну залежність механічних напружень у сітківці від її деформації. На основі розробленої моделі оцінено еволюцію деформацій сітківки під дією відомого механічного напруження розтягування. Отримано вираз для визначення часу розвитку механічної деформації в сітківці від поточного значення до фізіологічно небезпечного (ототожнюється з межею текучості). Вперше отримано аналітичне співвідношення, яке дозволяє оцінити час  $t_d$  розвитку фізіологічно небезпечних механічних напружень в тканині сітківки хворого ВМД з послідовної серії ОКТ-зображень очного дна.

Механічні напруження в сітківці в результаті вдавнення твердого штампа тієї ж форми, що і поверхня друзи, були отримані за допомогою кінцево-елементного аналізу. Враховано явища зміцнення тканини та нелінійної повзучості. Формально враховано адгезійну взаємодію між друзою та сітківкою. Запропоновано спрощений метод оцінки механічних напружень у сітківці, що ґрунтується на застосуванні ідей Бішопа, Хілла і Джонсона про вдавнення твердих інденторів у пружно-пластичний півпростір. На підставі цього методу описані фізичні умови при яких формується фаза нестримуваної пластичної течії сітківки над ліпофусциновими депозитами чи набряком.

В результаті проведених досліджень розширено уявлення про особливості перебігу різних форм ВМД при наявності варіантів генів *TGFB1* (C509T) та *CFH* (T1277C), а саме, визначено генотипи досліджуваних варіантів генів з протективними властивостями й, навпаки, генотипи які асоційовані із підвищеним ризиком розвитку ВМД. Так, виявлено, що генотип

1277CC гена *CFH* асоціюється із зростанням ризику розвитку ВМД, а при наявності генотипу 1277ТТ, навпаки, зменшується ризик розвитку ВМД.

Також виявлена залежність між варіантами генів *TGFBI* (С509Т) та *CFH* (Т1277С) і ризиком виникнення окремих форм ВМД. Так, генотип 509СС гена *TGFBI* є фактором ризику виникнення ГА. Генотип 1277СС гена *CFH* асоційований із підвищеним ризиком виникнення як ГА так і СНМ-II. Генотип 1277ТТ гена *CFH* асоціюється зі зменшенням ризику розвитку ГА, нВМД та СНМ II.

Вперше виявлено комбінований ефект впливу варіантів генів *TGFBI* (С509Т) та *CFH* (Т1277С) на виникнення і перебіг різних форм ВМД. При одночасній наявності алеля С генів *TGFBI* та *CFH* підвищується ризик виникнення ГА. Виявлена нейтралізація протективного ефекту генотипу 1277ТТ гена *CFH* при наявності гомозиготного генотипу 509СС гена *TGFBI*. Разом з тим, при наявності гетерозиготного генотипу 509СТ гена *TGFBI* і гомозиготного 1277ТТ гена *CFH* протективний ефект щодо виникнення ВМД зберігається. Найсильніша взаємодія досліджуваних варіантів генів визначена при розвитку ГА – вона має синергічний характер, та величину ентропії 2,76 %.

Вперше досліджено взаємозв'язок між морфометричними показниками хоріоретинального комплексу та варіантів генів *TGFBI* (С509Т) та *CFH* (Т1277С), а саме, наявність алеля 509С гена *TGFBI* у групі пацієнтів із ГА асоційована із меншою товщиною хоріоїдеї.

**Практичне значення отриманих результатів.** З'ясовані в результаті проведених досліджень молекулярно-генетичні механізми патогенезу ВМД, а саме вплив варіантів генів *TGFBI* (С509Т) та *CFH* (Т1277С) на перебіг різних форм ВМД, дозволяють формувати групи ризику розвитку ГА та визначати тактику патогенетично обґрунтованого лікування.

Розроблена реологічна модель сітківки дозволяє на підставі серії послідовних ОКТ-зображень очного дна пацієнта зробити обґрунтоване

прогнозування перебігу ВМД, а саме визначити час  $t_d$ , за який у цього пацієнта розвинуться такі механічні напруження, що призведуть до незворотного руйнування структури сітківки, та на підставі отриманих даних призначити режим проведення анти-VEGF терапії.

Представлена фізико-математична модель дає досить добре відтворення всіх основних особливостей немонотонної еволюції механічних напружень в сітківці на всьому інтервалі деформації розтягування, що спостерігається в експерименті. Це дає можливість використовувати розвинуту модель для вирішення фундаментальних та прикладних задач пов'язаних також з іншими захворюваннями, які супроводжуються деформаціями, та розривами тканини сітківки.

**Ключові слова:** вікова макулярна дегенерація, сітківка, субретинальна неоваскулярна мембрана, географічна атрофія, пігментний епітелій сітківки, друзи, оптична когерентна томографія, пластичність сітківки, математичне моделювання, варіанти гену *CFH* (rs1061170), варіанти гену *TGFB1* (rs1800469).

## ABSTRACT

Peretyagina D.O. Optimization of diagnosis and treatment in patients with subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. – Qualification research work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 - "Medicine". Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2023

The development of progressive central vision loss due to the progression of age-related macular degeneration represents a medical, economic, and social problem in many countries around the world, including Ukraine. There is a need to explore new approaches to understanding the complex pathogenesis of this

multifactorial disease. A detailed study of the structure of the retina and the choroid and the identification of differences in the vascular membrane's state in different phenotypic manifestations of the disease, including different types of subretinal neovascular membranes and geographic atrophy, is promising and will allow for understanding the significance of choroidal changes in the progression and clinical course of AMD. The application of image analysis methods in optical coherence tomography (OCT) at various stages of the pathological process will help determine a theoretical model of irreversible changes in the retina in AMD. Research into the molecular-genetic mechanisms of AMD progression, including the determination of the risk of developing geographic atrophy, is relevant for optimizing AMD diagnosis.

**Research Objective:** to enhance the effectiveness of AMD diagnosis and treatment by refining the molecular-genetic mechanisms of disease development, identifying new mechanisms of irreversible retinal damage during AMD progression, and expanding our understanding of morphometric changes in the chorioretinal complex based on OCT data in various AMD forms.

The following research methods were employed in this study: clinical (ophthalmological) assessments – for evaluating visual functions and the condition of the retina, including OCT patterns, in different forms of age-related macular degeneration; genetic methods – for determining the effects of CFH (rs1061170) and TGFB1 (rs1800469) gene variants on the risk of developing various forms of AMD; mathematical methods – for constructing a mathematical model of irreversible retinal remodeling in different forms of age-related macular degeneration; and statistical methods – for determining the significance of the observed differences in the comparison groups.

The study consisted of three stages. During the first stage of the research, we examined the morphometric changes in the retina and vascular membrane in patients with age-related macular degeneration (AMD) using Swept-Source Optical Coherence Tomography (OCT) data. The second stage involved investigating the



role of retinal plasticity in the development of irreversible damage in AMD. In the third stage of the study, we explored the effects of CFH (rs1061170) and TGFB1 (rs1800469) gene variants on the risk of developing different forms of AMD. Clinical observations were conducted at the Ophthalmological Medical Center of Odessa National Medical University, where 116 patients with various forms of AMD were monitored, along with 50 individuals without ophthalmological pathology.

The work presents a novel solution to the pressing scientific challenge in ophthalmology – enhancing the efficiency of AMD diagnosis and treatment by refining the molecular-genetic mechanisms of disease development, establishing new mechanisms of irreversible retinal damage during AMD progression, and expanding our understanding of morphometric changes in the retina based on OCT data in various AMD forms.

As a result of the conducted research, scientific insights into changes in the chorioretinal complex in AMD have been expanded. Specifically, it has been determined that patients with different phenotypic manifestations of AMD differ in their mean subfoveal choroidal thickness (SFCT) values based on SS-OCT data and can be categorized into four clusters. Thus, with GA, SFCT is reduced relative to healthy individuals of the same age by 47.8 %, patients with drusen, by 45.7 %, and SNM type I, by 51.7 % ( $p < 0.05$ ); did not differ from the indicators of patients with retinal pigment epithelial detachment (RPED) and SNM type II. Also, no differences were found between healthy individuals and patients with drusen, SNM type I, SNM type II and RPED.

The parameters of the clusters into which patients with different phenotypic manifestations of AMD are divided according to the average indicators of SFCT according to SS-OCT data are determined: cluster I –  $(105 \pm 4.8)$   $\mu\text{m}$ , cluster II –  $(188 \pm 3.5)$   $\mu\text{m}$ , cluster III –  $(266 \pm 4.6)$   $\mu\text{m}$ , cluster IV –  $(408 \pm 14.9)$   $\mu\text{m}$ .

It was established that in healthy individuals, 53.8 % of cases of SFCT belong to the 3rd cluster, 30.8 % - to the second, 15.4 % to the first. In contrast to healthy

individuals, in the presence of drusen, 81.8 % of eyes were in the second cluster according to the SFCT indicator, which is statistically significantly more than in healthy individuals ( $p=0.013$ ).

With RPED, 90% of eyes belonged to the first and second clusters, in turn, there was no such case in the third cluster, which is statistically significantly different from the distribution by clusters of healthy individuals ( $p=0.006$ ). The distribution structure of patients with SNM type I did not differ from healthy people of the same age. With SNM II, the minimum number of eyes was also found in the third cluster (8.7 %), which is statistically significantly different from the indicators of healthy individuals ( $p=0.003$ ). The majority of cases were observed in the first and second clusters (39.1 % each). Finally, with HA, 84.6 % of eyes were in the first cluster, which was statistically significantly more compared to other observation groups ( $p<0.05$ ).

The obtained results of the work made it possible to propose a new approach to the systematization of the results of chorioretinal complex morphometry based on SS-OCT data in patients with AMD to determine the risk groups for the development of SNM type II and HA by dividing them into clusters according to the SFCT indicator.

As a result of the conducted research, a physico-mathematical model of highly nonlinear rheology of the human retina has been developed. The experimental dependence of mechanical stresses in the retina on its deformation throughout the deformation range has been satisfactorily reproduced. Based on the developed model, the evolution of retinal deformations under the influence of known tensile mechanical stress has been assessed. An expression for determining the time it takes for mechanical deformation to progress in the retina from the current value to a physiologically hazardous level (equivalent to the yield limit) has been obtained.

Mechanical stresses in the retina resulting from the indentation of a rigid stamp of the same shape as the drusen surface were obtained through finite element analysis. Effects of tissue strengthening and nonlinear creep were taken into account.

Adhesive interaction between drusen and the retina was formally considered. A simplified method for assessing mechanical stresses in the retina, based on the principles of Bishop, Hill, and Johnson regarding the indentation of rigid indenters into an elastic-plastic medium, was proposed.

As a result of the conducted research, insights into the characteristics of various forms of AMD progression in the presence of TGFB1 (C509T) and CFH (T1277C) gene variants have been expanded. Specifically, genotypes of the studied gene variants with protective properties and, conversely, genotypes associated with an increased risk of AMD development have been identified. It was found that the 1277CC genotype of the CFH gene is associated with an increased risk of AMD development, while the presence of the 1277TT genotype, on the contrary, reduces the risk of AMD development.

A correlation between TGFB1 (C509T) and CFH (T1277C) gene variants and the risk of developing specific forms of AMD has also been observed. The 509CC genotype of the TGFB1 gene is a risk factor for developing geographic atrophy (GA). The 1277CC genotype of the CFH gene is associated with an increased risk of both GA and Type II subretinal neovascular membranes (SNM). The 1277TT genotype of the CFH gene is associated with a reduced risk of developing GA, non-exudative AMD, and Type II SNM.

For the first time, a combined effect of TGFB1 (C509T) and CFH (T1277C) gene variants on the occurrence and progression of various forms of AMD has been identified. Simultaneous presence of the C allele of TGFB1 and CFH genes increases the risk of developing geographic atrophy (GA). Neutralization of the protective effect of the 1277TT genotype of the CFH gene occurs when the homozygous 509CC genotype of the TGFB1 gene is present. However, in the presence of the heterozygous 509CT genotype of the TGFB1 gene and the homozygous 1277TT genotype of the CFH gene, the protective effect against AMD development is preserved. The strongest interaction of the studied gene variants was observed in the development of GA, showing a synergistic nature and an entropy value of 2.76 %.

Furthermore, the relationship between morphometric indicators of the chorioretinal complex and TGFB1 (C509T) and CFH (T1277C) gene variants has been investigated for the first time. Specifically, the presence of the 509C allele of the TGFB1 gene in the group of patients with GA is associated with a thinner choroid.

**The practical significance of the obtained results** lies in clarifying the molecular-genetic mechanisms of AMD pathogenesis, particularly the influence of TGFB1 (C509T) and CFH (T1277C) gene variants on the progression of different AMD forms. This allows for the identification of risk groups for GA development and the determination of a pathogenetically justified treatment strategy.

A mathematical model for the development of irreversible changes in the macula in AMD, based on the study of the elastic-plastic properties of the retina during disease progression, creates a new and efficient platform for further fundamental and applied research on the mechanisms of retinal damage during AMD progression.

The developed retinal model allows for a reasoned prognosis of AMD progression based on a series of sequential OCT images of the patient's fundus. Specifically, it determines the time  $t_d$  at which such mechanical stresses develop in the patient that will lead to irreversible retinal structure damage. Using this information, it is possible to determine the regimen for conducting anti-VEGF therapy.

**Key words:** age-related macular degeneration, retina, subretinal neovascular membrane, geographic atrophy, retinal pigment epithelium, drusen, optical coherence tomography, retinal plasticity, mathematical modeling, CFH gene variants (rs1061170), TGFB1 gene variants (rs1800469).

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Ульянова Н.А., Перетягіна Д.О. Морфометричні зміни судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними Swept-Source-оптичної когерентної томографії. Офтальмологічний журнал.2019;6:63–69. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201966369> (SCOPUS)
2. Peretiahina D, Shakun K, Ulianov V, Ulianova N. The Role of Retinal Plasticity in the Formation of Irreversible Retinal Deformations in Age-Related Macular Degeneration. Current Eye Research 2022;47(7):1043-1049. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2059810> (SCOPUS Q1, WoS)
3. Перетягіна Д.О., Ульянова Н.А., Фіщук Л.Є., Россоха З.І. Комбінований ефект впливу варіантів генів CFH (rs1061170) та TGFB1 (rs1800469) на ризик розвитку різних форм вікової дегенерації макули. Офтальмологічний журнал.2023;4:26-33. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202342633> (SCOPUS)

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Morphometric changes of the choroid in patients with age-related macular degeneration according to data of swept-source-optical coherent tomography. Peretiahina D.O., Ulianova N.A. // World Ophthalmology Congress 2020.- virtual, 26-29 june 2020.
2. Перетягіна Д. О., Ульянова Н. А. Субфовеолярна товщина судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними оптичної когерентної томографії / Філатовські читання – 2021: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 20-21 травня 2021 р.: матеріали. – Одеса, 2021. – С. 324–325.

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....</b>	<b>17</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>18</b>
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
<b>СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....</b>	
	<b>27</b>
1.1. Етіологія та патогенез вікової макулярної дегенерації.....	28
1.2. Класифікація вікової макулярної дегенерації.....	34
1.3. Сучасні методи діагностики вікової макулярної дегенерації.....	37
1.4. Сучасні методи лікування вікової макулярної дегенерації.....	40
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
<b>МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	
	<b>48</b>
2.1. Структура клінічного дослідження .....	48
2.2. Офтальмологічні методи досліджень.....	51
2.3. Методи аналізу механічного ушкодження сітківки при прогресуванні вікової макулярної дегенерації.....	54
2.4. Методи молекулярно-генетичних досліджень.....	55
2.5. Статистичні методи досліджень.....	57
<b>РОЗДІЛ 3</b>	
<b>МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ СУДИННОЇ ОБОЛОНКИ У ХВОРИХ З ВІКОВОЮ ДЕГЕНЕРАЦІЄЮ МАКУЛИ ЗА ДАНИМИ SWERT-SOURCE-ОПТИЧНОЇ КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ.....</b>	
	<b>60</b>
<b>РОЗДІЛ 4</b>	
<b>СТВОРЕННЯ ФІЗИКО-МАТЕМАТИЧНОЇ РЕОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ СІТКІВКИ ЛЮДИНИ. ВИВЕДЕННЯ</b>	

УНІВЕРСАЛЬНОГО КІЛЬКІСНОГО КРИТЕРІЮ НЕЗВОРОТНИХ ДЕФОРМАЦІЙ СІТКІВКИ ПРИ ВМД.....	67
4.1. Роль пластичності сітківки у формуванні незворотних деформацій сітківки при ВМД.Нульове наближення.....	69
4.1.1. Аналіз деформацій сітківки під час елевації ПЕС внаслідок її відшарування або під дією друзи на основі методів нелінійної механіки руйнування в'язкопружних матеріалів.....	69
4.1.2. Моделювання в'язкопружної реакції сітківки за допомогою двовимірної ромбічної примітивної моделі Кельвіна.....	74
4.1.3. Метод розрахунку критичного напруження.....	75
4.1.4. Отримання параметрів моделі.....	77
4.1.5. Критичний час навантаження.....	78
4.2. Модернізований підхід до аналізу ролі пластичних ефектів при незворотних еформаціях сітківки за ВМД.....	80
4.2.1. Побудова сильно нелінійної реологічної моделі сітківки.....	84
4.2.2. Математичний опис фізичної моделі сітківки.....	89
4.3. Часова еволюція механічних напружень розтягування сітківки.....	93
4.4. Проблема обчислення механічних напружень в об'ємі сітківки.....	97
4.4.1. Прямий метод розрахунку механічних напружень у сітківці.....	98
4.4.2. Спрощений метод оцінки механічних напружень у сітківці.....	101
<b>РОЗДІЛ 5</b>	
ДУАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ВПЛИВУ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ <i>CFH</i> (RS1061170) ТА <i>TGFB1</i> (RS1800469) НА РИЗИК РОЗВИТКУ РІЗНИХ ФОРМ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ.....	105
5.1. Співставлення пацієнтів із різними формами ВМД за віком, статтю та товщиною хоріоїдеї.....	105
5.2. Оцінка впливу варіанта T1277C гена <i>CFH</i> на ризик розвитку ВМД та товщини хоріоїдеї.....	108

5.3. Оцінка впливу варіанта С509Т гена <i>TGFBI</i> на ризик розвитку ВМД та товщину хоріоїдеї.....	111
5.4. Комплексна оцінка впливу генетичної детермінанти при розвитку ВМД.....	114
<b>РОЗДІЛ 6</b>	
<b>ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>120</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>132</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>135</b>
<b>ДОДАТОК А</b>	
<b>СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА.....</b>	<b>164</b>
<b>ДОДАТОК Б</b>	
<b>АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....</b>	<b>166</b>



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- ВМД – вікова макулярна дегенерація
- нВМД – неоваскулярна вікова макулярна дегенерація
- СНМ – субретинальна неоваскулярна мембрана
- ГА – географічна атрофія пігментного епітелію сітківки
- ОКТ – оптична когерентна томографія
- ПЕС – пігментний епітелій сітківки;
- СФТХ – субфовеолярна товщина хоріоїдеї
- CFH* (rs1061170) – фактор Н системи комплементу
- TGFB1* (rs1800469) – трансформаційний фактор росту
- SS-ОКТ - Swept-Source оптична когерентна томографія
- ВПЕС - відшарування пігментного епітелію сітківки
- RPED -
- VEGF -(Vascular endothelial growth factor) фактор росту  
ендотелію судин
- МБ - мембрана Бруха
- ПЕМ - пігментний епітелій макули
- ОЦВС - оклюзія центральної вени сітківки
- МКГЗ - максимально коригована гострота зору
- ОСЕМ - основний структурний елемент моделі
- ОНП - однонуклеотидний поліморфізм
- ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

## ВСТУП

### Актуальність теми дослідження

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) – хронічне, прогресуюче захворювання, яке характеризується ураженням макулярної ділянки сітківки та зниженням, а згодом і втратою центрального зору. Згідно нещодавно опублікованим аналітичним даним, у Євросоюзі близько 67 мільйонів осіб страждає від ВМД, а до 2050 року очікується збільшення їх числа на 15 % [141]. Такі ж тенденції, щодо поширеності ВМД спостерігаються і в Україні, тому детальне вивчення патогенезу змін сенсорної сітківки є актуальним та вкрай необхідним для оптимізації моніторингу та лікування пацієнтів з даною патологією макули.

Загальновідомо, що ВМД є мультифакторіальним захворюванням, яке характеризується певною стадійністю прогресування [68]. Але, незважаючи на загальні тенденції ураження фоторецепторного апарату макули, що призводить до стійкої втрати центрального зору при ВМД, існують різні фенотипічні прояви цього патологічного процесу [30; 176]. Зокрема, Saade С. зі співавт., підкреслює, що втрата пігментного епітелію сітківки (ПЕС) та нейроепітелію при пізній сухій ВМД, що веде до розвитку географічної атрофії, та при неоваскулярній ВМД мають в основі патогенезу різні первинні дизрегуляційні розлади у судинній системі ретинальних сплетінь та судин хоріоїдеї [153].

Незважаючи на те, що значна частина сучасних досліджень патогенезу ВМД присвячена вивченню ролі друз та змін ПЕС, а зміни судинної оболонки при прогресуванні ВМД залишаються предметом дискусії, існує певна концепція, що саме патологічні зміни у перфузії ретинальних та хоріоїдальних судин можуть бути ранніми предикторами розвитку ВМД [51; 75; 171; 188].

Вивченню структури хоріоїдеї за умов фізіологічного старіння та при розвитку патологічних змін макули методом ОКТ присвячено цілий ряд досліджень [50; 55]. Але існує певна проблема, що пов'язана з відсутністю уніфікованої нормативної бази та використанням різних протоколів сканування та вимірювання товщин хоріоїдеї у різних топографічних ділянках, досить високою варіабельністю морфометричних параметрів судинної оболонки в залежності від віку, статі, рефракції, внутрішньоочного та перфузійного тиску, циркадних ритмів, тощо [26]. Таким чином, детальне вітальне вивчення структури хоріоїдеї та визначення відмінностей стану судинної оболонки при різних фенотипічних проявах захворювання, зокрема при різних типах СНМ та при ГА є перспективним та дозволить вивчити значення змін хоріоїдеї в прогресуванні та клінічному перебігу ВМД.

Справжнім проривом у лікуванні пацієнтів із неоваскулярною ВМД (нВМД) стала поява інтравітреальної анти-VEGF терапії. Результати досліджень безпеки та ефективності анти-VEGF препаратів свідчать про позитивний вплив такого лікування, а саме зменшення фовеальної товщини сітківки та підвищення гостроти зору [133]. Проте відомо, що не у всіх випадках зменшення фовеальної товщини сітківки зі зникненням інтра- та/або субретинальної рідини супроводжується покращенням зорової функції [160]. Отже, не у всіх випадках відновлення морфології сітківки призводить до поліпшення функціонального результату. Найпоширенішою точкою зору є розвиток макулярної атрофії, спричинений втратою фоторецепторів і ПЕС, що, у свою чергу, може корелюватися з часом і швидкістю введення анти-VEGF препаратів [145].

Якщо у випадках первинної важкої деструкції або наявності ділянок атрофії ПЕС та фоторецепторів поганий зір досить передбачуваний, то причина суперечливості морфофункціональних результатів анти-VEGF терапії, застосованої у пацієнтів із менш вираженими проявами патологічного процесу, залишається незрозумілою. Слід також зазначити, що існування

тривалого набряку сітківки та наявність великих друз або субретинальних включень (понад 350 мікрон) є важливими аспектами оцінки прогнозу ефективності анти-VEGF терапії. Як було продемонстровано в ретроспективному дослідженні морфологічних особливостей очей з нВМД, більша висота відшарування ПЕС і менша товщина субретинальної гіперрефлексивної речовини на ОКТ були пов'язані з кращими показниками гостроти зору при довготривалій терапії [130].

Незважаючи на можливості ультраструктурного аналізу шарів сітківки за допомогою ОКТ, наразі немає єдиної думки щодо механізмів незворотних змін фоторецепторів і ПЕС під час природного перебігу нВМД та під час анти-VEGF терапії [127]. Також очевидно, що ідентифікація структурних біомаркерів на основі ОКТ є актуальною не лише для моніторингу прогресування захворювання та відповіді на лікування пацієнтів з нВМД, але й для розуміння механізму незворотних змін сітківки [134; 158]. Як було показано в попередніх роботах, за допомогою методів математичного аналізу, які враховують не тільки морфометричні характеристики тканини сітківки, але й її фізичні параметри, отримані експериментально, можна достовірно описати зміни сітківки та диска зорового нерва, пов'язані з міопічним фовеошизисом і глаукомою, нейропатією зорового нерва [149; 183; 203]. Таким чином, створення відповідної теоретичної моделі деструкції сітківки в проекції макулярних друз, відшарування ПЕС та макулярного набряку є актуальним та важливим для розширення уявлення про патогенез ВМД.

Результати багатьох масштабних мета-аналізів поширеності ВМД вказують на расові відмінності, що дослідники пов'язують із генетичними відмінностями між расами [162]. Генетична детермінанта при ВМД, як відомо, відіграє важливу роль при розвитку даного захворювання, впливає на клінічну картину та визначає відповідь на лікування. Саме тому дослідження генетичної складової при ВМД є надзвичайно актуальними, адже вони покращують розуміння патофізіологічних механізмів даного захворювання та

стимулюють розвиток нових методів лікування, зокрема, генних методів [163]. Зокрема, є багаточисельні дослідження, в тому числі повногеномні, які підтверджують роль варіантів генів *CFH* (що кодує фактор Н системи комплементу) та *TGFBI* (що кодує трансформаційний фактор росту бета 1) у розвитку патологічних процесів ока для окремих популяцій [24; 34; 179; 180]. Проте, проведені повногеномні дослідження, зазвичай, вивчають роль поширених та рідкісних варіантів генів при ризику розвитку захворювання, без вивчення взаємодії між ними, що є актуальним та необхідним для розуміння ролі окремих ланок в багатофакторному патогенезі ВМД.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних тем Одеського національного медичного університету МОЗ України «Вдосконалення діагностики і патогенетично обґрунтованого лікування дистрофічних та судинних захворювань ока (міопії, глаукоми, діабетичної офтальмопатології)» (0113U006427), «Розробка нових патогенетично орієнтованих підходів до хірургічного і консервативного лікування хворих на міопію, кератити, катаракту, глаукому, діабетичну ретинопатію, вікову дегенерацію макули» (0119U003575). Автор є співвиконавцем даних науково-дослідних робіт.

### **Мета дослідження**

Підвищення ефективності діагностики і лікування ВМД, шляхом уточнення молекулярно-генетичних механізмів розвитку захворювання, врахування нетривіальних особливостей пластичних деформацій сітківки при розрахунку складної еволюції зростання фізіологічно небезпечних механічних напружень в об'ємі тканин навколо друз та набряку, розширення уявлення про особливості морфометричних змін хоріоретинального комплексу за даними ОКТ при різних формах ВМД.

### **Завдання дослідження**

1. Вивчити морфологічні та морфометричні особливості хоріоретинального комплексу у хворих з різними фенотипічними проявами вікової дегенерації макули за даними оптичної когерентної томографії.

2. Створити реологічну модель сітківки, яка буде відтворювати всі основні особливості сильно немонотонної та нелінійної еволюції механічних напружень, що експериментально спостерігається на всьому інтервалі деформацій. Послідовно врахувати вклад повільних пластичних ефектів у виникненні незворотного руйнування структури сітківки при прогресуванні ВМД.

3. Запропонувати спрощений метод оцінки розподілу механічних напружень в об'ємі сітківки на ґрунті ідей Бішопа-Джонсона-Хілла о формуванні гідростатичного стану стиснутої тканини в околі жорсткого індентора, який оточений об'ємом еластичної фази сітківки.

4. Спираючись на розроблені методи оцінки поточного розподілу механічних напружень в сітківці для даної геометрії ліпофусцинових депозитів, які візуалізуються на ОКТ зображеннях пацієнта отримати прогностичні значення часу розвитку фази нестримуваної пластичної течії сітківки у хворого.

5. Дослідити дуальний ефект впливу варіантів генів *CFH* (rs1061170) та *TGFBI* (rs1800469) на ризик розвитку різних форм ВМД.

6. Вивчити зміни товщини хоріоїдеї в залежності від генотипів гену *CFH* (rs1061170) та *TGFBI* (rs1800469) при різних формах ВМД.

### **Об'єкт дослідження**

Вікова макулярна дегенерація.

### **Предмет дослідження**

ОКТ-патерни сітківки та судиної оболонки при ВМД, вплив варіантів генів *CFH* (rs1061170) та *TGFBI* (rs1800469) на ризик розвитку різних форм ВМД, нетривіальна еволюція розвитку механічних напружень в сітківці

поблизу ліпофусцинових депозитів та її вплив на формування незворотних пластичних деформацій тканини при ВМД.

### **Методи дослідження**

Клінічні (офтальмологічні) – для оцінки зорових функцій та стану хоріоретинального комплексу, зокрема ОКТ-патернів, при різних формах вікової макулярної дегенерації, субфовеолярна товщина судинної оболонки; генетичні – для визначення ефектів впливу варіантів генів *CFH* (rs1061170) та *TGFBI* (rs1800469) на ризик розвитку різних форм ВМД, математичні – для створення фізико-математичної моделі сітківки і опису її незворотних перебудов при різних формах вікової макулярної дегенерації сітківки, статистичні – для визначення значущості виявлених відмінностей в групах порівняння.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Розширено наукові дані про зміни хоріоретинального комплексу при ВМД, а саме, встановлено, що пацієнти з різними фенотипічними проявами ВМД відрізняються за середніми показниками СФТХ за даними SS-ОКТ та розподіляються на 4 кластери, причому структура розподілу пацієнтів з СНМ I типу не відрізняється від здорових одновікових осіб, а при ВПЕС, СНМ II типу та ГА достовірно більше пацієнтів з середньою СФТХ не більше  $(188 \pm 3,5)$  мкм.

Запропонована реологічна модель, яка вперше відтворює основні особливості сильно немонотонного пластичного руйнування сітківки на всьому інтервалі деформації. Вперше отримано аналітичне співвідношення, яке дозволяє оцінити час  $t_d$  розвитку фізіологічно небезпечних механічних напружень в тканині сітківки хворого ВМД на послідовній серії ОКТ зображень очного дна.

Розширено уявлення про особливості перебігу різних форм ВМД при наявності варіантів генів *TGFBI* (C509T) та *CFH* (T1277C), а саме, визначено

генотипи досліджуваних варіантів генів з протективними властивостями й, навпаки, генотипи які асоційовані із підвищеним ризиком розвитку ВМД.

Вперше виявлено комбінований ефект впливу варіантів генів *TGFBI* (C509T) та *CFH* (T1277C) на виникнення і перебіг різних форм ВМД, що полягає у підвищенні ризику виникнення ГА при одночасній наявності алеля С генів *TGFBI* та *CFH*.

Вперше досліджено взаємозв'язок між морфометричними показниками хоріоретинального комплексу та варіантів генів *TGFBI* (C509T) та *CFH* (T1277C), а саме, наявність алеля 509С гена *TGFBI* у групі пацієнтів із ГА асоційована із меншою товщиною хоріоїдеї.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Запропоновано новий підхід до систематизації результатів морфометрії хоріоретинального комплексу за даними SS-ОКТ у пацієнтів з ВМД для визначення груп ризику розвитку СНМ II типу та ГА шляхом розподілу на кластери за показником СФТХ.

Розроблена реологічна модель сітківки дозволяє на підставі серії послідовних ОКТ-зображень очного дна пацієнта зробити обґрунтоване прогнозування перебігу ВМД, а саме визначити час  $t_d$ , за який у даного пацієнта розвинуться такі механічні напруження, що призведуть до незворотного руйнування структури сітківки, та на підставі отриманих даних призначити режим проведення анти-VEGF терапії.

Представлена фізико-математична модель дає досить добре відтворення всіх основних особливостей немонотонної еволюції механічних напружень в сітківці на всьому інтервалі деформації розтягування, що спостерігається в експерименті. Це дає можливість використовувати розвинуту модель для вирішення фундаментальних та прикладних задач, пов'язаних також з іншими захворюваннями, які супроводжуються деформаціями, та розривами тканини сітківки.



Отримані дані щодо молекулярно-генетичних механізмів патогенезу ВМД, а саме вплив варіантів генів *TGFBI* (C509T) та *CFH* (T1277C) на перебіг різних форм ВМД, дозволять формувати групи ризику розвитку ГА та визначати тактику патогенетично обґрунтованого лікування.

### **Впровадження в практику**

Результати роботи впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; в лікувальну роботу Центру мікрохірургії ока Одеського національного медичного університету; навчальну роботу кафедри клінічної медицини Волинського національного університету імені Лесі Українки МОН України.

### **Особистий внесок здобувача**

Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, разом з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи. Автором проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць і рисунків, здійснено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки, опубліковано й апробовано основні положення, написано й оформлено дисертаційну роботу. Генетичні дослідження проведені на базі Державного закладу Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України за консультативної допомоги Россохи З.І.

Математичні дослідження проведені за консультативною допомогою к.ф.-мат.н., доцента Шакуна К.С.

У наукових працях, опублікованих за темою дисертації у співавторстві, провідна роль у визначенні завдань дослідження й аналізі його результатів, з точки зору їх медичної значущості та можливості використання в клініці, належить автору роботи.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації доповідалися й обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання» – 2021 (Одеса, 2021) та World Ophthalmology Congress 2020 (virtual, 2020). Результати роботи стосовно моделювання зрушень в сітківці при ВМД доповідались на семінарах відділу біологічної фізики Інституту фізики складних систем Макса Планка (Дрезден, 2023) та онлайн-семінарі Відділу фізики м'якої матерії Інституту фізики матеріалів (Барселона, 2023).

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, з них 2 статті у наукових фахових виданнях України (в тому числі у журналі, включеному до наукометричної бази SCOPUS), 1 стаття у науковому виданні Великобританії, яке входить до наукометричних баз SCOPUS (Q1) та WoS, 2 тези доповідей у матеріалах конференцій.

### **Структура і обсяг дисертації**

Матеріали дисертації викладено українською мовою на 169 сторінках комп'ютерного тексту, з них 117 сторінок – основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел і додатку. Список літератури містить 205 джерел, з них 8 написано кирилицею, 197 – латиницею. Робота ілюстрована 32 рисунками та містить 15 таблиць.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) є прогресуючим дегенеративним захворюванням центрального відділу сітківки та основною причиною слабкості зору, незворотної втрати зору та інвалідизації у пацієнтів віком понад 50 років у економічно розвинених країнах [19; 59; 68; 87; 166].

Частота ВМД росте паралельно зі збільшенням віку хворих. Останні дослідження фіксують збільшення випадків ВМД, що вдвічі перевищують попередні дані. У 2019 р. у США, за оцінками, 18 мільйонів осіб у віці 40 років і старші мали ранню стадію ВМД, а 1,49 мільйона осіб – пізню стадію ВМД [142]. Згідно нещодавно опублікованим аналітичним даним, у Євросоюзі близько 67 мільйонів осіб страждає від вікової дегенерації макули (ВДМ), до 2050 року очікується збільшення їх числа на 15 % [141]. Ступінь важкості процесу та втрати центрального зору залежить від форми ВМД і вираженості дистрофічного процесу в центральній ямці сітківки. Встановлено, що парне око уражається не пізніше ніж через 5 років після захворювання першого.

Враховуючи наявність такої медико-соціальної проблеми, як старіння населення, за даними ВОЗ, до 2050 р. загальна кількість людей віком від 60 років у світі збільшиться втричі. Відповідно, можна очікувати збільшення кількості пацієнтів із захворюваннями, що притаманні літньому віку, у т.ч. ВМД [86]. Такі ж тенденції, щодо поширеності ВМД спостерігаються і в Україні, тому детальне вивчення патогенезу змін сенсорної сітківки є

актуальним та вкрай необхідним для оптимізації моніторингу та лікування пацієнтів з даною патологією макули.

### **1.1. Етіологія та патогенез вікової макулярної дегенерації**

Вітчизняні та закордонні офтальмологи розглядають ВМД як мультифакторне захворювання, основними факторами ризику якого є: вік (1,75 млн осіб старше 40 років з пізніми стадіями ВМД), генетична схильність (аутосомно-домінантний тип успадкування), куріння (в 4 рази збільшує ризик розвитку ВМД), атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння (збільшення індексу маси тіла – збільшення ризику прогресування ВМД), вплив сонячного світла, порушення раціону харчування [21; 189].

Однак, варто зазначити, що ряд змін у макулярній ділянці відноситься до процесів «нормального старіння»: накопичення продуктів обміну в клітинах пігментного епітелію сітківки (ПЕС) [164], потовщення мембрани Бруха (МБ), атеросклеротичні зміни судин хоріоїдеї. Внаслідок ослаблення адаптації організму до змін свого функціонування та умов навколишнього середовища у вигляді порушення механізмів регенерації та репарації, прискорюється старіння на клітинному рівні [35; 42].

Виникають спонтанні мутації в ядерній та мітохондріальній ДНК, що призводять до мітохондріальної дисфункції, зміни гомеостазу клітинного білка, ендокринного гомеостазу, модифікації клітинної сигналізації, накопичення ліпофусцину та меланосом [109], порушення процесу фагоцитозу (аутофагії), спрямованого на знищення старих пошкоджених фрагментів фоторецепторів [52].

Патофізіологія розвитку ВМД складна і, незважаючи на величезну кількість досліджень, що базуються на високотехнологічному забезпеченні, не до кінця вивчена [21].

Виділяють дві форми даного захворювання: суху (або атрофічну) та вологу (або неоваскулярну) [47]. ВМД починається як суха форма, близько 85 % пацієнтів з ВМД страждають на суху форму захворювання [85]. Волога форма ВМД розвивається у 15 % пацієнтів. Незважаючи на більш низьку частоту виникнення вологої форми ВМД, 80–90 % випадків значної втрати зору спричинені саме цією патологією [53].

При ВМД первинний патологічний процес локалізується на рівні хоріокапілярного шару хоріоїдеї, мембрани Бруха та ретинального пігментного епітелію. Важливу роль запуску механізмів вологої форми ВМД грає фізіологічне зменшення щільності та кількості клітин пігментного епітелію та мембрани Бруха [22; 89].

У мембрані Бруха збільшується скупчення ліпідних відкладень та білкових агрегатів, а в хоріокапілярному шарі зменшується щільність судин, знижується хоріоїдальний кровотік та перфузія, що сприяє гіпоксії тканин [1; 63; 144].

Уповільнюється надходження кисню та білків сироватки крові до пігментного епітелію та сітківки [18]. У відповідь на гіпоксію, підвищується вироблення проангіогенних факторів, включаючи плацентарний, тромбоцитарний, фібробластний (FGF) і трансформуючі фактори росту, фактор некрозу пухлини, еотаксин і, перш за все, фактор росту ендотелію судин (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) [80; 192; 196]. VEGF стимулює розмноження та міграцію ендотеліальних клітин у зону гіпоксії. [204]. Надалі активуються матриксні металопротеїнази, що призводить до послаблення міжклітинних контактів, підвищення проникності судин. Ендотеліальні клітини починають активно проліферувати, формуючи каналоподібні структури, які згодом перетворюються на неповноцінні кровоносні судини [195]. Новоутворені судини проростають, перфорує мембрану Бруха під пігментний епітелій, а згодом і нейроепітелій сітківки. Стінка новоутворених судин схильна пошкодженню за своєю структурою,

внаслідок чого з'являються мікрогеморагії та набряк. Надалі формується субритинальна неоваскулярна мембрана (СНМ), яка все більше відшаровує ПЕС та нейроепітелій (НЕ) сітківки, що призводить до загибелі фоторецепторів та, відповідно, до зниження зору [105]. Результати досліджень свідчать і про участь імунних факторів у патогенезі захворювання [10; 102; 185].

Відзначається підвищення рівня наступних цитокінів: епітеліальний фактор росту (EGF), фактор росту гепатоцитів (HGF), інтерцелюлярна молекула адгезії-1 (ICAM1), ІЛ 12p40, 1a2, 3, 6, 8, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-, MMP-9 та інгібітор активації плазміногену 1 (PAI1), TGF . Прозапальні цитокіни при ВМД індукують експресію VEGF, що секретується клітинами ПЕС. VEGF зв'язується з клітинами ендотелію хоріокапілярів, запускає каскад, який призводить до синтезу білків, що контролюють клітинну проліферацію, що призводить до розвитку СНМ [93]. Ангіогенез контролюється тісно взаємодіючими ангіогенними та ангіостатичними факторами, і їх баланс зрештою визначає коли і де «ангіогенний вмикач» запускає ангіогенез [152]. Протягом останніх років були ідентифіковані численні індуктори ангіогенезу, у тому числі сімейство VEGF, ангіопетини, що трансформують фактори росту (TGF), епідермальний фактор росту (EGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інсуліноподібний фактор росту (IGF), судинний ендотеліально-кадгериновий (VE-кадгерин), інтерлейкіни та члени сімейства фактора росту фібробластів (FGF). Однак, саме VEGF відіграє ключову роль в ангіогенезі [62], здійснюючи диференціювання ангіобластів та, таким чином, сприяє розвитку як патологічного, так і фізіологічного ангіогенезу та васкулогенезу [76; 77].

Сучасним напрямом у вивченні патогенезу ВМД є визначення впливу ряду генетичних факторів, що беруть участь у регуляції імунної відповіді на судинне запалення в сітківці та хоріоїдеї.

Дослідження одноклітинного секвенування сітківки та хоріоїдеї показали, що більшість генів асоційованих з ВМД експресуються в клітинах пігментного епітелію сітківки, глії та хоріоїдеї. Визначено основні предиктори, асоційовані з ВМД- CFH , HTRA1, C3, CFB та CFI [175] пацієнтів.

До успішної ідентифікації генетичних детермінант численні епідеміологічні дослідження чинників розвитку ВМД постійно виявляли, що певні демографічні групи є більш схильними до розвитку даного захворювання. Зокрема, відомо, що до групи підвищеного ризику розвитку ВМД входять жінки, люди похилого віку, курці та особи європейського походження [82]. Бурхливий розвиток молекулярно-генетичних методів також вніс свою частку у розуміння процесів патогенезу ВМД та формування груп підвищеного ризику. Зокрема, неймовірним успіхом дослідження повногеномних асоціацій – GWAS (англ. genome-wide association studies – на сьогодні вважають відкриття варіанту T1277C гена CFH при ВМД [126]. При цьому слід зазначити, що даний результат був виявлений одночасно із використанням GWAS та цільових позиційних підходів до генів-кандидатів. Недоліком багатьох проведених досліджень, в тому числі повногеномних, є те, що вони вивчають роль варіантів генів при ризику розвитку захворювання «ізолювано» – без вивчення взаємодії між досліджуваними варіантами генів.

Як було зазначено вище – існують расові відмінності у поширеності ВМД, що дослідники пояснюють наявністю генетичних відмінностей між різними расами [162]. Це вказує на те, що визначення вкладу генетичних факторів ризику для кожної окремої популяції/етносу потребує проведення окремих досліджень. В Україні проводилися лише поодинокі дослідження з цієї тематики, які не дозволяють сформувати повноту картини про поширеність певних варіантів генів та їх вклад у розвиток ВМД саме для населення нашої країни.

Виходячи із наявних нині даних – генетична детермінанта відіграє важливу роль при розвитку ВМД, впливає на клінічну картину розвитку

даного захворювання та визначає відповідну реакцію на лікування. Тому генетичні дослідження при ВМД є надзвичайно актуальними, адже вони дозволяють розширити розуміння патофізіологічних механізмів даного захворювання та стимулюють розвиток нових методів лікування, зокрема, генної терапії [25; 155].

В даному дослідженні ми вирішили зосередити увагу на двох молекулярно-генетичних маркерах – варіантах С509Т гена *TGFB1* та Т1277С гена *CFH* – оцінити їх внесок у ризик розвитку різних форм ВМД у пацієнтів з України та проаналізувати їх міжгенну взаємодію при розвитку даного захворювання.

Трансформуючий фактор росту- $\beta$  ( $TGF-\beta$ ) – це цитокін системної дії з плеїотропними функціями в кровотворенні, ангиогенезі, клітинній проліферації, диференціації, міграції та апоптозі [88]. Доведено, що  $TGF-\beta$  модулює клітинну проліферацію, диференціювання, ремоделювання позаклітинного матриксу, клітинну міграцію, кальцифікацію та імунну відповідь, бере участь у всіх основних етапах реконструкції та відновленні тканин [138]. Завдяки чому  $TGF-\beta$  відіграє важливу фізіологічну роль у регуляції ембріонального розвитку, контролі імунітету та підтримці епітеліального гомеостазу тощо [190]. Враховуючи його багатогранний вплив на різні тканини, дерегуляція сигнальних каскадів  $TGF-\beta$  може призвести до безлічі дефектів розвитку та/або захворювань.

Геном ссавців містить три споріднені ізоформи білків  $TGF-\beta$ , відомих як  $TGF-\beta 1$ ,  $TGF-\beta 2$  і  $TGF-\beta 3$ . Серед даного сімейства  $TGF-\beta$  найбільша частка припадає на  $TGF-\beta 1$  (трансформаційний фактор росту бета 1), який є найактивнішим членом даного сімейства та синтезується практично всіма типами клітин.

Ген *TGFB1* (OMIM\*190180), що кодує  $TGF-\beta 1$ , локалізований на довгому плечі хромосоми 19q13.2. Варіант С509Т (або -509 С>Т, або с.-1347Т>С, rs1800469) промоторної ділянки гена *TGFB1* є добре вивченим та



найбільш поширеним. Частота алеля 509С серед європейського населення, за даними проєкту «1000 Genomes», становить 0,69 [193]. Визначено, що наявність варіанта С509Т гена *TGFB1* пов'язана із майже подвійною різницею рівнів TGF- $\beta$ 1 у плазмі крові (при 509ТТ – рівень TGF- $\beta$ 1 вищий), однак залучений молекулярний механізм залишається невідомим [81]. Показано асоціацію даного варіанту із ризиком розвитку таких патологій ока як глаукома, міопія [179; 180; 181]. Даних щодо дослідження варіанта С509Т гена *TGFB1* у пацієнтів із ВМД не знайдено.

Фактор комплементу Н (complement factor Н, *CFH*) є центральним регулятором системи комплементу – важливої частини вродженої імунної системи, яка бере участь у захисті організму від інфекцій, позбавленні від клітинного сміття та апоптичних клітин [139] запальних процесів і модуляції адаптивних імунних реакцій, процесингу імунного комплексу та запрограмованій смерті клітин [33; 72; 136; 177].

*CFH* конститутивно синтезується в печінці та в різних тканинах ока (сітківці, склері, тканинах зорового нерва тощо) [118].

Ген *CFH* (OMIM\*134370), що кодує однойменний глікопротеїн, локалізований на довгому плечі хромосоми 1 (1q31.3). Серед варіантів гена *CFH* найбільш поширеним та значущим є варіант Т1277С (або Y402H, с.1204С>Т, rs1061170). Частота алеля 1277Т серед європейського населення, за даними проєкту «1000 Genomes», становить 0,64 [194]. Наявність даного варіанту призводить до зниження рівнів *CFH*, це викликає гіперактивацію альтернативного шляху комплементу, що, в свою чергу, призводить до пошкодження клітин, включаючи клітини сітківки ока [84]. Зокрема, результати попередніх досліджень демонструють, що наявність алеля 1277С помітно знижує здатність *CFH* зв'язувати С-реактивний білок та епітопи малоненового діальдегіду і його похідних, що присутні у сітківці ока [9; 202]. Показано, що у пацієнтів із генотипом 1277СС визначено вищі рівні IL-18, TNF- $\alpha$  і С5 в мембрані Бруха та хоріоїдеї [46].

Результати чисельних мета-аналізів вказують на те, що існує асоціація між варіантом T1277C гена *CFH* та ризиком розвитку ВМД, проте сила даної асоціації відрізняється для різних форм даного захворювання та різних етнічних груп [32; 122]. Ці дані ще раз підтверджують необхідність проведення різнопланових генетичних досліджень щодо ризику розвитку ВМД у різних популяціях/етносах, зокрема, для України.

Детальніше вивчення патоморфологічних механізмів, що лежать в основі захворювання, дозволить розробляти оптимальні діагностичні та терапевтичні алгоритми для досягнення більш високої якості життя пацієнтів.

## **1.2. Класифікація вікової макулярної дегенерації**

Згідно даних літератури, існуючі класифікації ВМД недостатньо відображають патогенетичні механізми розвитку захворювання і, відповідно, немає можливості розробити патогенетично обґрунтовані лікувальні заходи та визначити ступінь їх ефективності, прогнозувати подальший перебіг захворювання [11; 96; 197]. Однією із перших запропонованих класифікацій ВМД була класифікація D. Gass, заснована на даних флюоресцентної ангиографії (ФАГ) (1967). У ній виділено 2 основні форми (предисциформна та дисциформна), які, у свою чергу, поділяються на 4 стадії розвитку. Наступною було запропоновано класифікацію Л.А. Кацнельсона (1973). У ній виділялися неексудативна та ексудативна форми ВМД, а також завершальна рубцева форма. Однак, дана класифікація відображала різні клінічні прояви даного захворювання, без взаємозв'язку зі стадійністю та сучасним поглядом на патогенез.

Зручна у використанні класифікація, запропонована у дослідженні AREDS із виділенням 4 стадій [17]:

1. Відсутність ВМД: менше п'яти маленьких (до 63 мкм) друз.

2. Рання стадія ВМД: множинні дрібні друзи або кілька друз середньої величини (63-124 мкм).
3. Проміжна стадія ВМД: безліч друз середнього розміру, одна (і більше) велика (більше 125 мкм) друза або географічна атрофія, що не торкається центру макули.
4. Пізня стадія ВМД: географічна атрофія ПЕ макули та хоріокапілярного шару в області центральної ямки сітківки або неоваскулярна форма ВМД.

У 2010 р. Н.В. Пасічникова із співавторами запропонувала класифікацію ВМД, що відображає патоморфологічні зміни макулярної області на різних стадіях захворювання з метою вибору оптимальної тактики ведення пацієнта[5].

А. Вікова макулопатія.

Б. Вікова макулярна дегенерація:

1. Суха форма.

2. Транссудативне відшарування пігментного епітелію сітківки

-відрив пігментного епітелію сітківки

3. Ексудативна форма:

- а) прихована СНМ (з порушенням або без порушення кровообігу в судинній оболонці);

- б) класична СНМ (з порушенням або без порушення кровообігу в судинній оболонці):

- субфовеальна;

- юкстафовеальна;

- екстрафовеальна;

- в) поліпоїдна хоріоїдальна васкулопатія;

- г) хоріоретинальна судинна проліферація (хоріоретинальні шунти).

4. Субретинальний фіброз:

- а) ятрогенний;

- б) природний.

Відмінними рисами даної класифікації є:

1. Виділення транссудативного відшарування ПЕС на окремий підвид, оскільки при даному стані ефективним є лише застосування пролонгованих кортикостероїдів.
2. Окрема згадка відриву пігментного епітелію сітківки, оскільки при такому стані будь-які втручання не мають лікувальної ефективності.
3. Виділення класичних та прихованих СНМ як критеріїв вибору лікувальної методики.
4. Виділення наявності порушення кровообігу в судинній оболонці, як критерію вибору підготовчого медикаментозного протиішемічного лікування.
5. Розподіл класичних СНМ на екстра-, юкста- та субфовеальні як критеріїв вибору лікувальної методики.
6. Виділення поліпoidної хоріоїдальної васкулопатії та хоріоретинальної судинної проліферації доцільно, як спочатку потребують комбінованої терапії.
7. Виділення субретинального фіброзу з розподілом на ятрогенний і природний.

Таким чином, перевагою цієї класифікації є врахування клінічних проявів ВМД, що дозволяє визначити об'єм надання медичної допомоги. Натомість актуальним залишається питання визначення можливого переходу від однієї до іншої стадії захворювання, що може потребувати оперативного реагування та зміни обсягу та тактики лікування. Одним з шляхів реалізації даного завдання можна вважати використання методів математичного опису патологічних процесів, зокрема, структурних перебудов шарів сітківки, що може наблизити нас до розуміння взаємозв'язку структурних та функціональних проявів ВМД.

### 1.3. Сучасні методи діагностики ВМД

ВМД характеризується безсимптомним, для пацієнта непомітним, початком процесу. Для встановлення діагнозу використовуються такі методи досліджень: візометрія, офтальмоскопія, аутофлюоресценція, флюоресцентна ангиографія, оптична когерентна томографія та ОКТ-ангиографія, індоціанінова ангиографія, довгохвильова фундусграфія.

Клінічно початок захворювання проявляється у вигляді зміни в структурі ПЕС та появою друз, що являють собою скупчення продуктів метаболізму фоторецепторів між ПЕМ та мембраною Бруха.

На сьогодні, ОКТ розглядають як найперспективніший метод раннього виявлення ВМД, враховуючи його неінвазивність, безпеку, повторюванність, архівацію результатів і можливість використання в скринінгових дослідженнях [66; 135]. Біомаркерами ВМД є: друзи (тверді, м'які, ретикулярні), інтратетинальні кісти, накопичення субретинальної рідини з відшаруванням нейроепітелію, відшарування пігментного епітелію макули (ПЕМ), субретинальний гіперрефлексивний матеріал, атрофія ПЕС.

Залежно від типу друз можна прогнозувати перебіг захворювання. Тверді друзи у кількості понад 8 є сприятливим чинником появи м'яких друз. Виникнення м'яких друз пов'язане з дифузними порушеннями функції сітківки та свідчить про підвищення ризику розвитку неоваскуляризації [4]. Кутикулярні друзи, розташовані між ПЕМ та мембраною Бруха, є фактором ризику прогресування до пізньої стадії ВМД (ГА або рідко - неоваскулярної ВМД) [17]. Наявність ретикулярних псевдодруз асоціюється з розвитком ГА та неоваскуляризації 3-го типу [178]. Великі колоїдні друзи не пов'язані з підвищеним ризиком хоріоїдальної неоваскуляризації та значною втратою гостроти зору [45].

Функція ОКТ-ангиографії доповнює ОКТ, дозволяючи виявляти різні типи неоваскуляризації при ексудативній формі ВМД: як при класичній

хоріоїдальній неоваскуляризації з локалізацією неоваскулярної мембрани над ПЕМ, так і при прихованій мембрані, розташованій під ПЕМ. За допомогою цього методу з'явилася можливість діагностувати атипові форми ВМД, такі як поліпoidна хоріоїдальна васкулопатія (ПХВ) та ретинальна ангіоматозна проліферація (РАП). Цей метод не є «золотим стандартом», але дає змогу деталізувати діагноз у осіб, яким протипоказано проведення ФАГ.

Довгохвильова фундусграфія також є неінвазивним методом дослідження, в основі роботи якого є застосування енергії інфрачервоного спектрального діапазону з метою визначення меж СНМ в умовах зниженої візуалізації (за наявності гіперпігментації чи субретинального крововиливу на очному дні) [7].

Метод мультифокальної ЕРГ (МЕРГ) дозволяє отримати тривимірну карту світлочутливості центральної ділянки сітківки та виявляти невеликі за площею ділянки ураження в цій зоні. Електроретинографія стала необхідним методом в оцінці функціонального стану різних нейронів сітківки. У функціональній діагностиці практикується комплексне застосування стандартних видів електроретинографії (скотопічна, фотопічна, максимальна, ритмічна ЕРГ, осциляторні потенціали). Для оцінки функції макулярної області може бути використана макулярна (локальна) ЕРГ, яка, як і зарубіжні аналоги фокальної ЕРГ [19; 38; 116; 132; 157] реєструє біоелектричну активність макулярної області сітківки, проте не дає уявлення про топографію біоелектричної активності.

Флюоресцентна ангіографія (ФАГ) являє собою діагностичну методику, що є «золотим стандартом» для раннього виявлення субретинальної неоваскуляризації (СНМ) протягом останніх 40 років [37;184]. Шляхом внутрішньовенного введення розчину флюоресцеїну натрію з'являється можливість оцінити кровообіг сітківки та судинної оболонки в цілому. Крім того, метод дозволяє детально оцінити розміри, локалізацію, положення та тип (прихований або класичний) СНМ з подальшою фото-або відеореєстрацією

[112]. Незважаючи на задовільну переносимість, ФАГ є інвазивним методом, який потенційно може призвести до виникнення побічних реакцій, зокрема алергічних реакцій. Тому слід уникати проведення ангиографії за відсутності показань до неї. Сучасний вибір тактики лікування та прийняття рішень про втручання ґрунтуються на використанні саме цього методу, що є «золотим стандартом» для класифікації СНМ, відповідно до дослідження з лазеркоагуляції макули (Macular Photocoagulation Study). Відсутністю показань до проведення ФАГ є стан, коли діагноз може бути поставлений і без неї, або якщо процедура не спричинить змін у тактиці лікування.

Застосування динамічної індоціанін-зеленої ангиографії (ІАГ) передбачає оцінку стану глибоко розташованих судин хоріоїдного шару, різні компоненти патологічних судин, включаючи хоріоїдальні артеріоли, що живлять, венули, капілярні мережі. Має важливе значення для визначення різновидів неоваскулярної форми ВМД [97; 98].

Застосування ФАГ та ІАГ є обґрунтованим та обов'язковим у таких ситуаціях: ознаки активності неоваскулярної мембрани не виражені, сумнівні; відсутня позитивна відповідь на застосування антиангіогенної терапії; є підозра на ПХВ. Слід зазначити, що зараз в Україні існують певні обмеження щодо використання ФАГ та ІАГ в клінічній повсякденній практиці, тому метод ОКТ з функцією ангиографії вважається єдиним доступним для вивчення динамічного кровотоку в ретинальних та хоріоїдальних судинах.

Також для прогнозування та виявлення ранніх стадій ВМД можна віднести визначення оптичної щільності макулярного пігменту (ОПМП), аутофлюоресценцію (АФ) та електроокулографію (ЕОГ).

Метод вимірювання ОПМП оснований на порівнянні показників індивідуальної чутливості до короткої довжини хвилі світла в макулярній ділянці і в периферійних відділах сітківки [92]. Чутливість вимірюється співвідношенням короткої та довгої світлових хвиль, тому що остання не поглинається МП. Такий метод має назву гетерохроматичної флікер-

фотометрії. Метод є досить суб'єктивним і залежить від інтелектуальних здібностей та психофізіологічних особливостей досліджуваного.

Аутофлюоресценція (АФ) – високоінформативний неінвазивний метод візуалізації нормальних та патологічно змінених структур очного дна, який ґрунтується на властивостях ліпофусцину випромінювати світло [199]. Інтенсивність АФ залежить від кількості та розподіла ліпофусцину в шарі ПЕМ [197]. Останні зарубіжні дослідження дозволяють розглядати метод як перспективу для скринінгового моніторингу ВМД.

ЕОГ – це електрофізіологічний спосіб дослідження, з допомогою якого можна оцінити функцію зовнішніх шарів сітківки і ПЕС. В основу дослідження покладено фіксацію змін іонної проникності через базальну мембрану ПЕС. ЕОГ фіксує зміни при мінімальних проявах ушкоджень ПЕС та фоторецепторного шару сітківки.

Таким чином, діагностика ВМД повинна базуватись на мультимодальному підході візуалізації макули, морфометричному та морфологічному аналізі хоріоретинального комплексу та детальному аналізі функціонального стану фоторецепторного апарату центральної ділянки сітківки. Це вкрай важливо для оцінки прогресування захворювання та оцінки ефективності проведеного лікування.

#### **1.4. Сучасні методи лікування вікової макулярної дегенерації**

В даний час лікування ВМД в більшості випадків є спробою стабілізації та компенсації процесу [191]. Воно може бути медикаментозним, або з використанням хірургічних підходів (фотодинамічна терапія, лазерна коагуляція сітківки). Основна мета лікування неоваскулярної ВМД спрямована на боротьбу з СНМ [69]. При ВМП та «сухій» формі ВМД рекомендовано усунення факторів ризику (відмова від куріння, зниження



індексу маси тіла, компенсація стану хронічних захворювань тощо) [65; 85; 191].

Масштабні рандомізовані клінічні дослідження (AREDS 1 та AREDS 2), проведені для оцінки впливу антиоксидантних комплексів (цинк-80 мг, оксид міді -5 мг, вітамін С-500 мг, вітамін Е-400 мг,  $\beta$ -каротин-15 мг) на профілактику та прогресування ВМД, довели, що додатковий прийом зеаксантину та лютеїну має на сітківку протекторний вплив. А в дослідженні AREDS2 крім впливу харчових каротиноїдів оцінювалися також ефекти омега-3 жирних кислот [11]. Зниження частоти застосування лазерної коагуляції сітківки та субретинальних неоваскулярних мембран, переважно криптоновим лазером, обумовлено високим ризиком втрати центрального зору та можливістю стимуляції СНМ [36;140].

Застосування фотодинамічної терапії (ФДТ) є перспективним напрямом у лікуванні: проводиться внутрішньовенне введення препарату вертепорфіну (візудин) з наступним низькоінтенсивним опроміненням сітківки діодним лазером, у новостворених ретинальних судинах звільняється синглетний кисень і виникає їх руйнування. ФДТ виконується кожні 3 місяці протягом 1–2 років, уповільнює поширення СНМ у 7–17 % випадків [95]. В результаті знижується ризик втрати зору, але не покращується гострота зору. Підвищення результату лікування можна отримати при поєднанні ФДТ із введенням кортикостероїдів у склоподібне тіло.

Хірургічне видалення неоваскулярної мембрани та транслокація макули мають обмежені показання та ефективність у невеликій кількості випадків. Дана методика лікування спрямована або на поліпшення кровопостачання заднього сегмента ока (реваскуляризація, вазореконструкція при неексудативній формі), або видалення субретинальних неоваскулярних мембран. Основна мета макулопластики – відновлення комплексу фоторецепторів/ПЕМ/МБ/хоріокапілярів. Для цього використовується трансплантат із периферичних ділянок сітківки. В останні роки з'явилися

публікації про вдалі результати подібних операцій з транслокації макули, проте такі втручання пов'язані з високим ризиком пошкодження сітківки та втрати зору [117].

У патогенезі неоваскулярної ВМД активний вплив мають фактори росту, включаючи VEGF [77; 172]. З 2004 року ефективність лікування ВМД підвищилася через появу антиангіогенних препаратів [91; 148].

На відміну від інших методів лікування, за допомогою анти-VEGF терапії з'явилася можливість отримати не тільки анатомічний, а й функціональний результат [144]. VEGF виділяється у великій кількості активованими макрофагами та мікрогліальними клітинами у відповідь на гіпоксію пов'язану з ішемічним ураженням.

На сьогоднішній день ефективним та патогенетично обґрунтованим методом лікування «вологої» ВМД є анти-VEGF-терапія, яка спрямована на пригнічення неоангіогенезу [54].

VEGF грає основну роль в васкулогенезі [27]. Білки VEGF є частиною системи, що відповідає за відновлення подачі кисню до тканин у ситуації, коли циркуляція крові недостатня. До сімейства VEGF входять: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F і плацентарний фактор росту (placental growth factor - PlGF). Всі члени сімейства стимулюють клітинну відповідь, зв'язуючись з рецепторами з тирозинкіназною активністю на поверхні клітини. У 1992 році вперше були описані два рецептори для VEGF-A: VEGFR-1 (Flt1) і VEGFR-2 (KDR - Flk1). Пізніше був описаний VEGFR-3 (FLT4), рецептор, здатний зв'язуватися з VEGF-C і VEGF-D і активізувати лімфоангіогенез. Саме рецептор VEGFR-2 виступає посередником майже у всіх реакціях клітини на VEGF. Активація VEGFR1 призводить до зміни судинної проникності, міграції моноцитів, стимуляції гематопоезу та розвитку ендотеліальних клітин. VEGFR-1 взаємодіє не тільки з VEGF-A, але й з іншими факторами цього сімейства – VEGF-B та PlGF, які можуть конкурувати з VEGF-A лише за зв'язування з VEGFR-1. Таке конкурентне пригнічення рецептора VEGFR-1

може призводити до збільшення кількості молекул VEGF-A, здатних зв'язуватися з VEGFR-2. Дані Park J.E. підтверджують, що PlGF, зв'язуючись з VEGFR-1, здатний посилювати дію VEGF-A і стимулювати ангиогенез, формуючи комплекс між VEGFR-1 і -2. З двох VEGFR, VEGFR-2 є головним медіатором VEGF-A у проліферації клітин, ангиогенезі та судинної проникності. Таким чином, неодноразово підкреслювалося, що VEGF-A є ключовим регулятором ангиогенезу та взаємодія з VEGFR-2, за допомогою складних біохімічних реакцій стимулює проліферацію та міграцію ендотеліоцитів, які є невід'ємним компонентом ангиогенезу. Важливо відзначити, що хронічна підвищена судинна проникність, пов'язана з розвитком СНМ, насамперед відображає зростання патологічних та незрілих судин, позбавлених періцитів, що мають витончений ендотелій та розвиток мікроаневризм, які часто призводять до появи геморагій.

В даний час широко застосовуються такі інгібітори ангиогенезу (анти-VEGF): ранібізумаб («Луцентіс»), що містить фрагменти моноклональних гуманізованих антитіл до VEGF-A, що походить від загального з бевацизумабом материнського антитіла. Препарат дозволений Food and Drug Administration (FDA) для застосування в офтальмології при нВМД, макулярному набряку при ОЦВС та діабетичному макулярному набряку (ДМО) (Novartis Pharma AG. 2013 Lucentis® Prescribing Information). Впливає на всі ізоформи VEGF-A і запобігає взаємодії з його рецепторами VEGFR-1 та VEGFR-2. Афліберцепт («Айлія») – рекомбінантний гібридний білок, що складається з фрагментів позаклітинних доменів людських рецепторів VEGFR-1 та VEGFR-2, з'єднаних з Fc-фрагментом IgG1. Афліберцепт діє як «рецептор-пастка», що зв'язує всі вільні ізоформи VEGF-A, VEGF-B і PlGF з більш високою афінністю, ніж їх природні рецептори, а отже, може інгібувати зв'язування та активацію цих родинних VEGF-рецепторів. При проведенні двох рандомізованих досліджень MARINA та ANCHOR [146; 147] були отримані дані, що свідчать про те, що інтравітреальне введення ранібізумабу

раз на місяць призводить до значного поліпшення зору у пацієнтів з нВМД. Для оцінки ефективності щомісячного введення ранібізумабу в дозі 0,5 мг або 0,3 мг протягом 3 місяців та подальшим його введенням раз на три місяці у пацієнтів з нВМД було проведено 2-річне багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження із застосуванням плацебо у контрольній групі (PIER). До кінця другого року цього дослідження пацієнтів групи плацебо було переведено до групи введення 0,5 мг ранібізумабу раз на три місяці. У подальшому пацієнтів стали оцінювати щомісяця, і всі пацієнти, рандомізовані до групи лікування ранібізумабом у дозі 0,3 мг, були переведені до групи, яка отримувала 0,5 мг. На першому році дослідження відзначалося покращення гостроти зору в період щомісячного застосування препарату, але надалі при введенні ін'єкцій один раз на 3 місяці – зорові функції погіршувалися. До кінця 2-го року дослідження гострота зору знизилася у всіх групах, але це зниження було менш вираженим, ніж у групі із введенням ранібізумабу 0,5 мг раз на три місяці.

Ефективність застосування афліберцепту оцінювалися у дослідженнях VIEW1 та VIEW2 [148], що є подвійними сліпими рандомізованими дослідженнями, в яких порівнювалися різні дози та інтервали між введеннями ранібізумабу. У дослідженнях VIEW1 і VIEW2 було доведено, що введення афліберцепту раз на два місяці еквівалентно введенню ранібізумабу раз на місяць [158], а також були отримані дані, що свідчать, що частота побічних ефектів склала менше 1 на 1000 ін'єкцій, як у групі з ранібізумабом так і афліберцептом. Перевага афліберцепту перед ранібізумабом полягає в тому, що для досягнення ефекту терапії необхідно менше інтравітреальних ін'єкцій. Отримані дані сприяли розробці нових схем лікування, що дозволили досягти терапевтичного ефекту, знизити ризик можливих постін'єкційних ускладнень та вартість лікування. Спосіб зниження кількості ін'єкцій став фіксованим режимом введення афліберцепту з інтервалом в 2 міс. після 3-х завантажувальних ін'єкцій. На даний момент широко використовується режим

«лікувати та збільшувати інтервал» (T&E). Застосування проактивних режимів дозування, у тому числі T&E, спрямоване на попередження повернення активності патологічного процесу та сприяє значному підвищенню функціональних показників, а також дозволяє підтримувати досягнуті результати лікування при зменшенні кількості необхідних ін'єкцій. В результаті дослідження ALTAIR, в якому вивчалось застосування афліберцепту в режимі T&E, цей препарат є оптимальним для використання в режимі «лікувати та збільшувати інтервал» починаючи з 1-го року терапії. Бролуцизумаб («Vsiqq», Novartis Overseas Investments AG)- ще один сучасний антинеоваскуляризаційний засіб, який являє собою одноланцюговий Fv-(scFv)-фрагмент гуманізованого моноклонального антитіла з молекулярною масою ~26 кДа. Внаслідок такої низької молекулярної маси, з'явилася можливість інтравітреального введення 6 мг бролуцизумабу, що відповідає 22 дозам ранібізумабу або 12 дозам афліберцепту, що сприяє більш тривалому антиангіогенному ефекту, збільшенню інтервалів між ін'єкціями, і як наслідок – зменшенню навантаження на систему охорони здоров'я та підвищенню доступності анти-VEGF терапії для пацієнтів. Дослідження III фази HAWK та HARRIER, в яких взяли участь 1817 пацієнтів, встановили, що бролуцизумаб можна призначати кожні 3 місяці в умовах збереження контролю над перебігом захворювання [43].

Ускладнення анти-VEGF терапії можна розділити на локальні та системні. Системні ускладнення найчастіше виражаються у вигляді серцево-ниркової недостатності [28].

Локальні ускладнення виявляються у вигляді виникнення ендoftальміту, травматичної катаракти, відшарування сітківки, підвищення внутріочного тиску (ВОТ) та субретинальних крововиливів та крововиливів у склоподібне тіло [73]. Ендoftальміт є одним із тяжких ускладнень. Частота інфікування в межах від 0,019 до 1,6 % [123]. Регматогенні відшарування після анти-VEGF препаратів зустрічаються приблизно з частотою 0-0,67 % [96].

Підвищення ВОР після анти-VEGF терапії – часто присутній побічний мінливий ефект, що вимагає ретельної підготовки пацієнта до інтравітреальної ін'єкції, особливої уваги заслуговують пацієнти з глаукомою, які отримують анти-VEGF терапію.

Необхідно ще раз відзначити, що ендотеліоцити відіграють важливу роль у неоангіогенезі. Отримані дані про те, що мутації ендотеліоцитів можуть призводити до змін конфігурації рецепторів та погіршувати їхню експресію, призводячи до зниження сприйнятливості до анти-VEGF препаратів [14]. Не виключено те, що терапія анти-VEGF може викликати апоптоз ендотеліоцитів, що призводить до утворення порожніх судинних трубок, що формуються з перицитів і базальної судинної мембрани [64].

Такі судини, що запусіли, служать каналами для проліферації нових ендотеліальних клітин, що може бути однією з причин прогресії СНМ.

Враховуючи те, що неоваскулярная ВМД є хронічним запальним процесом, постійне пошкодження судин СНМ може призводити до постійної патологічної судинної проникності та ексудації, що може виявлятися в негативній відповіді на анти-VEGF терапію. Запальна реакція може призводити до стимуляції фіброзування СНМ [128; 173], що послужить бар'єром для резорбції та знизить чутливість до анти-VEGF препаратів [66]

Виділяють такі типи відповіді на лікування:

Тип 1. Регрес структури СНМ після введення анти-VEGF.

Тип 2. Рецидивуючий перебіг ВМД.

Тип 3. Неповний регрес СНМ.

Тип 4. Прогресування СНМ.

Негативною стороною монотерапії інгібіторами ангіогенезу є необхідність багаторазових інтравітреальних ін'єкцій, ризик постін'єкційних ускладнень та висока вартість лікування [137]. У зв'язку з цим в даний час велика увага приділяється проведенню комбінованої терапії - поєднанню ФДТ, анти-VEGF та застосуванню кортикостероїдів (потрійна терапія ВМД).

Суть цієї комбінації полягає у зменшенні існуючої неоваскуляризації після ФДТ, запальної реакції завдяки впливу кортикостероїдів, а також у перешкоді подальшому неоангіогенезу за допомогою анти-VEGF препаратів [107], що в кінцевому результаті призводить до зниження ризику розвитку побічних ефектів, пов'язаних з анти-VEGF терапією .

### **Резюме**

Таким чином, вікова дегенерація макули є однією з основних причин стійкої втрати центрального зору у пацієнтів, що значно погіршує їх соціальну адаптацію та якість життя. Сучасна тенденція появи ознак захворювання у пацієнтів до 50 років значно підвищує соціально-економічну значимість даної проблеми. Найбільш перспективним методом лікування ВМД в сучасних умовах є використання інтравітреальних ін'єкцій анти-VEGF препаратів. Однак, питання вибору режиму, тривалості та оцінки ефективності призначеної терапії потребують подальшого вивчення. На нашу думку, актуальними та перспективними можуть бути дослідження молекулярно-генетичних механізмів виникнення та прогресування захворювання, що в комплексі з ретельним дослідженням морфологічних змін хоріоретинального комплексу з використанням методів математичного аналізу даних ОКТ розширять наукові дані про патогенез ВМД.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Структура клінічного дослідження

Клінічні спостереження проведені на базі Центру мікрохірургії ока Одеського національного медичного університету в період з 2019 по 2021 роки. Під спостереженням знаходились 116 пацієнтів з різними формами ВМД, та 50 осіб без офтальмологічної патології. Клінічні спостереження проводились у відповідності до принципів Гельсінської декларації за умов інформованої добровільної згоди пацієнтів; схвалені Комісією з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 130А від 05.10.2018р.).

Дослідження складалося з трьох етапів. На першому етапі роботи досліджували особливості морфометричних змін сітківки та судинної оболонки у хворих з віковою макулярною дегенерацією (ВМД) за даними Swept-Source-оптичної когерентної томографії. На другому етапі досліджували роль пластичності сітківки у виникненні її незворотних ушкоджень при ВМД. На третьому етапі дослідження вивчали ефекти впливу варіантів генів *CFH* (rs1061170) та *TGFBI* (rs1800469) на ризик розвитку різних форм ВМД.

На *першому етапі* роботи під спостереженням знаходилося 55 хворих (67 очей) з ВМД віком від 64 до 75 років та 8 здорових осіб (13 очей) тієї ж вікової групи. Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, порівняльне, неінтервенційне. Обов'язковим критерієм включення була відсутність попереднього лікування ВМД застосуванням інтравітреальних ін'єкцій антиангіогенних препаратів. Критеріями виключення були глаукома,



попередньо проведена факохірургія, відшарування ПЕС більше за 500 мкм та високі аметропії більше 3 діоптрій, зокрема, осьова міопія. Згідно поставленій меті дослідження хворих розподілили на групи в залежності від різних фенотипічних проявів ВМД, які встановлені були за даними фундускопії, флюоресцентної ангіографії та оптичної когерентної томографії-ангіографії.

Групи хворих сформовано відповідно різних стадій ВМД за класифікацією, наведеної у рекомендаціях National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [20]. Клінічне описання груп спостереження детально наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

### Клінічне описання груп спостереження

Показник	I група (здорові)	II група (друзи)	III група (СНМ I)	IV група (ВПЕС)	V група (СНМ II)	VI група (ГА)
Кількість пацієнтів (n, %)	8 (12,7 %)	8 (12,7 %)	10 (15,9 %)	8 (12,7 %)	19 (30,1 %)	10 (15,9 %)
Кількість очей (n,%)	13 (16,2 %)	11 (13,7 %)	10 (12,5 %)	10 (12,5 %)	23 (28,9 %)	13 (16,2 %)
Вік (років)	69,5±1,27 (64-73)	70,1±1,32 (65-74)	70,0±0,86 (65-74)	68,8±1,41 (64-74)	69,9±0,7 (65-75)	70,1±0,9 (65-75)
Чоловіки (n, %)	4 (6,3 %)	3 (4,8 %)	4 (6,3 %)	6 (9,5 %)	8 (12,7 %)	4 (6,3 %)
Жінки (n, %)	4 (6,3 %)	5 (7,9 %)	6 (9,5 %)	2 (3,2 %)	11 (17,5 %)	6 (9,5 %)

Примітки:

1. СНМ I – субретинальна неоваскуляризація I типу;
2. ВПЕС - відшарування пігментного епітелію сітківки;
3. СНМ II – субретинальна неоваскуляризація II типу;

#### 4. ГА – географічна атрофія.

За клінічним перебігом захворювання пацієнти були розподілені на шість груп. Так, у групі I були здорові особи без ознак ВМД; у групі II – пацієнти з друзами 125 мкм та більше, з середнім та високим ризиком прогресування ВМД; у групі III – пацієнти з субретинальною неоваскуляризацією (СНМ) I типу; до групи IV увійшли пацієнти з серозним відшаруванням пігментного епітелію сітківки (ВПЕС); до групи V – пацієнти з СНМ II типу; до групи VI – пацієнти з географічною атрофією (ГА). За статтю та віком всі групи були співставні.

На першому етапі роботи хворим проводили стандартне офтальмологічне обстеження, виконували оптичну когерентну томографію.

На *другому етапі* роботи для створення математичної моделі змін в сітківці при ВМД використовувались клінічні дані пацієнтів першого етапу роботи. В основу дослідження були покладені випадки пацієнтів (вікова група 60-80 років), які звернулися в клініку зі скаргами на поступове зниження зору протягом останніх 5 років і відчуття метаморфопсії протягом 1,5 років. Пацієнтам було проведено стандартне офтальмологічне обстеження: візометрія, тонометрія, периметрія, офтальмоскопія та спектральна ОКТ сітківки. За даними ОКТ за 2018-2020 рр. у обстежених пацієнтів виявлено накопичення зливних друз. Товщина сітківки біля фовеа становила 203-208 мкм, субфовеолярна товщина судинної оболонки – 234-245 мкм, максимальна коригована гострота зору (МКГЗ) – 0,7-0,8. У 2022 році за даними ОКТ сітківки товщина сітківки у фовеа становила 180 мкм, з'явилося скупчення рідини в субретинальному та субпігментному епітелії з підвищенням пігментного епітелію до 113 мкм. Товщина судинного шару становила 223-260 мкм, МКГЗ – 0,2-0,3.

На *третьому етапі* роботи, дослідження було проведено згідно дизайну «випадок-контроль». До групи спостереження було включено 61 пацієнт із ВМД: 31 – із діагнозом пізня «суха» форма ВМД («географічна

атрофія», ГА), 30 – із діагнозом пізня «волога» форма ВМД (неоваскулярна) (нВМД) (табл. 2.2.). В свою чергу, пацієнти з нВМД були поділені на дві підгрупи: 14 хворих з субретинальною неоваскулярною мембраною (СНМ) I типу, або скритою СНМ (СНМ I) та 16 – з субретинальною неоваскулярною мембраною II типу, або класичною СНМ (СНМ II). Група контролю складалася із 50 осіб, із відповідним віком та статевим розподілом. В осіб з групи контролю не було виявлено офтальмологічної патології.

Всім залученим у дослідження була проведена візометрія, біомікроофтальмоскопія та ОКТ. У всіх пацієнтів визначали варіанти генів *TGFBI* – C509T (rs1800469) та *CFH* – T1277C (rs1061170).

Таблиця 2.2.

### Вікова та гендерна характеристика залучених у дослідження груп

Показники		Група контролю (n=50)	ВМД (n=61)	Пацієнти із ГА (n=31)	Пацієнти із СНМ I (n=14)	Пацієнти із СНМ II (n=16)
Вік, років (M±m)		72,2±8,2	73,8±8,9	74,5±9,3	72,9±6,8	73,2±10,1
Стать	чоловіки, n (%)	18 (36,0 %)	24 (39,3 %)	14 (45,2 %)	4 (28,6 %)	6 (37,5 %)
	жінки, n (%)	32 (64,0 %)	37 (60,7 %)	17 (54,8 %)	10 (71,4 %)	10 (62,5 %)

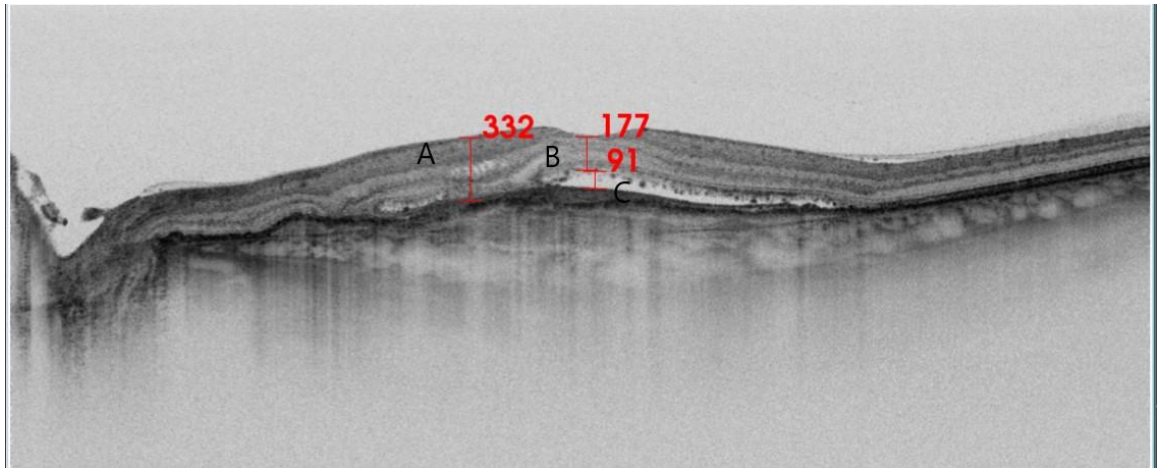
### 2.2. Офтальмологічні методи досліджень

Всім хворим проведено стандартне офтальмологічне обстеження: візометрія за таблицями Сівцева-Головіна, біомікроскопія, офтальмоскопія, тонометрія, периметрія. Детальний огляд очного дна здійснювався за допомогою щілинної лампи (Shin-Nippon SL-102/203 slit lamp, Японія) та асферичної безконтактної лінзи 90 дптр (Volk Optical).

Для морфометричної оцінки стану хоріоїдеї використовували метод високої роздільної здатності Swept-Source оптичної когерентної томографії (SS-ОКТ) заднього полюса ока на апараті TritonPlus (Topcon). Завдяки довжині хвилі у 1050 нм, меншого віддзеркалення на рівні фоторецепторів та ПЕС,

кращому діапазону сканування від заднього гіалоїду до межі склери, ця технологія ОКТ дозволяє оцінити стан судинної оболонки та отримати її пошаровий аналіз. Дослідження проводили в режимі сканування Radial (9,0 mm – 1024×12). Всі дослідження виконувались в один і той же час доби.

Оцінка морфології сітківки полягала в вимірюванні і її товщини в ділянці найбільш вираженого набряку в межах між внутрішньою межевою мембраною та ПЕС. Відшарування ПЕС оцінювали в точці найбільшої висоти в межах від ПЕС до мембрани Бруха. Визначення товщини судинної оболонки проводилось субфовеолярно (СФТХ) як відстань від мембрани Бруха до внутрішньої поверхні склери. Всі виміри проводились в горизонтальному скані у масштабі натурального розміру (native size 1:1) за допомогою вимірювального каліпера з використанням програмного забезпечення для роботи з зображеннями ImageNet. Для покращення умов візуалізації хоріоїдеї використовували режим негативу зображення скану (рис. 2.1.-2.4.).



**Рис. 2.1. Неоваскулярна форма ВМД (А- товщина сітківки в ділянці кістозного набряку 332 мкм, В- товщина сітківки в fovea 177 мкм, С- висота відшарування нейроепітелію).**

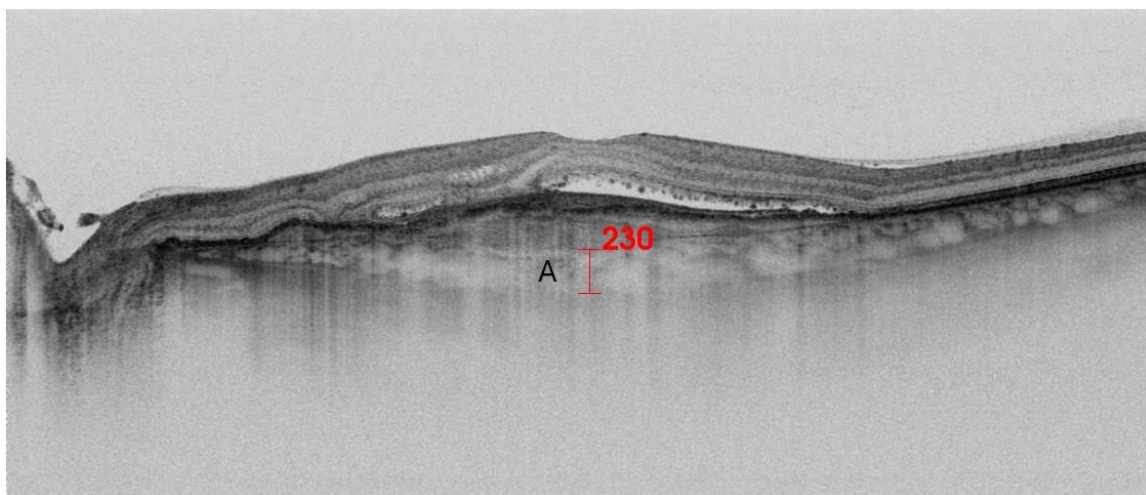


Рис. 2.2. Неоваскулярна форма ВМД (А-СФТС 230 мкм)

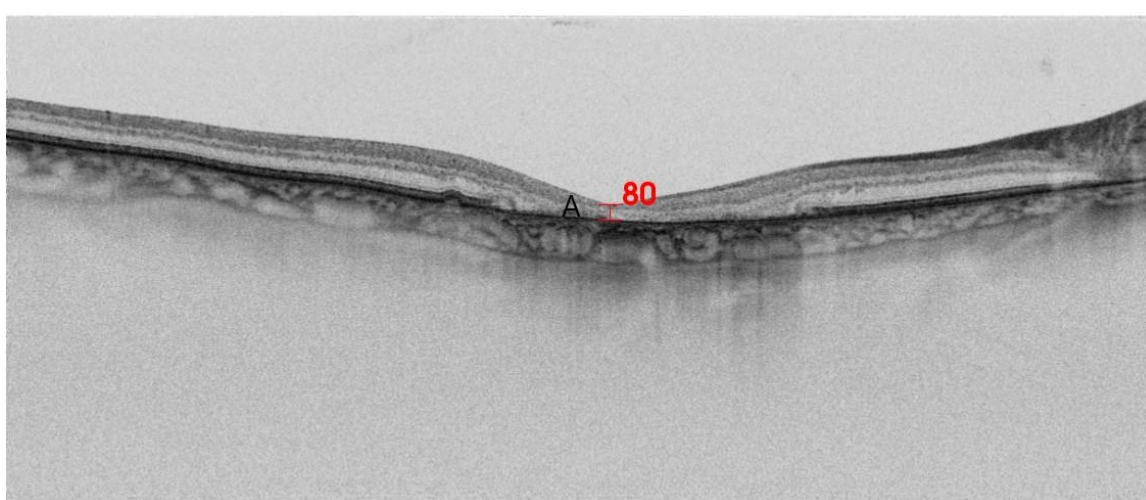


Рис. 2.3. Атрофічна форма ВМД (А-товщина сітківки в fovea 80 мкм)

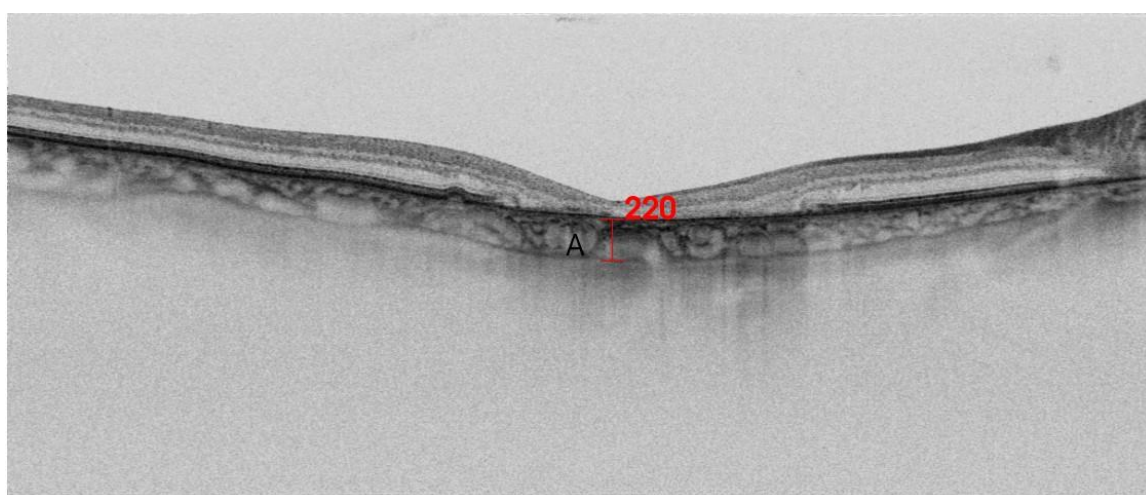


Рис. 2.4. Атрофічна форма ВМД (А-СФТС 220 мкм)

### 2.3. Методи аналізу механічного ушкодження сітківки при прогресуванні ВМД

Для оцінки в'язкопружного відгука живої тканини на деформацію, що виникає внаслідок зміни її структури на клітинному рівні, та за рахунок формування друз або накопичення субретинальної чи суб-ПЕС рідини, була сконструйована нова нелінійна реологічна модель. Остання є двовимірним нетривіальним з'єднанням елементів Кельвіна-Фойгта та нелінійних еластичних компонентів. При будівництві моделі використовувались методи опису деформацій і руйнування еласто-пластичних матеріалів та живих тканин [70; 74; 110; 165; 200; 201; 205]. При виборі еластичних елементів моделі та метода їх з'єднання були враховані принципові вимоги до реологічних моделей живих тканин [15]. Розрахунок механічних напружень по Мізесу у об'ємі сітківки та поблизу друз виконувався за допомогою Comsol Multiphysics методами кінцево-елементного аналізу. Швидкісна оцінка механічних напружень проводилася методом індентування твердого штампа, форма якого вибирається близькою до геометрії ліпофусцинових депозитів, що розглядаються. При отриманні аналітичних співвідношень використовуються ідеї Бішопа-Джонсона-Хілла [40; 41; 103; 104]. Всі математичні співвідношення, які одержано для відтворення нелінійної еволюції деформацій сітківки отримані стандартними методами рішення диференціальних та інтегральних рівнянь. У випадку, коли інтегральні рівняння неможливо було вирішити аналітично, використовувався метод ітерацій. [108]

## 2.4. Методи молекулярно-генетичних досліджень

Екстракцію геномної ДНК з букального епітелію, збереженого із використанням консерванту DNA/RNASHield (ZymoResearch, USA), проводили комерційним набором «Quick-DNAMiniPrepPlusKit» (ZymoResearch, USA).

Визначення варіантів генів *TGFBI* – C509T(rs1800469) та *CFH* – T1277C (rs1061170) здійснювали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим рестрикційним аналізом утворених продуктів ампліфікації (табл. 2.3).

Досліджувані ділянки генів ампліфікували в термоциклері AnalyticJena із використанням комерційного набору «DreamTaqGreen PCR MasterMix» (ThermoScientific, USA) та специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Germany). Послідовності праймерів та найменування необхідних рестрикційних ферментів (табл. 2.3.) були взяті із раніше опублікованих протоколів [57; 179].

Таблиця 2.3.

### Реагенти та умови проведення ПЛР з подальшим рестрикційним аналізом

Ген/ варіант ген	Послідовність праймерів (з 5' до 3')	Ам плі- кон (пн)	Рестрик -тази	Розмір рестрикційних фрагментів (пн)
<i>TGFBI</i> C509T	F: AGGGGGCAACAGGACACCA	123	BspTI (AflII)	509CC: 123
	R: GTCGCAGGGTGTGAGTGAC AG			509CT: 18*, 105, 123 509TT: 18*, 105

<i>CFH</i> T127C	F: TTTTTGGATGTTTATGCAAT СТТ	244	Hin1II (NlaIII)	1277ТТ: 244
	R: ACTGTGGTCTGCGCTTTTG			1277ТC: 79,165, 244 1277СC: 79, 169

Примітка \*- Фрагменти розміром до 30 пн в агарозному гелі не візуалізуються.

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК піддавали гідролітичному розщепленню відповідними ендонуклеазами рестрикції (ThermoScientific, USA). Продукти рестрикційного аналізу розділяли за допомогою електрофорезу в 3 % агарозному гелі та візуалізували на УФ-трансліюмінаторі MultiSubMidi (CleaverScientificLtd, UK ) (рис. 2.5.) (М – 50 пн ДНК маркер. Гель А – варіант T1277C за геном *CFH*: 1, 7, 8 – генотип 1277ТТ; 2, 4, 5, 9, 11, 12 – генотип 1277ТC; 3, 6, 10, 13, 14 – генотип 1277СC. Гель В – варіант С509Т за геном *TGFBI*: 1-6, 13 – генотип 509СТ; 7-12 – генотип 509СC; 14 – 509 генотип ТТ).

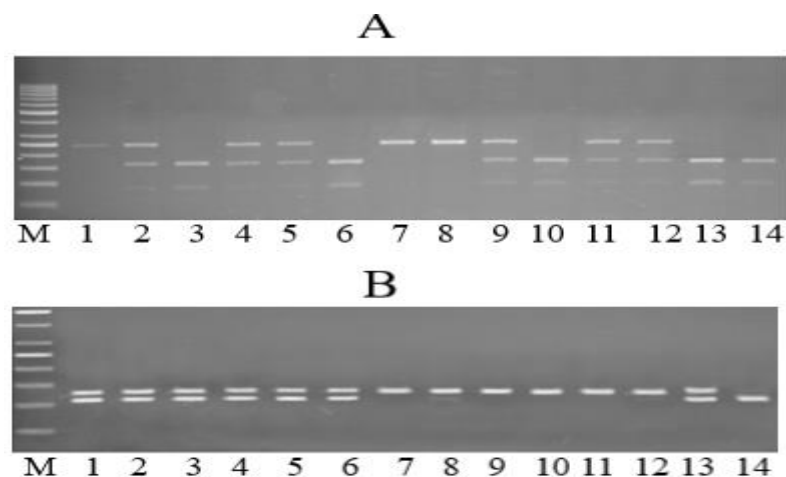


Рис. 2.5. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів досліджуваних генів.



## 2.5. Статистичні методи дослідження

Статистична обробка отриманих результатів на першому етапі дослідження проведена з використанням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу із застосуванням програмного забезпечення Statistica v 13.5.0.17. Розраховували середнє значення досліджуваних показників, стандартні похибки середнього значення ( $m$ ), стандартне відхилення ( $SD$ ), коефіцієнт варіації ( $Cv$ ). В кожній групі спостереження перевіряли нормальність розподілу з використанням тесту Shapiro-Wilk, після чого аналіз відмінностей між групами проводили із застосуванням критерію Kruskal-Wallis.

Для розподілу пацієнтів по групах за показником товщини хоріоїдеї застосовували кластерний аналіз за методом К-середніх. Після формування кластерів, за допомогою методів описової статистики розраховували середні значення товщини хоріоїдеї. Оцінку відмінностей між кластерами проводили з використанням дисперсійного аналізу, у разі якщо нульова гіпотеза відкидалась застосовували критерій Newman-Keuls.

Для статистичного аналізу результатів генетичних досліджень використовували програмне забезпечення SPSS (версія 26, SPSS Inc, Чикаго, США).

Для візуалізації даних використовували методи описової статистики. Зокрема, якісні характеристики груп дослідження наведені у вигляді середнього арифметичного значення  $\pm$  стандартне відхилення ( $SD$ ), а кількісні характеристики – у вигляді відносних частот (%).

Для оцінки різниці в розподілі частот кількісних характеристик між досліджуваними підгрупами використовували критерій Пірсона  $\chi^2$ . За умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій  $\chi^2$  з поправкою Йетса. Для оцінки величини та сили асоціації між досліджуваними кількісними характеристиками та ризиком розвитку захворювання використовували величину відношення шансів ( $OR$ ) у межах

95 % довірчого інтервалу (95 % CI). Величина  $OR > 1$  вказувала на позитивний зв'язок («фактор ризику», підвищує ризик) між досліджуваною характеристикою та ризиком розвитку захворювання, величина  $OR < 1$  розглядалась як негативний зв'язок («протективний ефект», знижує ризик), а  $OR = 1$  вказувало на відсутність зв'язку.

Досліджувані якісні характеристики були перевірені на нормальність розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. За умови нормального розподілу наявність достовірної різниці між якісними характеристиками визначали за t-критерієм Стюдента або результатами дисперсійного аналізу (ANOVA), а у випадку розподілу, який відрізнявся від нормального, застосовували U-критерій Манна-Уїтні або критерій Краскела-Уолліса з подальшим post-hoc тестом із поправкою Бонферроні.

Для визначення взаємозв'язку між варіантом C509T гена *TGFBI* та товщиною хоріоїдеї було проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнту кореляції Спірмена ( $r_s$ ).

Комплексну оцінку впливу генетичної складової на ризик розвитку захворювання проводили двома різними підходами. Перший підхід був реалізований шляхом порівняльного аналізу комбінацій генотипів за варіантами генів *CFH* та *TGFBI* між групами порівняння.

Другий підхід було здійснено за допомогою біоінформативного методу мультифакторної просторової редукції (*Multifactor dimensionality reduction, MDR*) реалізованого в програмі MDR версії 3.0.2. Особливістю MDR є те, що даний метод дозволяє оцінити вклад у розвиток захворювання різних факторів ризику (в тому числі варіантів генів), оцінити їх взаємодію. Значущість кожного фактору ризику оцінюється за величиною ентропії, яка виражається у %, де 0 % – ситуація, коли фактор ризику не має ніякого відношення до розвитку захворювання, 100 % – навпаки, коли знання даного фактору однозначно визначає вплив на розвиток захворювання. Програма дозволяє оцінити і статистичні параметри моделей: відтворюваність (crossvalidation

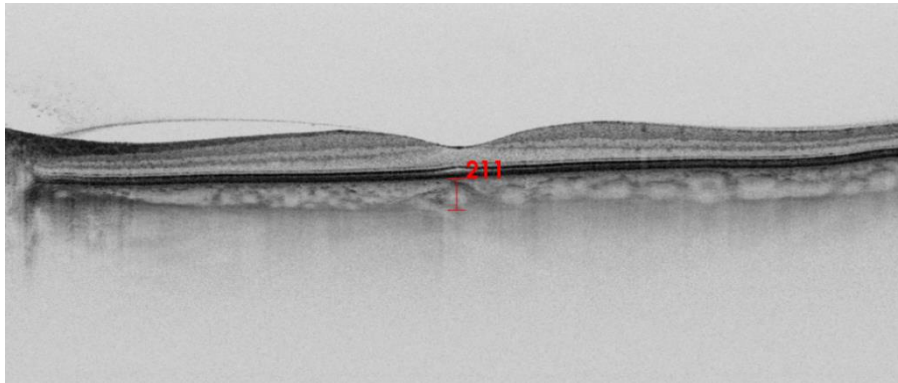
consistency), точність передбачення (testing balanced accuracy) та інші. Також програма дозволяє зобразити графічно ієрархічну структуру і характер взаємодії між різними факторами ризику при розвитку захворювання у вигляді дендрограм. Де зеленими, синіми та коричневими кольорами зображено адитивну або незалежну взаємодію факторів ризику, а червоним та оранжевим – позитивну (синергічну) взаємодію, тобто доповнення дії одного фактору дією іншого. Для оцінки міжгенних (міжфакторних) взаємодій із використанням методу MDR використовували алгоритм всебічного пошуку (exhaustive search algorithm), який надавав змогу оцінювати всі можливі комбінації факторів ризику при розвитку хвороби. Статистичну значущість  $n$ -локусних моделей, отриманих завдяки MDR оцінювали з використанням пермутаційного тесту, який реалізований в програмі MDRpt версія 1.0 beta 2 (MDR permutation testing module).

Для всіх видів аналізу статистично достовірними вважали відмінності при рівні значущості  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

#### МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ СУДИННОЇ ОБОЛОНКИ У ХВОРИХ З ВІКОВОЮ ДЕГЕНЕРАЦІЄЮ МАКУЛИ ЗА ДАНИМИ SWEPT-SOURCE-ОПТИЧНОЇ КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ

В розділі представлені результати дослідження субфовеолярної товщини хоріоїдеї у 55 хворих (67 очей) з різними фенотипічними проявами вікової макулярної дегенерації за даними SS-оптичної когерентної томографії. За клінічним перебігом захворювання пацієнти були розподілені на групи. Так, у групі I були здорові особи без ознак ВМД (рис. 3.1.); у групі II – пацієнти з друзами 125 мкм та більше, з середнім та високим ризиком прогресування ВМД; у групі III – пацієнти з хоріоїдальною неоваскуляризацією (СНМ) I типу; до групи IV увійшли пацієнти з серозним відшаруванням пігментного епітелію сітківки (ВПЕС); до групи V – пацієнти з СНМ II типу; до групи VI – пацієнти з географічною атрофією (ГА).



**Рис. 3.1. ОКТ- скан макули у масштабі нативного розміру (1:1) здорової особи К., 64 років, субфовеолярна товщина хоріоїдеї складає 211 мкм.**

В результаті проведених досліджень виявлена різниця СФТХ у пацієнтів з різними змінами сітківки при ВМД (табл. 3.1.). Так, при ГА виявлено мінімальну СФТХ (рис. 3.2.). Порівняно зі здоровими цей показник був

статистично вірогідно меншим на 47,8 %, порівняно з хворими з друзами – на 45,7 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з СНМ I типу – на 51,7% ( $p < 0,05$ ).

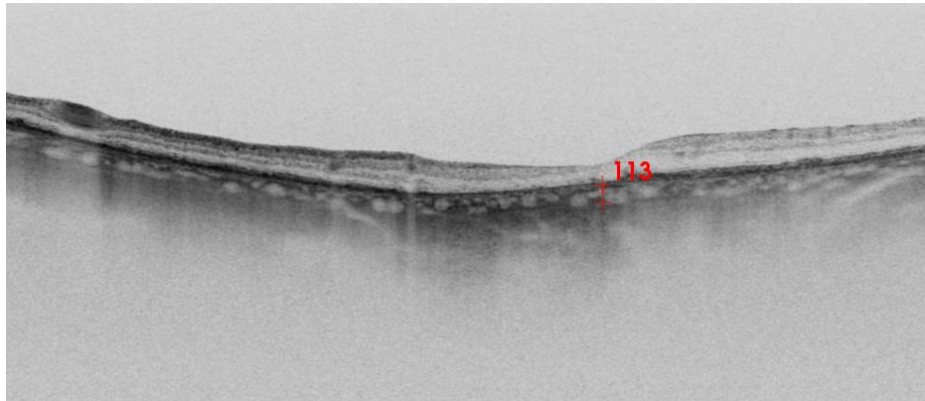


Рис. 3.2. ОКТ-скан макули у масштабі нативного розміру (1:1) пацієнтки П., 75 років, з географічною атрофією, субфовеолярна товщина хоріоїдеї дорівнює 113 мкм.

Таблиця 3.1.

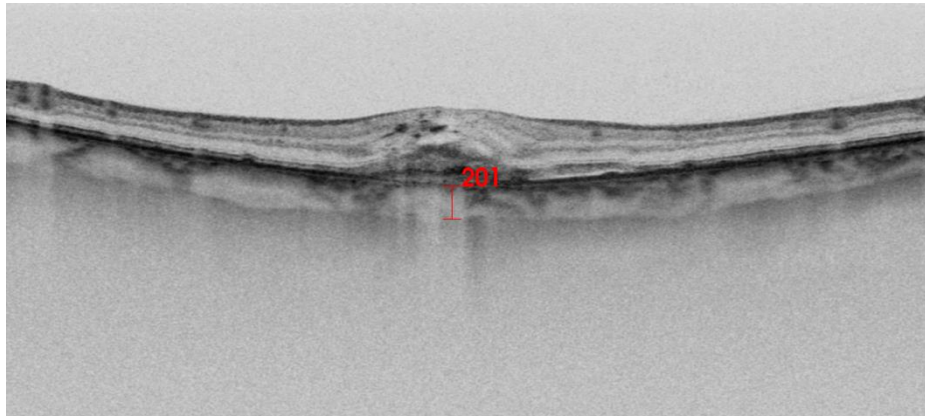
**Субфовеолярна товщина хоріоїдеї у хворих з віковою дегенерацією макули за даними SS-ОКТ**

Морфометричний показник	I група (здорові)	II група (друзи)	III група (СНМ I)	IV група (ВПЕС)	V група (СНМ II)	VI група (ГА)
	n=13	n=11	n=10	n=10	n=23	n=13
СФТХ, мкм	216±16,6 *	208±5,2 *	234±29,1*	172±26,8	194±22,7	113±14,7
Сv, %	27,7	8,4	39,4	49,5	56,2	53,0

Примітки:

- \* -  $p < 0,05$ , порівняно з VI групою (ГА)
- СНМ I – субретинальна неоваскуляризація I типу; ВПЕС - відшарування пігментного епітелію сітківки; СНМ II – субретинальна неоваскуляризація II типу; ГА – географічна атрофія.

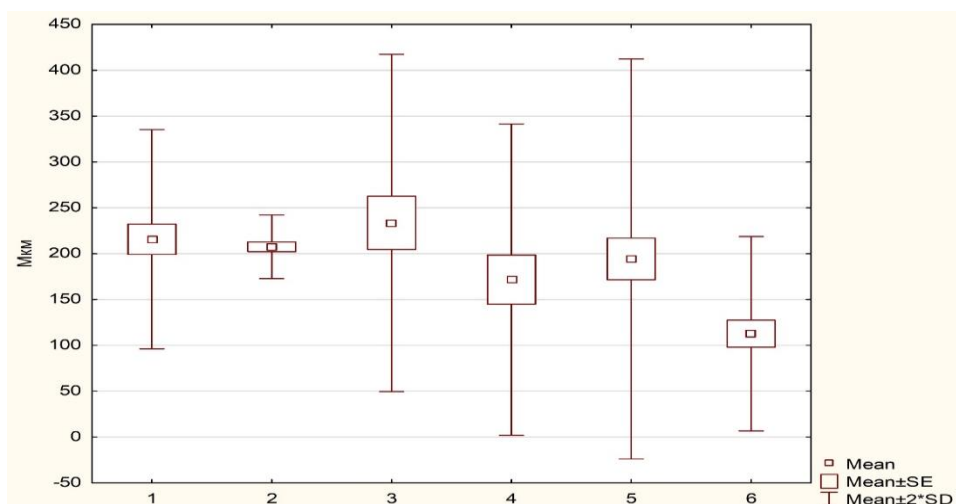
Відмінностей між ГА, ВПЕС та СНМ II типу не виявлено (рис. 3.3.). Також не виявлено відмінностей між здоровими особами та пацієнтами з друзами, СНМ I типу, СНМ II типу та ВПЕС.



**Рис. 3.3. ОКТ- скан макули у масштабі нативного розміру (1:1) пацієнта М., 73 років, з субретинальною неоваскуляризацією II типу, субфовеолярна товщина хоріоїдеї складає 201 мкм.**

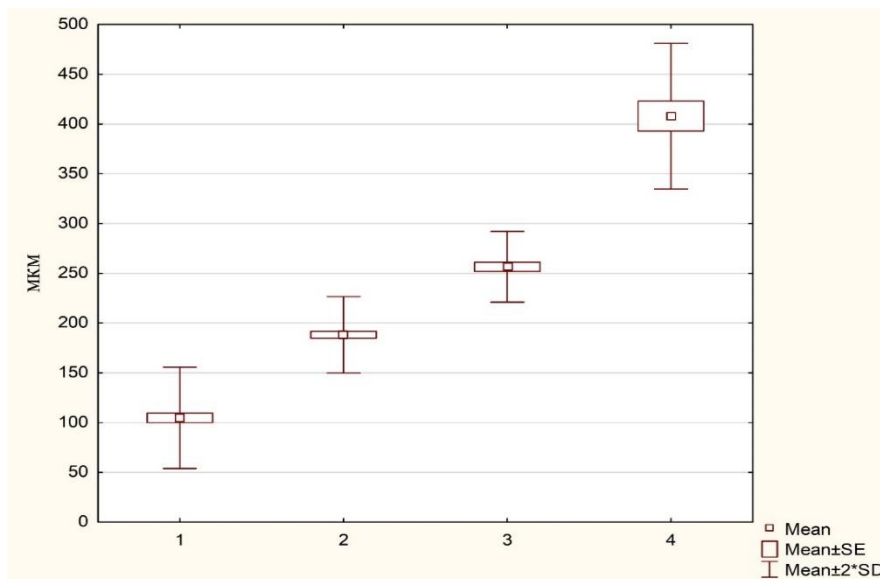
Разом з тим, виявлена варіабельність товщини судинної оболонки у всіх групах спостереження, окрім групи пацієнтів з друзами (рис. 3.4.). Отримані дані дозволили припустити наявність різноманіття фенотипічних проявів змін хоріокапілярів хоріоїдеї при різних клінічних стадіях ВМД.

Після проведення кластерного аналізу з'ясовано, що хворі за показником СФТХ розподіляються на 4 кластери, причому відмінності у пацієнтів різних кластерів за показником товщини судинної оболонки статистично значущі. Рівень значущості даного взаємозв'язку відповідає  $p < 0,01$ .



**Рис. 3.4. Середня субфовеолярна товщина хоріоїдеї у пацієнтів з ВМД. 1 - здорові особи, 2 - пацієнти з друзами, 3 - пацієнти з СНМ I типу, 4 - пацієнти з ВПЕС, 5 - пацієнти з СНМ II типу, 6 - пацієнти з ГА.**

СФТХ в першому кластері складала ( $104 \pm 5,3$ ) мкм, в другому кластері – ( $188 \pm 4,0$ ) мкм, в третьому – ( $257 \pm 5,1$ ) мкм, в четвертому – ( $408 \pm 16,4$ ) мкм (рис. 3.5.).



**Рис. 3.5. Середня субфовеолярна товщина хоріоїдеї здорових осіб та пацієнтів з ВМД в різних кластерах. 1, 2, 3, 4 – кластери.**

Надалі проаналізували скільки очей з різних груп спостереження входить до складу зазначених кластерів (табл. 3.2.). Встановлено, що у здорових осіб в 53,8 % випадків СФТХ відноситься до 3 кластеру, 30,8 % - до другого, 15,4 % до першого. На відміну від здорових осіб, при наявності друз, 81,8 % очей за показником СФТХ знаходились у другому кластері, що статистично достовірно більше, ніж у здорових осіб ( $p=0,013$ ).

При ВПЕС 90 % очей відносились до першого та другого кластерів, в свою чергу в третьому кластері не було жодного випадку, що статистично достовірно відрізняється від розподілу за кластерами здорових осіб ( $p=0,006$ ). На очах з СНМ I типу відсутні відмінності за розподілом в різних кластерах, порівняно зі здоровими. При СНМ II типу також мінімальна кількість очей зустрічалась у третьому кластері (8,7 %), що статистично вірогідно відрізняється від показників здорових осіб ( $p=0,003$ ). Більшість випадків спостерігали у першому та другому кластерах (по 39,1 %). Нарешті, при ГА

84,6 % очей знаходились у першому кластері, що було статистично достовірно більше, порівняно з іншими групами спостереження ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2.

**Розподіл хворих з віковою дегенерацією макули в залежності від субфовеолярної товщини хоріоїдеї за даними SS-ОКТ**

( $M \pm m$ , мкм; n-кількість очей)

Кластер	СФТХ, мкм	I група (здорові)	II група (друзи)	III група (СНМ I)	IV (ВПЕС)	V група (СНМ II)	VI група (ГА)
		n=13	n=11	n=10	n=10	n=23	n=13
I	105±4,8	2	0	2	4 * <sup>2</sup>	9	11 * <sup>1-5</sup>
II	188±3,5	4	9 * <sup>1</sup>	3 * <sup>2</sup>	5	9 * <sup>2</sup>	1 * <sup>2</sup>
III	266±4,6	7	2	3	0 * <sup>1</sup>	2 * <sup>1</sup>	1 * <sup>1</sup>
IV	408±14,9	0	0	2	1	3	0

**Примітки**

- \*<sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , порівняно зі здоровими;
- \*<sup>2</sup> –  $p < 0,05$ , порівняно з II групою;
- \*<sup>1-5</sup> –  $p < 0,05$ , порівняно з всіма групами спостереження;
- СНМ I – субретинальна неоваскуляризація I типу; ВПЕС - відшарування пігментного епітелію сітківки; СНМ II – субретинальна неоваскуляризація II типу; ГА – географічна атрофія.

Таким чином, пацієнти з різними фенотипічними проявами ВМД відрізняються за середніми показниками СФТХ за даними SS-ОКТ та розподіляються на 4 кластери за показником СФТХ (рис. 3.6.).



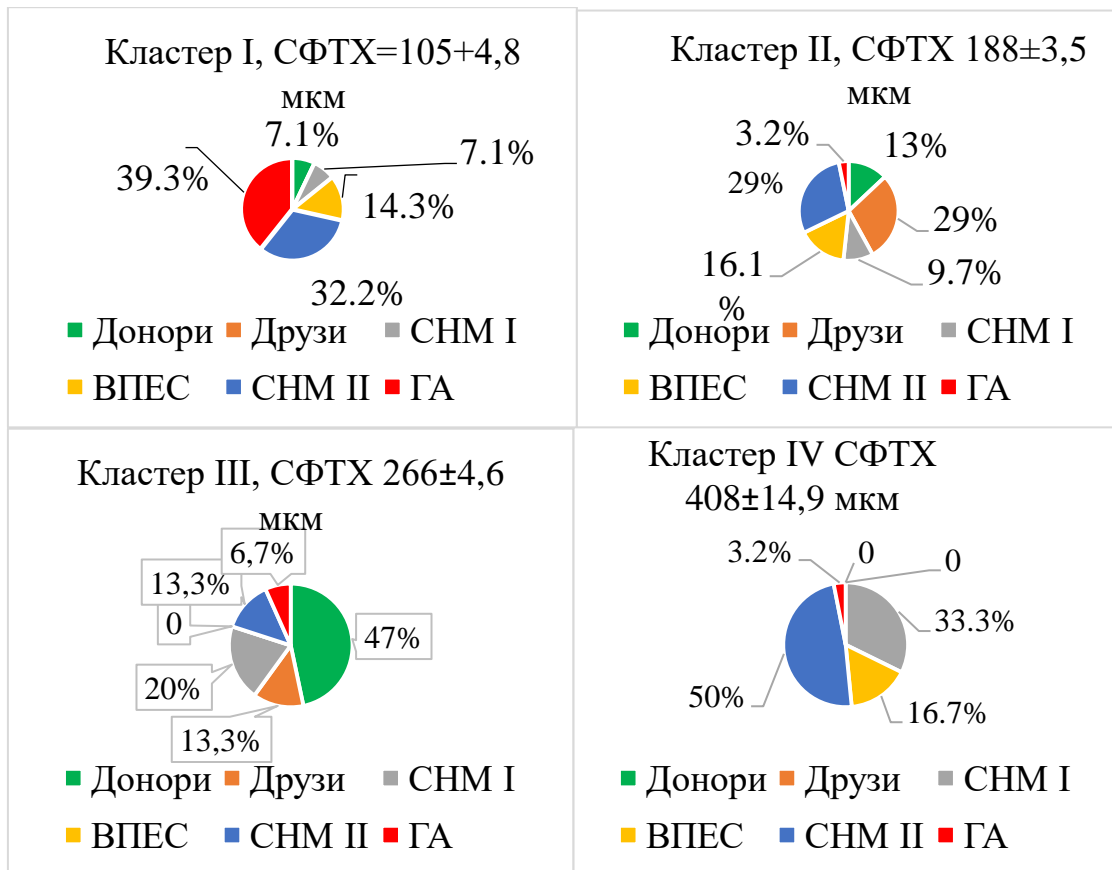


Рис. 3.6. Розподіл донорів і пацієнтів з ВМД по кластерах за різною СФТХ.

### Резюме до розділу

В результаті проведених досліджень, розширено наукові дані про зміни хоріоретинального комплексу при ВМД, а саме, встановлено, що пацієнти з різними фенотипичними проявами ВМД відрізняються за середніми показниками СФТХ за даними SS-ОКТ та розподіляються на 4 кластери, причому структура розподілу пацієнтів з СНМ I типу не відрізняється від здорових одновікових осіб, а при ВПЕС, СНМ II типу та ГА достовірно більше пацієнтів з середньою СФТХ не більше ( $188 \pm 3,5$ ) мкм. Так, при ГА СФТХ зменшена відносно одновікових здорових осіб на 47,8 %, пацієнтів з друзями, на 45,7 % та СНМ I типу, на 51,7 % ( $p < 0,05$ ); не відрізнялась від показників пацієнтів з ВПЕС та СНМ II типу.

Також, встановлено, що пацієнти з різними фенотипічними проявами ВМД відрізняються за середніми показниками СФТХ за даними SS-ОКТ та розподіляються на 4 кластери за показником СФТХ: I – (105±4,8) мкм, II – (188±3,5) мкм, III – (266±4,6) мкм, IV – (408±14,9) мкм. Більшість здорових осіб віком 64-73 рр. має СФТХ в межах (266±4,6) мкм. Структура розподілу пацієнтів з СНМ I типу не відрізнялася від здорових одновікових осіб; в групі пацієнтів з друзами більшість пацієнтів розподілялося до II кластеру (81,8 %); у пацієнтів з ВПЕС, СНМ II типу та ГА статистично більше пацієнтів за товщиною хоріоїдеї, яка відноситься до I і II кластерів ( $p < 0,05$ ).

#### **Результати викладені в розділі опубліковані:**

1. Ульянова Н.А., Перетягіна Д.О. Морфометричні зміни судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними Swept-Source-оптичної когерентної томографії. Офтальмологический журнал.2019;6:63–69. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201966369> (SCOPUS)

#### **Результати викладені в розділі доповідались на наукових форумах:**

1. Morphometric changes of the choroid in patients with age-related macular degeneration according to data of swept-source-optical coherent tomography. Peretiahina D.O., Ulianova N.A. // World Ophthalmology Congress 2020.- virtual, 26-29 june 2020.

2. Перетягіна Д. О., Ульянова Н. А. Субфовеолярна товщина судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними оптичної когерентної томографії / «Філатовські читання» – 2021: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 20-21 травня 2021 р.: матеріали. – Одеса, 2021. – С. 324–325.

## РОЗДІЛ 4

### СТВОРЕННЯ ФІЗИКО-МАТЕМАТИЧНОЇ РЕОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ СІТКІВКИ ЛЮДИНИ. ВИВЕДЕННЯ УНІВЕРСАЛЬНОГО КІЛЬКІСНОГО КРИТЕРІЮ НЕЗВОРОТНИХ ДЕФОРМАЦІЙ СІТКІВКИ ПРИ ВМД

Неоваскулярна ВМД характеризується початком неоваскуляризації судин хоріоїдеї з поступовим поширенням новоутворених судин через мембрану Бруха під ПЕС і далі в субретинальний простір, що призводить до відшарування ПЕС, накопичення інтраретинальної та/або субретинальної рідини, що різко погіршує центральний зір.

Справжнім проривом у лікуванні пацієнтів з нВМД стало впровадження інтравітреальної анти-VEGF терапії. Її ефективність та безпечність широко висвітлені в літературі. Результати цих досліджень свідчать про позитивну динаміку результатів такого лікування, а саме: зменшення фовеальної товщини сітківки (внаслідок зменшення чи відсутності набряку) та покращення гостроти зору [133]. Однак відомо, що не у всіх випадках зменшення товщини сітківки із зникненням внутрішньо- та/або субретинальної рідини супроводжується покращенням зорових функцій [4160]. Отже, не у всіх випадках відновлення морфології сітківки призводить до покращення функціонального результату. Найбільш поширеною є точка зору, що це пов'язано з розвитком макулярної атрофії, спричиненої втратою фоторецепторів та ПЕС, що, в свою чергу, може корелювати зі строками та швидкістю введення анти-VEGF препаратів [145].

У випадках початкової вираженої деструкції або наявності ділянок атрофії ПЕС і фоторецепторів, погіршення зору є досить передбачуваним. Але причина невідповідності морфологічних і функціональних результатів анти-

VEGF терапії, що застосовується у пацієнтів з менш вираженими проявами патологічного процесу, залишається незрозумілою. Слід також зазначити, що наявність тривалого набряку сітківки і наявність великих друз або субретинальних відкладень (більше 350 мкм) є важливими аспектами оцінки прогнозу ефективності анти-VEGF терапії. Як було продемонстровано в ретроспективному дослідженні морфологічних особливостей очей з ВМД, більша висота відшарування ПЕС і менша гіперрефлексивна товщина субретинальної зони на оптичній когерентній томографії (ОКТ) асоціювалися з кращими показниками гостроти зору при тривалій терапії ВМД [130]. Також було підкреслено, що аналіз морфометрії та функціонального результату лікування дозволяє створити систему однозначних анатомічних ознак для оцінки ефективності лікування ВМД.

Незважаючи на можливості ультраструктурного аналізу шарів сітківки за допомогою ОКТ, наразі не існує єдиної точки зору щодо механізмів незворотних змін у фоторецепторному шарі сітківки при природному перебігу ВМД та під впливом анти-VEGF терапії [127]. Вочевидь також, що виявлення структурних біомаркерів на основі ОКТ є актуальним не тільки для моніторингу прогресування захворювання та відповіді на лікування пацієнтів з нВМД, але й для розуміння механізмів розвитку незворотних змін сітківки [134; 158]. Як було показано в попередніх роботах, за допомогою методів математичного аналізу, що враховують не тільки морфометричні характеристики тканини сітківки, але і її фізичні параметри, отримані експериментально, можна достовірно описати зміни сітківки і диска зорового нерва, пов'язані з міопічним фовеашизисом і глаукомною оптичною нейропатією [149; 150; 153].

Морфологічні зміни сітківки, що підтверджують її ремоделювання та пластичність при ВМД описано у [174; 105]. Однак, простої реєстрації морфометричних змін сітківки при ВМД недостатньо для виявлення істинних причин епізодичної неефективності існуючих методів лікування ВМД. Таким

чином, необхідне залучення реалістичної фізико-математичної моделі сітківки в поєднанні з аналізом морфометричних змін сітківки на ОКТ-сканах. Це дозволить побудувати послідовний підхід для опису перебігу захворювання та обґрунтовано прогнозувати результат застосовуваної анти-VEGF терапії.

Таким чином, створення відповідної теоретичної моделі деструкції сітківки поблизу макулярних друз, відшарування ПЕС та набряку макули є надзвичайно важливою проблемою.

В розділі наведені результати дослідження щодо побудови реалістичної фізичної моделі пружнопластичного розтягування сітківки та виведення на її основі універсального кількісного критерію незворотних деформацій сітківки при ВМД.

#### **4.1. Роль пластичності сітківки у формуванні незворотних деформацій сітківки при ВМД. Нульове наближення**

За основу дослідження було взято клінічний випадок пацієнта X, 79 років. Пацієнту була виконана Swept-Source ОКТ (рис. 4.1.). Виявлено відшарування ПЕС у макулі. Максимальне підняття ПЕС відносно лінії інтактного епітелію над мембраною Бруха становило 868 мкм. На краю купола відшарування ПЕС візуалізувалася субретинальна рідина з максимальною висотою відшарування нейроепітелію 134 мкм.

##### **4.1.1. Аналіз деформацій сітківки під час елевації ПЕС внаслідок її відшарування або під дією друзи на основі методів нелінійної механіки руйнування в'язкопружних матеріалів**

На рис. 4.1. представлено ОКТ-скан з відшаруванням ПЕС у пацієнта з ВМД. Утворення обширного відшарування ПЕС із скупченням рідини під ним призвело до деформацій на розтягнення. Через скінченну товщину сітківки

деформації виявляються різними на внутрішній і зовнішній поверхні тканини, що відшарувалася. Тому як міру деформації шару було використано відносну деформацію  $\varepsilon = \Delta l / l_0$ , де  $\Delta l = |l - l_0|$  і  $l, l_0$  – довжини середньої лінії (див. рис. 4.1., на якому пунктирною лінією позначена серединна лінія сітківки, яка проведена на однаковій відстані від зовнішньої та внутрішньої межі сітківки розглянутого шару в деформованому і недеформованому станах відповідно). Для випадку, зображеного на рис. 4.1., величина відносної деформації шару становить  $\varepsilon = \Delta l / l_0 = 0.07 l_0 / l_0 = 0.07$ .

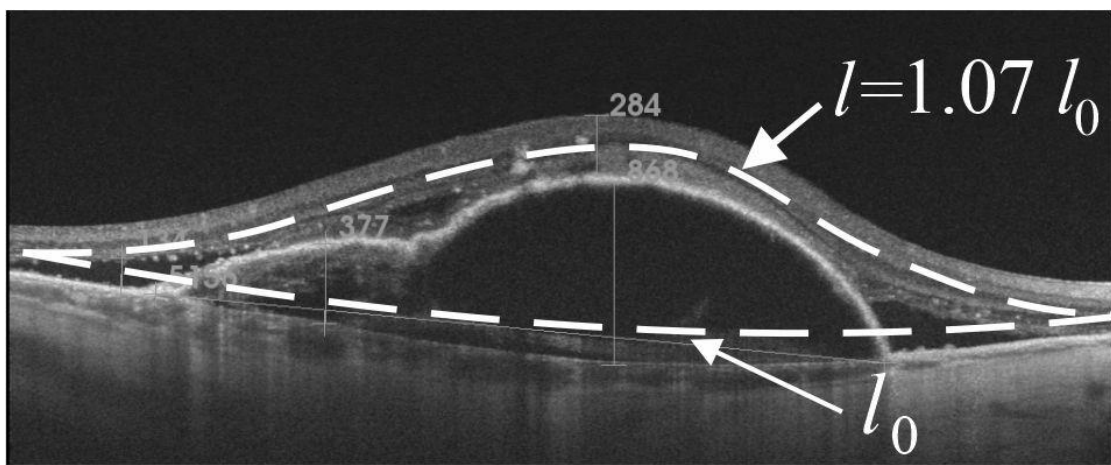
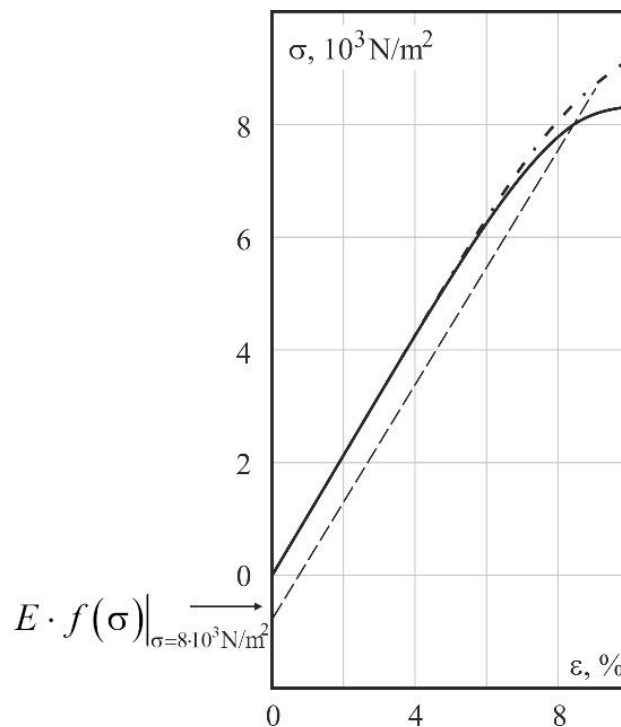


Рис. 4.1. ОКТ пацієнта з відшаруванням ПЕС у структурному режимі ОКТ В-скану (6×6 мм). Поточна деформація розтягування  $\varepsilon = \Delta l / l_0 \approx 0.07$

Слід зазначити, що величина  $\varepsilon$  не є постійною, і швидкість росту деформації  $d\varepsilon / dt$  може відрізнятись більш ніж на порядок у пацієнтів з різним перебігом нВМД. Тут  $d\varepsilon / dt$  – похідна деформації за часом. Враховуючи цю обставину, а також результати, згадані в інших джерелах, необхідно враховувати ефекти повзучості, описуючи формування механічних напружень в тканині сітківки поблизу зони великих друз або поблизу зони накопичення рідини при ВМД [200]. Дійсно, низькі швидкості зростання деформації  $d\varepsilon / dt$  характеризуються значно нижчими значеннями межі текучості сітківки [200], що вказує на те, що навіть незначні деформації можуть призвести до критичних змін у структурі тканини при повільному прогресуванні

захворювання. Тут під "незначними деформаціями" маються на увазі деформації з  $\varepsilon \sim 6-7\%$ , де присутнє відхилення від лінійної залежності механічної напруги від відносної деформації  $\varepsilon$  за рахунок збільшення ролі пластичних деформацій (рис. 4.2.). При цьому ступінь цього відхилення сильно залежить від швидкості деформації сітківки  $d\varepsilon/dt$ , що, в свою чергу, робить  $d\varepsilon/dt$  важливою кількісною характеристикою прогресування ВМД. При цьому слід підкреслити, що пряме експериментальне визначення  $d\varepsilon/dt$  ускладнене необхідністю проведення багаторазових стандартизованих послідовних ОКТ-сканувань макули пацієнта.



**Рис. 4.2. Залежність нормальних механічних напружень від відносної деформації сітківки.**

На рис. 4.2. суцільна лінія відповідає експериментальним даним [200]; штрих-пунктирна – відтворення експериментальної залежності на основі двовимірної в'язкопружної моделі тканини сітківки (див. нижче); пунктирна лінія відповідає виразу (8) при  $\sigma = 8 \text{ kN/m}^2$

Поточна деформація сітківки (при заданій швидкості зростання деформації) може бути представлена як сума деформацій, зумовлених пружними та пластичними ефектами

$$\varepsilon(\sigma) = \frac{\sigma}{E} + f(\sigma) \quad (4.1)$$

де  $E$  – модуль Юнга сітківки,  $f(\sigma)$  – функція, що визначає величину відносних пластичних деформацій при заданому значенні нормального механічного напруження  $\sigma$ . Як зазначалося,  $f(\sigma)$  неминуче змінюється залежно від області деформування, до якої належить досліджуваний зразок [165]. В області нестационарної повзучості  $f(\sigma)$  характеризується монотонним зростанням [165]. При досягненні стаціонарної повзучості він порушується.

Згідно з [165], швидкість деформації в однорідному пластичному середовищі виражається в диференціальній формі

$$\frac{1}{\sigma} \frac{d\sigma}{dt} - \frac{df}{d\sigma} \frac{d\sigma}{dt} - \frac{d\varepsilon}{dt} = 0 \quad (4.2)$$

що альтернативно можна записати як

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \left( \frac{1}{\sigma} - \frac{df}{d\sigma} \right) \frac{d\sigma}{dt} \quad (4.3)$$

У момент руйнування тканини  $\frac{d\sigma}{dt} \rightarrow \infty$  що еквівалентно:

$$\frac{df}{d\sigma} = \frac{1}{\sigma} \quad (4.4)$$

Розв'язок рівняння (4.4) дає значення  $\sigma_c$  критичного напруження, при якому відбувається незворотне пластичне руйнування тканини. Деталі розрахунку критичного механічного напруження будуть розглянуті нижче у пункті 4.1.3. цього розділу.

Варто зазначити, що незворотні процеси в сітківці можуть відбуватися і при деформаціях, що характеризуються значно меншими значеннями нормальних механічних напружень, ніж  $\sigma_c$ . Це пов'язано з наявністю



ненульової швидкості пластичної повзучості тканини за наявності деформацій, при яких порушується лінійна залежність  $\sigma(\varepsilon)$ . Розв'язавши диференціальне рівняння (4.2), можна отримати час руйнування матеріалу за рахунок пластичної повзучості при заданому значенні механічної напруги. Таким чином, час руйнування можна формально визначити з виразу (4.3):

$$t(\sigma) = \int_{\sigma}^{\sigma_c} \frac{1}{\frac{d\varepsilon}{dt}} d\varepsilon \quad (4.5)$$

Як зазначалося вище, пряме експериментальне визначення швидкості повзучості  $d\varepsilon/dt$  є досить складним. Воно вимагає проведення ряду послідовних стандартизованих ОКТ-сканів з фіксованим часовим кроком, де для кожної пари сканів швидкість повзучості оцінюється як  $\Delta\varepsilon/\Delta t$ . Тут  $\Delta\varepsilon = \varepsilon_i - \varepsilon_{i-1}$  – різниця деформацій сітківки на  $i$ -ому та  $i-1$ -ому сканах, а  $\Delta t$  – часовий інтервал між двома послідовними сканами.

Однак у більшій частині деформаційної області, що розглядається в цій роботі, швидкість  $d\varepsilon/dt$  може бути відтворена універсальним законом  $\frac{d\varepsilon}{dt} = A\sigma^m$  [74; 165; 205], де параметри  $A$  і  $m$  можуть бути виведені шляхом апроксимації експериментальних значень відповідних  $d\varepsilon/dt$  з фізичної моделі пластично-пружної поведінки сітківки.

Таким чином, отриманий вище вираз (4.5) дозволяє оцінити час критичного навантаження сітківки, після якого внаслідок пластичної деформації в сітківці виникають незворотні структурні пошкодження. Однак, оскільки експериментальне визначення швидкості повзучості  $d\varepsilon/dt$ , як функції нормального механічного напруження, досить проблематичне, вона оцінюється на основі моделювання в'язкопружної деформації сітківки з використанням двовимірної ромбічної моделі примітивів Кельвіна-Фойхта, що є предметом розгляду в наступному розділі.

#### 4.1.2. Моделювання в'язкопружної реакції сітківки за допомогою двовимірної ромбічної примітивної моделі Кельвіна-Фейхта

Характер залежності  $d\varepsilon(\sigma)/dt$  для в'язкопружного відгуку тканини сітківки досліджували для модельної системи (рис. 4.3) ромбічно з'єднаних елементів Кельвіна-Фейхта, яка є стандартним представленням в'язкопружного відгуку венозної тканини при низькочастотних збуреннях [110].

Відмінною рисою в'язкопружних моделей на основі примітивів Кельвіна-Фейхта є відсутність нескінченної повзучості, притаманної моделям з нешунтованими демпферами. Це є однозначною перевагою даної моделі, враховуючи великий часовий проміжок еволюції  $\sigma(\varepsilon)$ , що розглядається.

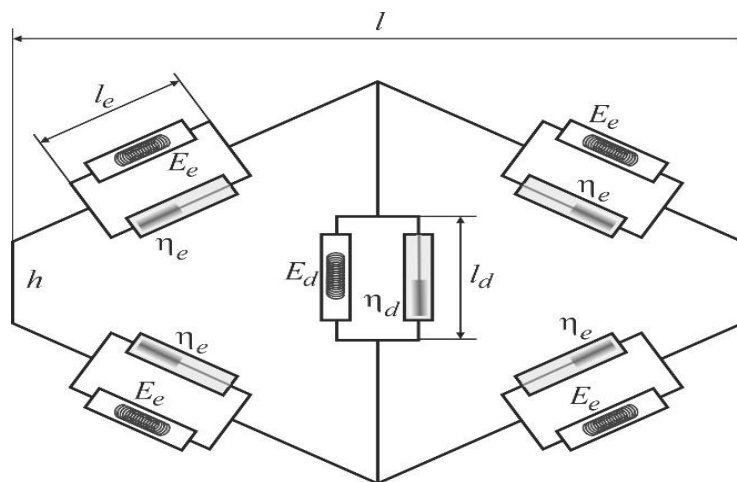


Рис. 4.3. Схема двовимірної моделі ромбічно з'єднаних примітивів Кельвіна-Фейхта.

На рис. 4.3. кожен примітив містить демпфер, що описує ньютонівську в'язку релаксацію середовища, і паралельну йому пружину, яка відповідає за пружний відгук сітківки.

Для заданої повної деформації  $\varepsilon$  механічне напруження, яке виникає в модельній системі, можна описати як [19]:

$$\sigma = \left( E_e \varepsilon_e + \eta_e \frac{d\varepsilon_e}{dt} \right) \frac{(1+\varepsilon)l}{(1+\varepsilon_e)l_e} \frac{E}{E_d} \quad (4.6)$$

Де  $E_e, E_d$  – модулі Юнга пружних складових у примітивах (див. рис. 4.3), розташованих уздовж сторін та діагоналі ромба відповідно,  $E$  – загальний модуль пружності моделі,  $\eta_e$  – коефіцієнт пропорційності, що описує в'язку реакцію демпферів (відноситься до примітивів, розташованих уздовж сторін ромба),  $l, l_e$  – лінійні розміри моделі та примітивів уздовж сторін ромба відповідно. Розмір  $l$  являє собою лінійний розмір недеформованої ділянки розглянутої частини сітківки, а  $l_d$  відповідає лінійному розміру діагонального примітиву і являє собою товщину  $d$  недеформованої сітківки.

Рівняння (4.6) слід доповнити зв'язком відносної деформації  $\varepsilon_e$  пружин вздовж сторін ромба із загальною деформацією моделі  $\varepsilon$  та деформацією  $\varepsilon_d$  діагонального (поперечного) примітива [19]:

$$\frac{d\varepsilon_e}{dt} = \frac{l_d \left( (1+\varepsilon_d)l_d - h \right) l_0}{(1+\varepsilon_e)l_e^2} \frac{d\varepsilon_d}{dt} + \frac{(1+\varepsilon)l^2}{(1+\varepsilon_e)l_e^2} \frac{d\varepsilon}{dt} \quad (4.7)$$

Система рівнянь (4.6) і (4.7) може бути суттєво спрощена в рамках розглянутих задач у спосіб, показаний у пункті 4.1.4. цього розділу.

### 4.1.3. Метод розрахунку критичного напруження

Як впливає з рис. 4.1. та з експериментальної залежності для  $\sigma(\varepsilon)$  сітківки свині, отриманої в роботі [200], розглянуті тут деформації належать до області, достатньо віддаленої від формування стаціонарної пластичної повзучості. Таким чином, можна апроксимувати  $f(\sigma)$  сітківки над великою друзою або відшаруванням ПЕС монотонно зростаючою функцією.

Перепишемо (4.1) в альтернативному вигляді

$$\sigma = E\varepsilon - f(\sigma)E \quad (4.8)$$

яка являє собою лінійну функцію зі зсувом відносно нуля, і де мірою переміщення є функція  $f(\sigma)$ . Ця обставина дає можливість реконструювати профіль  $f(\sigma)$  за експериментальною залежністю  $\sigma(\varepsilon)$  поза область пружної деформації.

Значення  $f(\sigma)$ , отримані з експериментальної залежності  $\sigma(\varepsilon)$  [200], відтворено на рис. 4.4. Очевидно, що це дійсно монотонно зростаюча функція, значення якої в розглянутому інтервалі деформацій добре описуються квадратним тричленом  $f(\sigma) = c_1\sigma^2 + c_2\sigma + c_3$ .

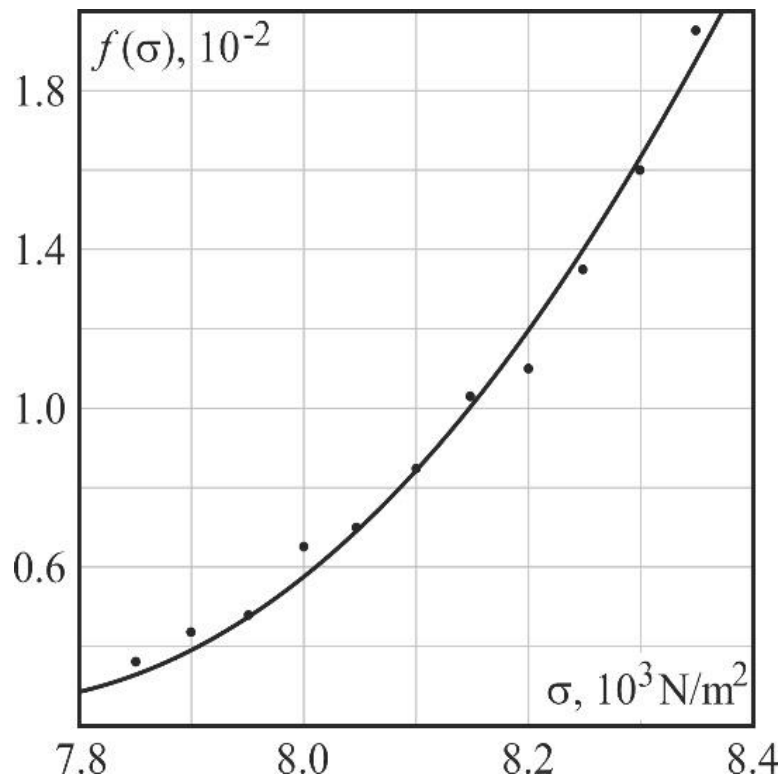


Рис. 4.4. Підгонка  $f(\sigma)$  (чорні точки) поліномом другого порядку (суцільна лінія)

Враховуючи (4.3) і (4.4) та явну форму для  $f(\sigma)$  при критичному напруженні, можна показати, що рівняння (4.4) має розв'язок:

$$2c_1\sigma_c + c_2 = 0 \quad (4.9)$$

Тому  $\sigma_e = -\frac{c_2}{2c_1}$ , де константи  $c_1$  і  $c_2$  визначаються апроксимацією функції пластичної деформації квадратичним тричленом (рис. 4.4).

#### 4.1.4 Отримання параметрів моделі

На основі розв'язання системи рівнянь (4.6), (4.7) можна отримати залежність  $\sigma(\varepsilon)$ , за допомогою якої можна відтворити швидкість повзучості сітківки  $\dot{\varepsilon}$ . Для цього вираз (4.6) можна переписати у спрощеному вигляді:

$$\sigma = \left( E^* \varepsilon_1 + \eta^* \frac{d\varepsilon_e}{dt} \right) \frac{(1+\varepsilon)l}{(1+\varepsilon_e)\sqrt{l^2+d^2}}, \quad (4.10)$$

де зроблено такі заміни:  $E^* = \frac{2E_e E}{E_d}$  та  $\eta^* = \frac{2\eta_e E}{E_d}$ , і враховано, що  $l_e \approx \frac{1}{2}\sqrt{l^2+d^2}$ .

Маючи на увазі, що  $d \ll l$  і  $\frac{d\varepsilon}{dt} = A\sigma^m$ , рівняння (4.9) можна переписати в остаточному вигляді:

$$\sigma = \left( E^* \varepsilon_e + \eta^* A\sigma^m \right) \frac{(1+\varepsilon)}{(1+\varepsilon_e)}. \quad (4.11)$$

З іншого боку, для помірних деформацій (коли  $\varepsilon_d \ll \varepsilon$ ) рівняння (4.11) можна ще більше спростити до:

$$\varepsilon_e = \left( \frac{l^2 \varepsilon}{d^2 + l^2} (\varepsilon + 2) + 1 \right)^{1/2} - 1. \quad (4.12)$$

За допомогою рівнянь (4.11) і (4.12) відтворено експериментальну залежність механічного напруження  $\sigma(\varepsilon)$  від деформації (див. рис. 4.2.). Очевидно, що при малих і середніх деформаціях спостерігається добре відтворення експериментальної залежності, а при великих деформаціях, коли напруження наближається до критичних значень – задовільне. Модельна залежність  $\sigma(\varepsilon)$ , що показана на рис. 4.2., була отримана при наступних

значеннях параметрів з виразу (4.10):  $E^* = 1.042 \cdot 10^5 \text{ N/m}^2$ ,  $\eta^* = 2.1 \text{ MPa} \cdot \text{s}$ ,  $A = 0.0021 \text{ s}^{-1}$ ,  $m = -0.638$ , де  $A$  і  $m$  – константи з апроксимаційного виразу для швидкості деформації [16-18].

Таким чином, отримано не тільки достовірне представлення експериментальної залежності  $\sigma(\varepsilon)$  для сітківки [200] на основі відповідної фізичної моделі, але й значення параметрів  $A$  і  $m$ , необхідних для розрахунку швидкості повзучості сітківки, які є важливими для оцінки критичного часу навантаження сітківки при заданому механічному навантаженні (див. підрозділ 4.1, рівняння (4.5)) і обговорюються в наступному розділі.

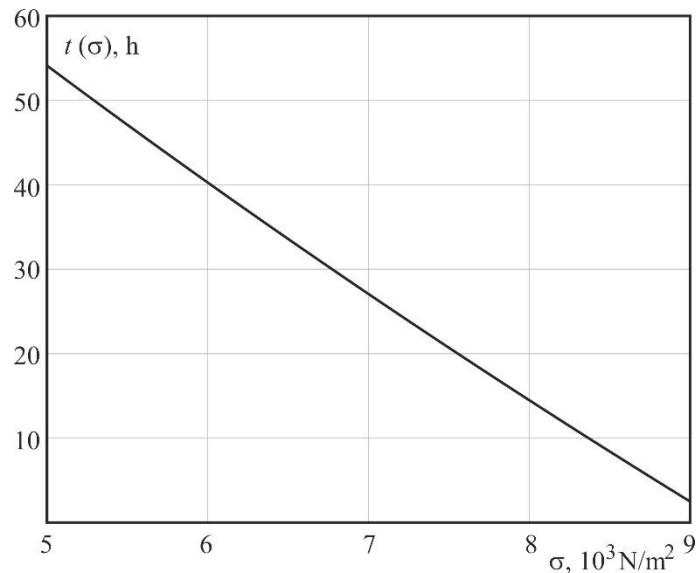
#### 4.1.5. Критичний час навантаження

Шляхом моделювання експериментальної залежності  $\sigma(\varepsilon)$  були отримані всі параметри, що входять у вираз (4.7). Це дає змогу оцінити критичний час навантаження сітківки при заданому значенні напруження. Нехтуючи миттєвим значенням пластичної деформації, рівняння (4.5) можна переписати у вигляді

$$t(\sigma) = \int_{\sigma}^{\sigma_c} \frac{1}{A\sigma^{m+1}} d\sigma = \frac{1}{Am\sigma^m} \Big|_{\sigma}^{\sigma_c}, \quad (4.13)$$

де критичне значення напруження  $\sigma_c = 9220 \text{ N/m}^2$  отримано за методом, описаним у підрозділі 2.3.

Виходячи з параметрів, отриманих у попередньому розділі, і використовуючи формулу (4.13), можна відновити залежність критичного часу навантаження  $t(\sigma)$  від величини механічного напруження (див. рис. 4.5).



**Рис. 4.5. Залежність часу критичного навантаження від величини механічного напруження.**

Примітка:  $t$  – критичний час навантаження, а  $\sigma$  – нормальне механічне напруження в сітківці, що виникає внаслідок її розтягування в зоні набряку або друзи.

Формально значення часу, отримані як функція напруження, відповідають часу, коли відбувається незворотна механічна деструкція тканини. З біологічної точки зору, збільшення механічного напруження в тканині сітківки спричиняє зниження перфузії в ній [129]. Останнє може призвести до порушення транспорту продуктів метаболізму гангліозних клітин, а також до мітохондріальної дисфункції [129], що, в свою чергу, спричиняє загибель гангліозних клітин і глибоку втрату зорової функції. Згідно з дослідженнями аксонального та гангліонарного транспорту *in vivo* [129], існує авторегуляція перфузії при тисках нижче  $P = 40$  мм рт.ст. Хоча в роботі [129] проблема авторегуляції перфузії обговорюється в першу чергу в контексті глаукомної нейропатії, слід зазначити, що тиск  $P$  в розглянутих тканинах викликає механічні напруження  $\sigma_p$ , вище яких авторегуляція порушується. З огляду на високий рівень кровопостачання головки зорового нерва і аксонів, що йдуть до неї, можна очікувати, що в тканинах сітківки зі

зниженим кровообігом відповідне механічне напруження, яке призводить до порушення перфузійної авторегуляції, не перевищує  $\sigma_p$  істотно. Примітно, що перехід від пружних до пластичних деформацій сітківки спостерігається і в околі механічних напружень  $\sigma_b \approx 6 \cdot 10^3 \text{ N/m}^2$  [200], порівнянних з вищезгаданим. Враховуючи, що модель не враховує явища авторегуляції перфузії та вплив регенеративних процесів у тканині сітківки, слід очікувати, що реальні значення часу руйнування сітківки  $t_f(\sigma)$ , при механічних напруженнях, менших за  $\sigma_b$ , можуть бути дещо вищими за розрахункові  $t(\sigma)$  (рис. 4.5).

Проведений розрахунок механічних напружень у тканині сітківки з послідовним врахуванням ефектів повзучості може бути поширений на інші задачі біомеханіки тканин ока, зокрема, на проблеми глаукоми.

Проведеним розрахунком механічних напружень у тканині сітківки отриману залежність слід розглядати як нульове наближення, враховуючи обставини, зазначені в кінці підрозділу 4.1.5. Істинні значення часу повзучості сітківки можуть суттєво відрізнятися від розрахункових і є предметом подальшого аналізу, який представлений у наступних підрозділах цього розділу.

Отриманий кількісний критерій функціонального прогнозу стану сітківки вказує на значущість не тільки кількості рідини під ПЕС або висоти його елевації, але й тривалості цих морфологічних змін.

## **4.2. Модернізований підхід до аналізу ролі пластичних ефектів при незворотних деформаціях сітківки за ВМД**

У попередньому підрозділі представлений спрощений підхід до аналізу розвитку пластичних деформацій в сітківці людини під впливом об'ємних депозитів ліпофусцина чи набряку, які спостерігаються при ВМД. Нажаль отримана оцінка часу розвинення незворотних пластичних деформацій досить



погано корелює з існуючими клінічними даними типового перебігу ВМД. Значення часу пластичного руйнування сітківки у декілька десятків годин виглядає дуже малим зважаючи на те, що негативні прояви нВМД можуть розвиватися протягом місяців та навіть років. Невідповідність отриманої кількісної оцінки клінічним реаліям є результатом значних спрощень, які були застосовані в попередньому підрозділі. Так при будуванні моделі не були враховані ефекти значної нелінійності та немонотонності пластичного руйнування тканини сітківки, які спостерігаються в експерименті [200]. Така складна поведінка пластичних деформацій тканини є наслідком надзвичайно складної будови сітківки, змінення структури цитоскелету клітин сітківки протягом довгої у часі її деформації. В цьому розділі буде представлено теоретично наближення, яке враховує вищезгадані ефекти і на ґрунті яких буде отримано нові аналітичні співвідношення та значення часу пластичного руйнування сітківки людини, які значно краще корелюють з існуючими клінічними даними перебігу ВМД.

Як відмічалось нами вище, прогнозування негативного розвитку ВМД а також розробка критичних діагностичних критеріїв настання умов для незворотної втрати зору є не тільки актуальним, але й складним завданням у зв'язку зі значною варіабельністю перебігу та розвитку цього захворювання у пацієнтів. Загальновідомою ознакою ВМД є утворення ліпофусцинових відкладень (друз) в комплексі пігментний епітелій сітківки (ПЕС) – мембрана Бруха (МБ). Друзи в просторі між ПЕС і МБ добре виявляються на зображеннях оптичної когерентної томографії (ОКТ) очного дна. Наявність друз є необхідною, але недостатньою умовою для розвитку подальших несприятливих наслідків ВМД.

На рис. 4.6 наведено фрагменти ОКТ-сканів трьох різних пацієнтів з ВМД.

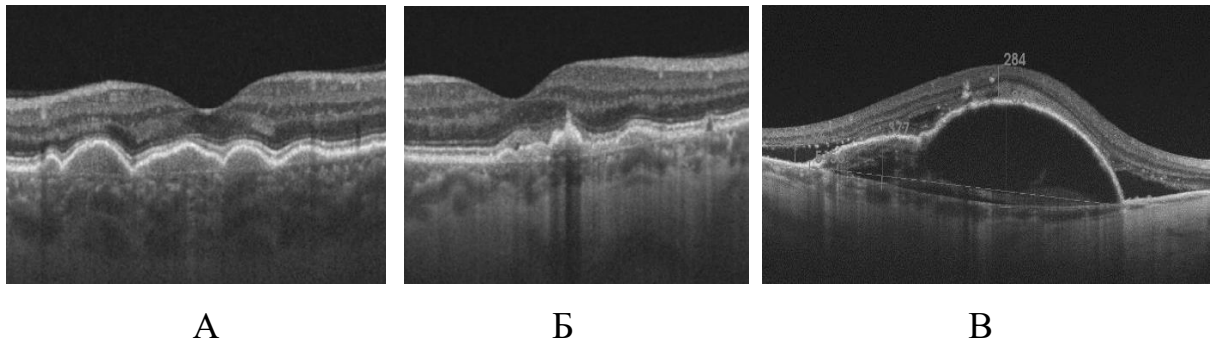


Рис. 4.6. Фрагменти ОКТ-сканів очного дна пацієнтів з різними варіантами перебігу захворювання ВМД.

Приміки:

1. А - м'які друзи
2. Б - тверді субфовеоллярні друзи
3. В - відшарування ПЕС, відшарування нейроепітелію

З одного боку, при ВМД збільшується концентрація ліпофусцину в клітинах ПЕС з подальшою його кластеризацією [114; 169], а з іншого боку, спостерігається зростання друз. Крім того, збільшення концентрації ліпофусцину в ПЕС-клітинах пригнічує процеси фагоцитозу зовнішніх сегментів фоторецепторів сітківки [378]. Однак дослідження автофлуоресценції гранул ліпофусцину в клітинах ПЕС [169] показали, що навіть у випадках, коли понад 70 % видимого простору клітини заповнено ліпофусцином, а сам об'єм клітини збільшився більш ніж у п'ять разів, достовірних ознак настання явищ незворотних змін не спостерігається. Таким чином, при проведенні відповідної терапії та відновленні нормальної міграції продуктів метаболізму зберігається висока ймовірність відновлення зорових функцій пацієнта. Таким чином, висока концентрація ліпофусцину в ПЕС і великий об'єм друз самі по собі не можуть служити надійним прогностичним критерієм негативного розвитку ВМД. Дійсно, як легко побачити на ОКТ-скані (Б) (рис. 4.6), під друзою спостерігається чітко виражений "ефект водоспаду", що свідчить про дисфункцію ПЕС. Цікаво, що на сканограмі (А) цього ж рисунку подібного ефекту не спостерігається, а структура ПЕС чітко

візуалізується, незважаючи на значно більший об'єм друз, ніж на сканограмі (Б).

У підрозділі 4.1 цього розділу розглядалися деформації тканини сітківки для дуже великих друз або вологої форми ВМД (рис. 4.6, В), тоді як початкова стадія захворювання зазвичай не супроводжується значними змінами профілю внутрішнього шару сітківки.

У цьому дослідженні ми спробуємо спрогнозувати строки розвитку пізньої (вологої) форми ВМД на основі аналізу особливостей ОКТ-сканів очного дна пацієнтів з початковою, або проміжною стадіями сухої форми вікової макулодегенерації.

Представлене дослідження ґрунтується в першу чергу на детальному аналізі та відтворенні експериментальної залежності механічних напружень, що виникають у сітківці в результаті її розтягування [200]. Пункт «Побудова сильно нелінійної реологічної моделі сітківки» присвячений створенню фізичної моделі, здатної реалістично відтворювати еволюцію деформацій сітківки під дією зовнішніх механічних факторів, що повільно змінюються. Для побудови моделі використовується нетривіальна комбінація модельних примітивів Максвелла-Кельвіна-Фойхта [110]. При отриманні аналітичних співвідношень використовуються стандартні методи розв'язання диференціальних та інтегральних рівнянь. У випадках, коли отримання аналітичних співвідношень було неможливим, використовувався метод ітерацій.

ОКТ-скани які наводяться в даному розділі, та які використовувалися як об'єкти кількісного аналізу, були отримані при ОКТ сітківки на DRI Swept-Source OCT Triton plus (Topcon) в радіальному режимі (Dia 6,0 мм Overlap 16). В основу дослідження були покладені випадки пацієнтів (вікова група 60-80 років), які звернулися в клініку зі скаргами на поступове зниження зору протягом останніх 5 років і відчуття метаморфозії протягом 1,5 років. Пацієнтам було проведено стандартне офтальмологічне обстеження:

візометрія, тонометрія, периметрія, офтальмоскопія та спектральна ОКТ сітківки. За даними ОКТ за 2018-2020 рр. у обстежених пацієнтів виявлено накопичення субфовеолярних зливних друз. Товщина сітківки біля фовеа становила 203-208 мкм, товщина субфовеолярного судинного шару – 234-245 мкм, максимально коригована гострота зору (МКГЗ) – 0,7-0,8. У 2022 році за даними ОКТ сітківки товщина сітківки у фовеа становила 180 мкм, з'явилося скупчення рідини в субретинальному та субпігментному епітелії з підвищенням пігментного епітелію до 113 мкм. Товщина судинного шару становила 223-260 мкм, МКГЗ – 0,2-0,3.

#### **4.2.1. Побудова сильно нелінійної реологічної моделі сітківки**

Центральна ідея представленої нижче теорії полягає в тому, що сітківка, під впливом набряку або друзи і зазнаючи значної деформації, перебуває в стані немонотонної пластичної повзучості. Остання є результатом складної суперпозиції внесків, обумовлених різноманітними факторами, які включають зміни форми клітини, її цитоскелету в результаті утворення стресових волокон [114; 182] та порушення адгезії клітин (в першу чергу, в пігментному шарі, який зазнає найбільш значних деформацій). Слід враховувати, що згадані фактори конкурують між собою і по-різному проявляються на різних етапах деформації. Серед перерахованих вище факторів ми свідомо не згадували екструзії та колективні клітинні топологічні перебудови (наприклад T1-перехід), а також поділ клітин.

Хоча відомо, що T1-переходи відіграють вирішальну роль у розвитку сітківки, слід розуміти, що сітківка дорослої людини значною мірою складається з постмітотичних клітин, які мають обмежену регенеративну здатність. Це означає, що будь-які зміни в організації тканини або позиціонуванні клітин, які відбуваються в дорослому віці, швидше за все, є результатом інших механізмів, ніж ті, що керують її розвитком.

Певні типи клітин дорослої сітківки, такі як клітини ПЕС, можуть зазнавати обмежених клітинних перебудов у відповідь на травму або захворювання [114; 182]. Однак ці перебудови, схоже, не включають такі ж координовані рухи і зміни форми, які характерні для T1-переходів під час розвитку.

Згадана вище пластична повзучість сітківки відбувається вкрай повільно, і безпосереднє вимірювання її кількісних характеристик (наприклад, швидкості пластичного потоку) видається складним. Тим не менш, очевидні прояви пластичних деформацій спостерігалися в роботах [70; 200]. Хоча в цих роботах наведено результати досліджень *in vitro*, немає підстав вважати, що загальна картина деформацій буде принципово іншою в умовах *in vivo*. Тому нижче ми представимо реологічну модель тканини сітківки з урахуванням факторів пластичної деформації, згаданих на початку цього розділу. В результаті ми очікуємо, що розроблена модель буде з достатньою точністю відтворювати спостережувану експериментальну залежність  $\sigma(\varepsilon)$ , що дозволить отримати реалістичну оцінку швидкості пластичного потоку  $d\varepsilon_{pl}(t)/dt$  сітківки людини. Представлена нижче модель є суттєвим покращенням нашого попереднього підходу, представленого в роботі [186].

Відправною точкою подальших міркувань може бути уявлення про живу клітину як сукупність пружних, квазіпружних і в'язких елементів. Вочевидь, що реакція волокон, які утворюють цитоскелет клітини, а також мембран на зовнішнє механічне збурення буде переважно пружною, тоді як реакція цитоплазми на не дуже високочастотні збурення буде переважно в'язкою. Деформації розтягування також спричинятимуть внесок квазіпружних сил від адгезивних міжклітинних з'єднань.

Виходячи з вищесказаного, можна запропонувати послідовно-паралельне з'єднання в'язкопружних елементів як основний структурний елемент моделі (ОСЕМ) (див. рис. 4.7(a)). Вочевидь, що ОСЕМ можна

спростити, замінивши дві паралельні пружини однією з ефективною пружною константою цитоскелету  $E_{csc} = E_{mbr} + E_{fil}$  (рис. 4.7.(б)).

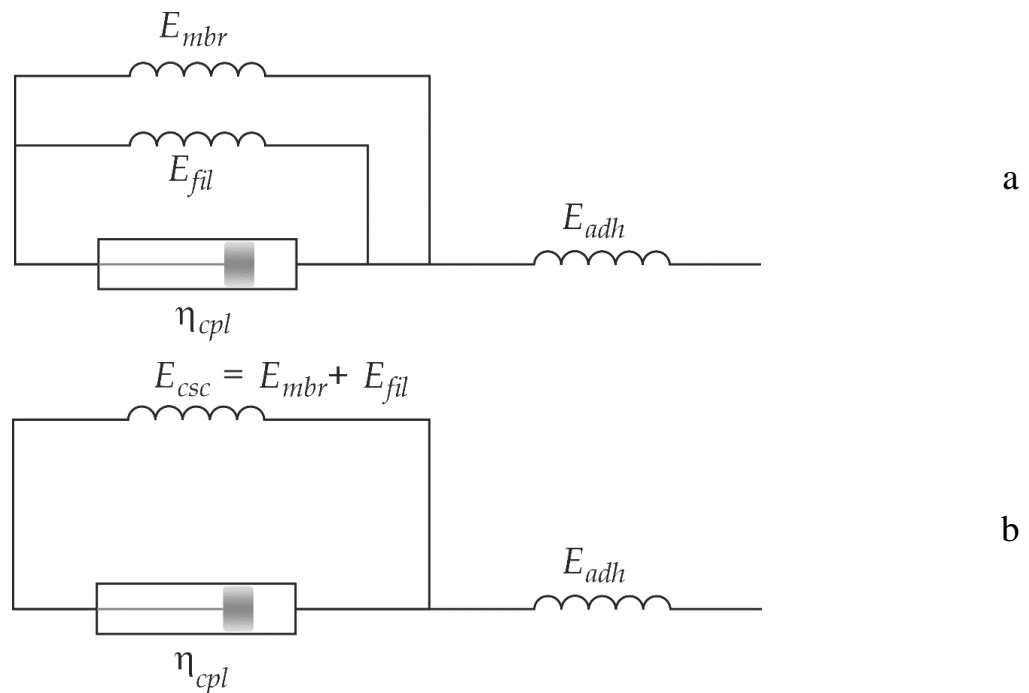


Рис. 4.7. Комбінація в'язкопружних елементів, що описують основні особливості реології клітин сітківки (а). Тут  $E_{mbr}$ ,  $E_{fil}$ ,  $E_{adh}$  – константи, що описують пружну реакцію мембран, філаментів та адгезивних міжклітинних з'єднань відповідно,  $\eta_{cpl}$  – коефіцієнт пропорційності, що описує в'язкий компонент реакції клітин (цитоплазму). Спрощене з'єднання – (б)

Фактично показаний на рис. 4.7. (б) ОСЕМ є послідовним з'єднанням пружини з в'язкопружним елементом Кельвіна-Фойгта. Нижче для позначення цього ОСЕМ ми будемо використовувати аббревіатуру "KVE".

Однак не варто сподіватися описати всю складну картину в'язкопружного відгуку сітківки на різних часових і деформаційних масштабах за допомогою одного KVE-примітиву. У зв'язку з цим слід також згадати важливі теоретичні висновки, сформульовані в роботі [15], де на основі аналізу знакопостійності Фур'є-представлення функції відгуку показано, що жодна скінченна мережа послідовно-паралельного з'єднання пружин і демпферів не

може відтворити в'язкопружний відгук живої тканини. Було запропоновано подолати цю складність шляхом введення в модель ефективної маси. Однак використання таких динамічних елементів у моделі може бути досить ефективним у випадку високочастотних збурень, коли виникнення помітних сил інерції може бути виправданим. Однак у квазістатичному випадку навантаження тканини ефекти, пов'язані з прискоренням течії тканини, будуть незначними і, отже, ефективна маса не зможе адекватно описувати суттєво нелінійні процеси.

Отже, сформулюємо, які нетривіальні ефекти повинна описувати модель сітківки, що створюється:

а) повільні деформації та релаксація механічного напруження тканини через поступову зміну геометрії її клітин;

б) явища зміцнення тканини за рахунок утворення додаткових волокон цитоскелету клітин при тривалому навантаженні та за рахунок зміни геометрії клітин при великих деформаціях тканини (рис. 4.8.);

в) поступове руйнування цитоскелету та міжклітинних адгезивних зв'язків при великих деформаціях.

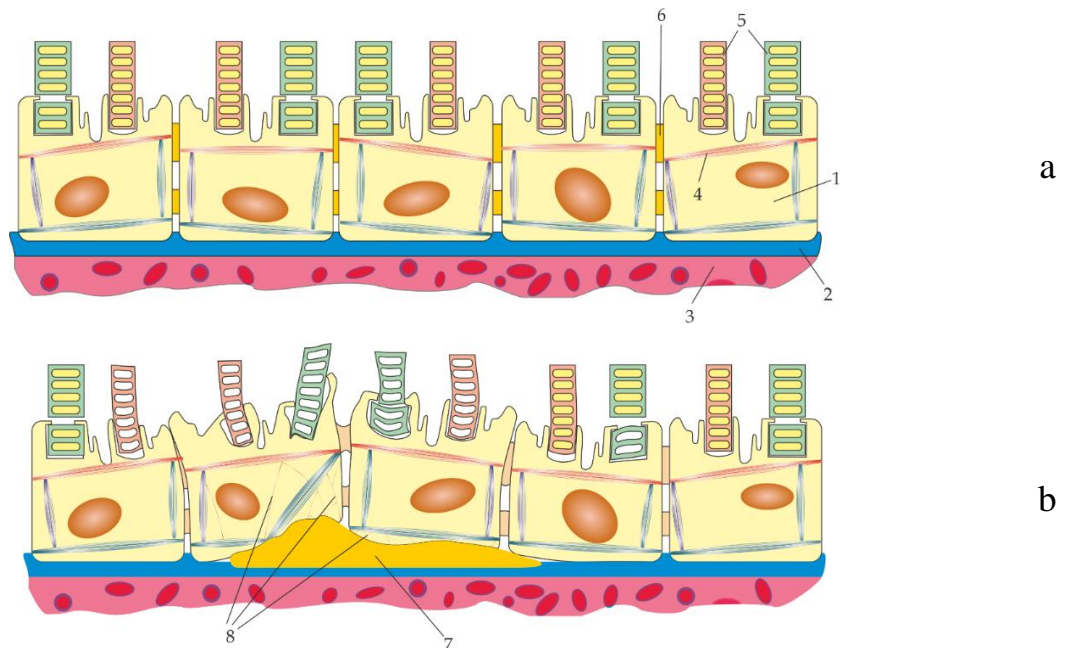


Рис. 4.8. Спрощене модельне зображення клітинної структури ПЕС (а) та її деформації внаслідок росту друзи (б). 1 – клітина ПЕС, 2 –

мембрана Бруха, 3 – судинний шар, 4 – клітинні філаменти, 5 – палички та колбочки фоторецепторів які фагоцитуються, 6 - міжклітинні адгезивні з'єднання, 7 - друза, 8 - стресові волокна, що з'явилися під дією тривалого механічного стресу

Ґрунтуючись на загальних ідеях роботи [110], модель, яка задовольняє зазначеним вище вимогам, представлена на рис. 4.9. Запропонована модель є результатом змішаного мостового з'єднання демпферів і пружин і тому не суперечить теоремі Поповича [15].

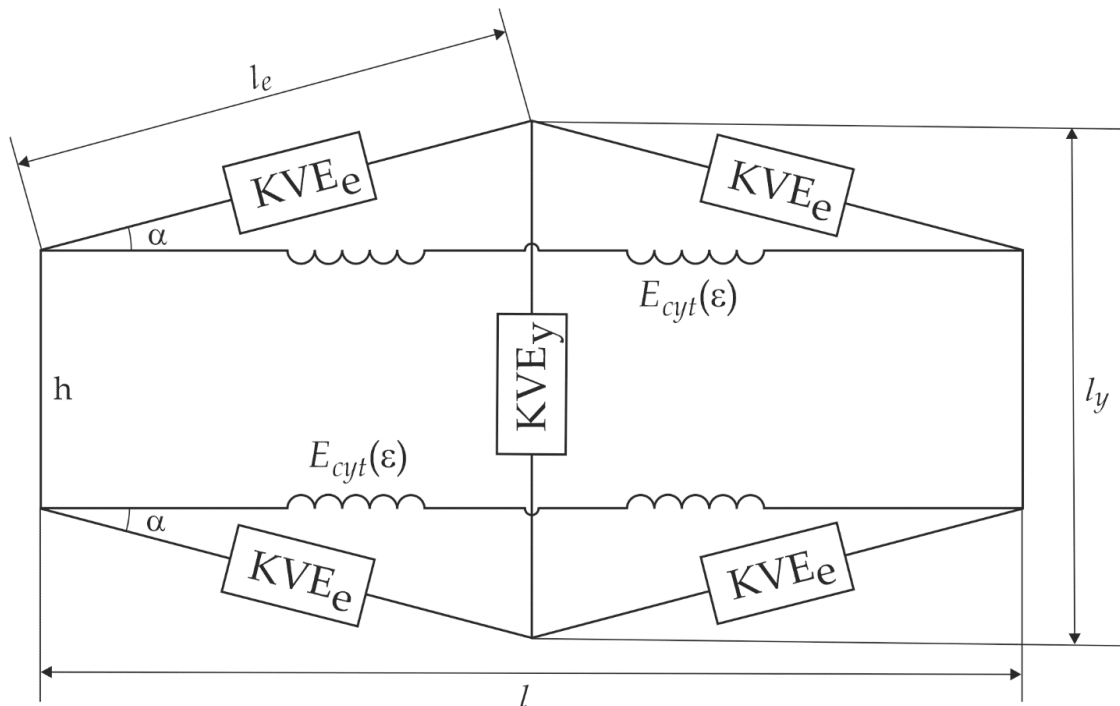


Рис. 4.9. Модель в'язкопружної поведінки сітківки ока людини. Це комбінація змішаного типу з'єднання елементів  $KVE$ , де поздовжні ( $KVE_e$ ) та поперечний ( $KVE_y$ ) елементи мають різні пружні та в'язкісні константи. Поздовжні пружини мають "пружний" параметр  $E_{cyt}$ , який складним чином залежить від деформації  $\epsilon$  і описує ефекти, пов'язані з ремоделюванням цитоскелету сітківки при тривалому навантаженні.

Уздовж поздовжніх ребер багатокутника, а також уздовж вертикальної діагоналі розташовуються примітиви  $KVE$  ( $KVE_e$  та  $KVE_y$  відповідно). В даному випадку для зменшення кількості модельних параметрів прийнято



спрощення, згідно з яким всі примітиви  $KVE_e$  вздовж ребер є однаковими. У недеформованому стані початкова геометрія моделі характеризується кутом  $\alpha$  між ребром і горизонталлю. У міру прикладання зовнішньої сили і збільшення деформації розтягування кут  $\alpha$  буде зменшуватися, тим самим описуючи зміцнення тканини за рахунок геометричних ефектів деформації клітин. Цей ефект буде тим сильніше виражений в моделі, чим менше значення висоти сполучної смуги  $h$  і чим більше співвідношення  $l_y / l$ .

Наявність демпферів у примітивах  $KVE$  забезпечує врахування повільної релаксації деформацій під дією тривалої зовнішньої сили. Нарешті, вздовж горизонталі модель містить негуківські пружини. Відповідний параметр жорсткості  $E_{cyt}(\varepsilon)$  складним немонотонним чином залежить від ступеня поточної деформації і покликаний враховувати складні явища, спричинені еволюційними змінами в цитоскелеті внаслідок значних і тривалих деформацій. Явна формула для  $E_{cyt}(\varepsilon)$  буде розглянута в наступному пункті.

#### 4.2.2. Математичний опис фізичної моделі сітківки

Для примітиву  $KVE$  можна записати [110] наступне диференціальне рівняння, яке пов'язує механічні напруження з деформаціями:

$$\frac{d\sigma_{KVE}}{dt} + \frac{E_1 + E_2}{\eta} \sigma_{KVE} = E_1 \frac{d\varepsilon}{dt} + \frac{E_1 E_2}{\eta} \varepsilon. \quad (4.14)$$

Розв'язок останнього  $\sigma_{KVE}^{(i)} = \xi \frac{E_i \eta}{E_{i_1} + E_{i_2}} + \frac{E_i E_{i_2}}{E_{i_1} + E_{i_2}} \varepsilon_i + \left( E_{i_2} \varepsilon_{0,i_2} - \xi \frac{E_i \eta}{E_{i_1} + E_{i_2}} \right) \cdot e^{-\frac{E_i + E_{i_2}}{\eta} t}$

$i = e, y$ . Нижче ми будемо вважати, що

$$\varepsilon_i(t) = \xi t. \quad (4.15)$$

Це припущення впливає з розмірних міркувань, оскільки згідно з [67] об'єм відкладень ліпофусцину збільшується за законом  $V_{drus} \propto t^3$ . Таким чином,

можна припустити, що лінійний розмір друзи збільшується з часом відповідно до формули (4.15).

При цьому слід враховувати, що друзи формувалися роками. Іншими словами, абсолютні значення швидкості їх росту дуже малі, тобто коефіцієнт  $\xi \ll 1$ . Враховуючи типову висоту відкладень ліпофусцину і типовий час, за який вони формуються, можна припустити, що  $\xi \approx 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ , тобто, що

$\xi \frac{E_i \eta_i}{E_{i_1} + E_{i_2}} \ll \frac{E_i E_{i_2}}{E_{i_1} + E_{i_2}} \varepsilon$  в більшій частині діапазону значень  $\varepsilon$ . В результаті:

$$\sigma_{KVE}^{(i)} \approx \frac{E_i E_{i_2}}{E_{i_1} + E_{i_2}} \varepsilon_i + E_{2_i} \left( \frac{l_{0i_1}}{l_{0i_2}} + 1 \right) \varepsilon_i \cdot e^{-\frac{E_{i_1} + E_{i_2}}{\eta_i} t}. \quad (4.16)$$

Розглядаючи еволюцію деформацій сітківки внаслідок набряку або друзи, що розвивається як квазістатичний процес, можна записати для 2D нелінійної моделі наступну систему рівнянь:

$$\begin{cases} 2\sigma_{KVE}^{(e)} \cos \alpha + 2E_{cyt}(\varepsilon) \varepsilon = \sigma \\ 2\sigma_{KVE}^{(e)} \sin \alpha = \sigma_{KVE}^{(y)} \end{cases}, \quad (4.17)$$

$$\text{де } \sin \alpha = \frac{l_y - h}{2l_e} = \frac{(1 + \varepsilon_y) l_{0y} - h}{2(1 + \varepsilon_e) l_{0e}}, \quad \cos \alpha = \frac{l}{2l_e} = \frac{(1 + \varepsilon) l_0}{2(1 + \varepsilon_e) l_{0e}}.$$

Очевидно, що:

$$\sigma = \left\{ \frac{E_{y_1} E_{y_2}}{E_{y_1} + E_{y_2}} + E_{y_2} (g + 1) \cdot e^{-\frac{E_{y_1} + E_{y_2}}{\eta} t} \right\} \frac{v(\varepsilon) \varepsilon (1 + \varepsilon) l_0}{(1 + v(\varepsilon) \varepsilon) l_{0y} - h} + 2E_{cyt}(\varepsilon) \varepsilon, \quad (4.18)$$

де  $g = l_{0y_1} / l_{0y_2}$ , а  $E_{cyt}(\varepsilon)$  – описується феноменологічним виразом:

$$E_{cyt}(\varepsilon) = E_{cyt}^{hard} \frac{1}{1 + e^{-a_1(\varepsilon - \varepsilon_1)}} \frac{1}{1 + e^{a_2(\varepsilon - \varepsilon_2)}} - E_{cyt}^{disrup}(\varepsilon) \frac{1}{1 + e^{-a_3(\varepsilon - \varepsilon_3)}}.$$

Перша складова в  $E_{cyt}(\varepsilon)$  описує зміцнення і розвантаження тканини сітківки за рахунок зміни цитоскелету клітин в області середніх і великих

деформацій. Перша сигмоїда  $\frac{1}{1 + e^{-a_1(\varepsilon - \varepsilon_1)}}$  описує плавне зростання жорсткості клітин ПЕС (які зазнають максимальної деформації друзами) при деформаціях вище  $\varepsilon_1$ . Друга  $\frac{1}{1 + e^{a_2(\varepsilon - \varepsilon_2)}}$  описує зменшення жорсткості, яке неминуче відбувається через порушення адгезії та цитоскелету клітин при великих деформаціях ( $\varepsilon > \varepsilon_2$ ). Параметри  $a_1$  та  $a_2$ , що визначають швидкість збільшення та зменшення жорсткості тканини, є вільними (за винятком вимоги їх додатності) і підібрані для найкращого відтворення експериментальної залежності  $\sigma(\varepsilon)$ . Тим часом на значення  $\varepsilon_1$  та  $\varepsilon_2$  накладаються деякі обмеження. Так, значення  $\varepsilon_1$  не повинно бути більшим за 0,08 – деформації, вище яких спостерігається чітко виражена нелінійна та немонотонна поведінка  $\sigma(\varepsilon)$ . Значення  $\varepsilon_2$  не повинно бути більшим за 0,75 – деформації, при якій спостерігається найбільш значне розвантаження перед остаточним зміцненням і руйнуванням сітківки. Від'ємна складова  $E_{cyt}(\varepsilon)$  описує наслідки руйнування тканини сітківки при дуже великих деформаціях  $\varepsilon > \varepsilon_3$ .

З рис. 4.10 видно, що  $\varepsilon_3$  має бути близьким до 0,9.  $E_{cyt}^{disrup}(\varepsilon)$  приймається рівним  $E_{cyt}^{disrup}(\varepsilon) = \frac{E_{y_1} E_{y_2}}{E_{y_1} + E_{y_2}} \frac{\nu(\varepsilon) \varepsilon (1 + \varepsilon) l_0}{(1 + \nu(\varepsilon) \varepsilon) l_{0y} - h}$ , що забезпечує прагнення результуючого механічного напруження при  $\varepsilon > \varepsilon_3$  до нуля.

Також у (4.18) застосовані наступні зв'язки між константами, які впливають з геометричних та фізичних причин:  $(l_{0y} - h)^2 + l_0^2 = 4l_{0e}^2$  та  $|\varepsilon_y| = \nu\varepsilon$  де  $\nu$  – коефіцієнт Пуассона.

Тут слід зазначити, що останнє є досить грубим спрощенням, якщо вважати параметр  $\nu$  постійним. Навіть у рамках спрощених уявлень [111] структура сітківки дуже складна і являє собою багат шарову клітинну структуру, де в кожному шарі клітини відрізняються як за геометрією, типом цитоскелета, так і за адгезивними зв'язками. Цим пояснюється нетривіальна

поведінка  $\sigma(\varepsilon)$ , що спостерігається в експерименті [200] (див. також рис. 4.10). В дійсності слід очікувати, що коефіцієнт Пуассона  $\nu$  не буде постійним за межами пружного діапазону деформацій  $\varepsilon$ . За даними [170] спостерігається аномально швидке зростання коефіцієнта Пуассона при достатньо великих одновісних деформаціях. Хоча зрозуміло, що колагенова сітка, розглянута в [170], не відповідає за своїми властивостями сітківці, два незаперечних факти не можна ігнорувати:

1) В області пружних деформацій тканина сітківки має малу стисливість і тому значення коефіцієнта Пуассона має бути близьким до  $\nu_0 \approx 0.5$  [33, 39].

2) Згідно з експериментальною залежністю  $\sigma(\varepsilon)$  [200] на  $\varepsilon = \varepsilon_{disr} \approx 0.9$  явно має місце розрив сітківки. Таким чином, очевидно, що при  $\varepsilon_{disr} = 0.9$  поперечна деформація  $\varepsilon_y^{(disr)} = -1$ . Що відповідає коефіцієнту Пуассона

більшому за одиницю  $\nu_{max} = -\frac{\varepsilon_y^{(disr)}}{\varepsilon_{disr}} = 1.11$ .

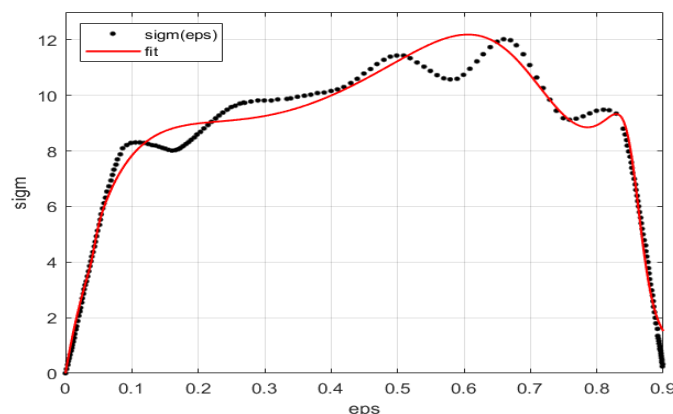


Рис. 4.10. Експериментальна залежність  $\sigma(\varepsilon)$  [200] для сітківки свині (точки) та її відтворення за допомогою моделі (червона лінія). По вертикальній осі відкладено механічні напруження в кПа, по горизонталі – відносна деформація

Отже, можна зробити висновок, що коефіцієнт Пуассона сітківки буде зростати зі збільшенням деформації (рис. 4.11, (a)).

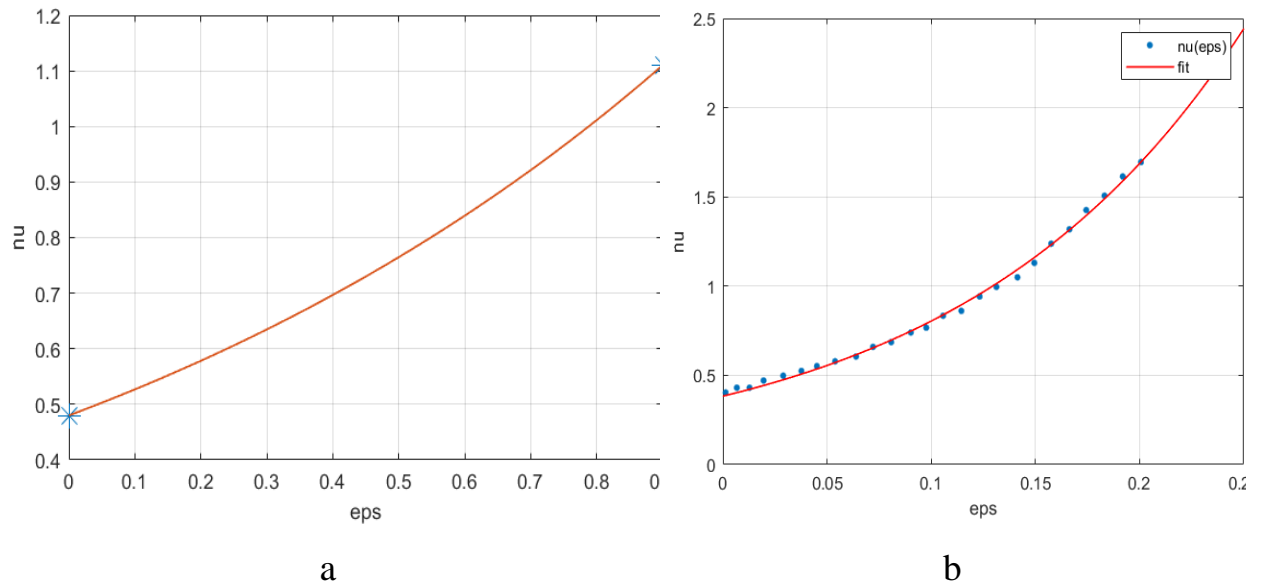


Рис. 4.11. а - Гіпотетична залежність  $\nu(\varepsilon)$  для сітківки ока людини. Зірками зображено теоретично передбачені значення  $\nu$ . Червона лінія описується рівнянням (4.6); б - Експериментальна поведінка коефіцієнта Пуассона для колагенової мережі [170] (крапки) та його відтворення виразом  $\nu(\varepsilon) = ae^{b\varepsilon}$  (лінія),  $a$  та  $b$  - константи підгонки

Враховуючи загальний характер зростання коефіцієнта Пуассона, що спостерігається в [38] (див. рис. 4. 11 (б)), опишемо еволюцію  $\nu(\varepsilon)$  виразом:

$$\nu(\varepsilon) = \nu_0 \cdot e^{b\varepsilon}. \quad (4.19)$$

Тут  $b = \frac{1}{\varepsilon_{disr}} \ln\left(\frac{\nu_{max}}{\nu_0}\right)$ , а  $\nu_0$  – значення коефіцієнта Пуассона, взяте для

сітківки в області пружних деформацій.

### 4.3. Часова еволюція механічних напружень розтягування сітківки

Залежність  $\sigma(\varepsilon)$ , розрахована для моделі за формулою (18), та ступінь її відповідності спостережуваним експериментальним значенням  $\sigma_{exp}(\varepsilon)$

наведено на рис. 4.10. Використовувалися такі значення параметрів  $E_{y_1} = 2.095$ ,  $E_{y_2} = 124.4$ ,  $l_{0y_1} = 0.1675$ ,  $l_{0y_2} = 0.0502$ ,  $\eta = 3547$ ,  $l_0 = 0.1145$ ,  $h = 0.01$ ,  $a_1 = 277.1$ ,  $\varepsilon_1 = 0.04354$ ,  $a_2 = 17.43$ ,  $\varepsilon_2 = 0.717$ ,  $a_3 = 88.59$ ,  $\varepsilon_3 = 0.857$  і  $E_{cyl}^{hard} = 9.398$ . З рис. 4.10 видно, що модель дуже добре відтворює основні риси залежності  $\sigma_{exp}(\varepsilon)$ . Достовірне узгодження спостерігається як в області пружних деформацій, так і в області руйнування тканини. При проміжних деформаціях  $\sigma(\varepsilon)$  поводить немонотонно, що добре узгоджується з експериментом і, вочевидь, пов'язано з послідовними пластичними явищами в різних шарах сітківки [200; 70]. Важливо, що формула (4.18) включає параметр часу  $t$ , тоді як залежність  $\sigma_{exp}(\varepsilon)$  в явному вигляді його не містить. Однак, оскільки експеримент проводився при постійній швидкості  $\dot{\varepsilon}$ , то часовий параметр можна виразити як  $t = \varepsilon / \dot{\varepsilon}$ . Останнє означає, що  $\eta$  – це фактично параметр, який масштабується, від якого безпосередньо залежить швидкість пластичної течії моделі.

На ґрунті побудованої фізичної моделі можна оцінити час розвитку потенційно небезпечних механічних напружень у сітківці внаслідок утворення друз або набряку.

Припустимо, що під час прогресування ВМД у пацієнта спостерігається квазімонотонне зростання відкладень ліпофусцину. Внаслідок цього в ділянці зовнішнього шару сітківки та її пігментного епітелію формуються значні деформації розтягування. Деформації генерують значні механічні *істинні* напруження  $\sigma$  [103]. Тут ми будемо розрізняти згадане *істинне* напруження  $\sigma = F / S$  та його інженерне значення  $\sigma_0 = F / S_0$  [103], де  $F$  – нормальна сила до поперечного перерізу.  $\sigma$  і  $\sigma_0$  відрізняються величиною поперечного перерізу, де  $S_0$  - відноситься до початкової площі поперечного перерізу (недеформованої) тканини. Тоді, вочевидь,  $\sigma_0 = \frac{S}{S_0} \sigma$ , що з міркувань

розмірності можна переписати як  $\sigma_0 = \frac{(y + \delta y)^2}{y^2} \sigma$ , де  $y$  і  $\delta y$  – характерний поперечний розмір та його зміна внаслідок деформації відповідно. В результаті

$$\sigma_0 = (1 + 2\nu(\varepsilon)\varepsilon + \nu^2(\varepsilon)\varepsilon^2) \sigma. \quad (4.20)$$

Диференціюючи останній вираз за часом, можна легко отримати залежність між швидкістю деформації  $d\varepsilon / dt$  і швидкістю зміни механічного напруження  $d\sigma / dt$ :

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{(1 + 2\nu(\varepsilon)\varepsilon + \nu^2(\varepsilon)\varepsilon^2)}{2 \left( \varepsilon \frac{d\nu}{d\varepsilon} + \nu \left( 1 - \varepsilon^2 \frac{d\nu}{d\varepsilon} - \nu\varepsilon \right) \right)} \frac{d\sigma}{dt}. \quad (4.21)$$

Еволюція деформацій  $\varepsilon(\sigma, t)|_{\sigma=3.6kPa}$ , відтворена за описаною вище моделлю, зображена на рис. 4.12. Отриману залежність можна апроксимувати формулою:

$$\varepsilon_{fit}(\sigma, t) = \varepsilon_0(\sigma) + \frac{\varepsilon_{sat}(\sigma)}{1 + \exp(-\beta(\sigma)(t - \tau(\sigma)))}. \quad (4.22)$$

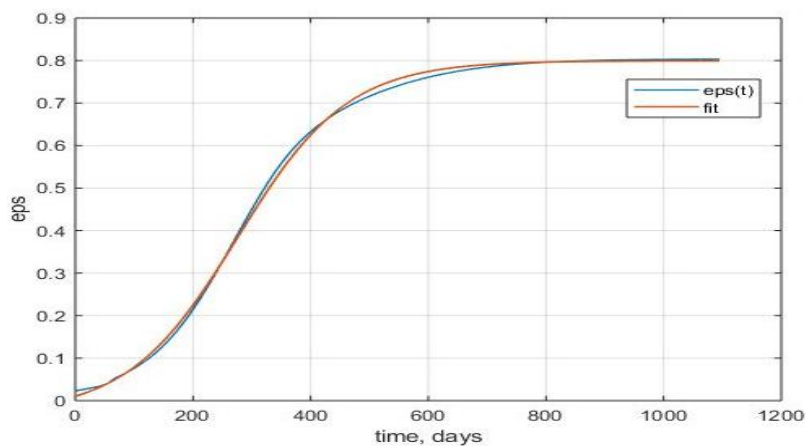


Рис. 4.12. Еволюція деформації  $\varepsilon(\sigma, t)$  моделі сітківки під дією постійної зусилля  $\sigma = 3.6kPa$  (синя лінія) та її апроксимація за допомогою (4.22) (червона лінія).

Відповідне відтворення  $\varepsilon(\sigma, t)|_{\sigma=3.6kPa}$  функцією  $\varepsilon_{fit}(\sigma, t)$  також показано на рис. 4.12. Параметри підгонки  $\varepsilon_0, \varepsilon_{sat}, \beta$  та  $\tau$  залежать від  $\sigma$ , де  $\varepsilon_0$  та  $\varepsilon_{sat}$  мають сенс значення відносних деформацій при нульовому та нескінченному часі відповідно.

Враховуючи залежність параметрів від  $\sigma$  в (4.22) можна отримати:

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \left( \frac{d\varepsilon_0}{d\sigma} + \frac{d\varepsilon_{sat}/d\sigma}{1 + e^{-\beta(t-\tau)}} + \frac{\varepsilon_{sat} \left( \frac{d\beta}{d\sigma}(t-\tau) - \beta \frac{d\tau}{d\sigma} \right) e^{-\beta(t-\tau)}}{(1 + e^{-\beta(t-\tau)})^2} \right) \frac{d\sigma}{dt} + \frac{\varepsilon_{sat} \beta e^{-\beta(t-\tau)}}{(1 + e^{-\beta(t-\tau)})^2} \quad (4.23)$$

і підставивши останнє в (4.21), матимемо

$$t_d = \int_{\sigma_0}^{\sigma_d} \frac{\frac{(1+2\nu(\varepsilon)\varepsilon + \nu^2(\varepsilon)\varepsilon^2)}{2 \left( \varepsilon \frac{d\nu}{d\varepsilon} + \nu \left( 1 - \varepsilon^2 \frac{d\nu}{d\varepsilon} - \nu\varepsilon \right) \right) \sigma'} - \frac{\varepsilon_{sat} \left( \frac{d\beta}{d\sigma}(t-\tau) - \beta \frac{d\tau}{d\sigma} \right) e^{-\beta(t-\tau)}}{(1 + e^{-\beta(t-\tau)})^2} - \frac{d\varepsilon_{sat}/d\sigma'}{1 + e^{-\beta(t-\tau)}} - \frac{d\varepsilon_0}{d\sigma'}}{\varepsilon_{sat} \beta e^{-\beta(t-\tau)} / (1 + e^{-\beta(t-\tau)})^2} d\sigma'. \quad (4.24)$$

Тут  $\sigma_d$  – це істинне механічне напруження, при якому спостерігається незворотне руйнування тканинної структури на внутрішній поверхні сітківки. Взагалі кажучи строге визначення величини  $\sigma_d$  це окреме важливе питання, якому можна присвятити окреме дослідження. Нижче, у наступному пункті ми наведемо якісні доводи, завдяки яким  $\sigma_d$  приймалася рівною межі текучості тканини  $\approx 8 kPa$  [200].

Отриманий вираз для часу еволюції механічної деформації сітківки від початкового механічного напруження  $\sigma_0$  до кінцевого  $\sigma_d$  є інтегральним рівнянням, яке важко розв'язати аналітично, але відносно легко розв'язується ітераційними методами.

У табл. 4.1 наведено отримані за допомогою формули (4.24) оцінки для часу зростання механічного напруження від різних значень початкового напруження  $\sigma_0$  до небезпечного значення  $\sigma_d$ .



Таблиця 4.1.

**Час зростання механічної деформації від  $\sigma_0$  до  $\sigma_d$  у пацієнта X**

$N$	$\sigma_0, \text{ N/m}^2$	$\sigma_d, \text{ N/m}^2$	$t_d, \text{ days}$
1	1.5	8.2	269±23
2	2.7	8.2	229±20
3	4.5	8.2	176±14

Таким чином, у цій роботі ми суттєво модифікували фізичну модель сітківки людини, сформульовану нами в роботі [186]. На основі вдосконаленої моделі ми отримали оцінки часу розвитку незворотних деформацій сітківки внаслідок утворення об'ємних ліпофусцинових друз, які тісно асоціюються з тяжким перебігом ВМД. Нові оцінки значно краще узгоджуються з клінічною картиною ВМД, ніж ті, що отримані в роботі [186]. Також сформульована модель відтворює всі основні деталі експериментальної залежності  $\sigma(\varepsilon)$ , що є важливим результатом в контексті подальшого вивчення питання механіки ретини людини.

**4.4. Проблема обчислення механічних напружень в об'ємі сітківки**

Зростання відкладень ліпофусцину на ранніх і проміжних стадіях ВМД сприяє значним деформаціям зовнішніх шарів сітківки і формуванню області пластичного напруженого стану поблизу друзи. Ця область повністю перекрита рештою об'єму сітківки, яка перебуває в суто еластичному стані. Механічні напруження поступово зникають у міру віддалення від друзи до внутрішньої поверхні сітківки. За даними [115], гранули ліпофусцину, з яких формуються кластерні відкладення і друзи, мають у кілька разів вищий модуль Юнга, ніж сітківка. Таким чином, розподіл механічних напружень буде близьким до такого, якби в сітківку вдавлювався жорсткий штамп. При цьому

прослизання між поверхнями друзи і сітківки практично виключається через наявність адгезивних сил.

#### 4.4.1. Прямий метод розрахунку механічних напружень у сітківці

Безпосередній розрахунок механічних напружень при такому вдавлюванні можна виконати методом скінченних елементів за допомогою інструментів Comsol Multiphysics (Механіка твердого тіла). Приклад такого розрахунку виконано для двовимірної моделі, що являє собою набір двох геометричних примітивів (див. рис. 4.13. та його опис).

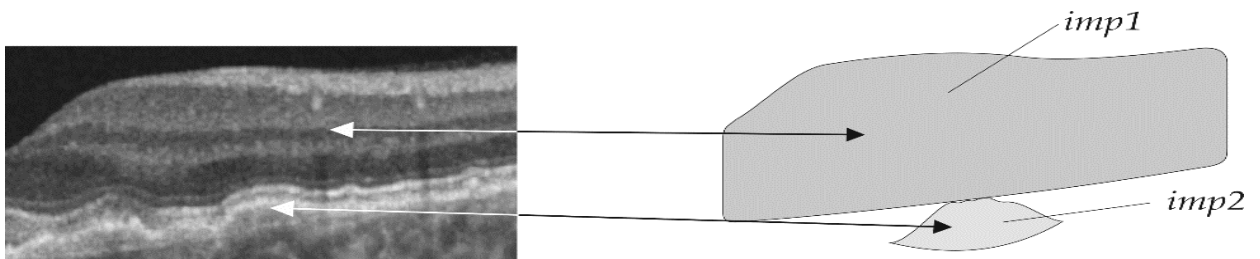


Рис. 4.13. Геометрія, що використовується для експериментального розрахунку напружень в об'ємі сітківки внаслідок росту друз. *imp1* – геометричний об'єкт, що ототожнюється з фрагментом недеформованої сітківки. *imp2* – геометрія, що ототожнюється з жорсткою друзою. Процес росту друзи та деформації сітківки, що виникає внаслідок цього, моделюється шляхом фіксації *imp2* з одночасним (повільним та рівномірним) переміщенням геометрії *imp1* вниз. В результаті геометрія *imp2* вдавлюється в об'єм геометрії *imp1*.

Геометрія друзи *imp2* перетворена в криволінійний об'єкт, оскільки метою розрахунку є розподіл механічних напружень тільки в сітківці, а також, щоб уникнути будь-яких змін форми друзи при її вдавлюванні. *imp1* розбивається на елементи за допомогою триангулярної сітки (рис 4.14). На нижньому краю *imp1*, що прилягає до друзи, яка інденується, щільність вузлів задається в 10 разів більшою, ніж в решті об'єму *imp1*.

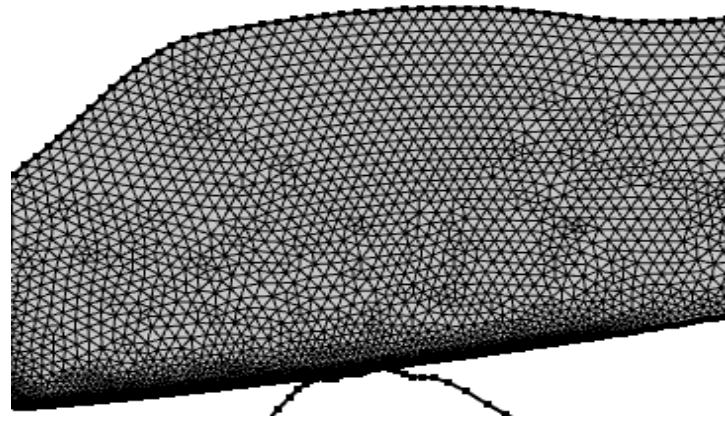


Рис. 4.14. Розподіл вузлів сітки придеформації сітківки друзою.

Всі точки верхньої криволінійної межі геометрії *imp1* просуваються вниз з однаковою швидкістю. В результаті, після закінчення руху геометрія *imp1* опиняється в деформованому стані, коли криволінійний об'єкт *imp2* заглиблений всередину геометрії *imp1*. При цьому форма верхньої межі *imp1* залишається незмінною і відповідає геометрії внутрішнього шару сітківки, що спостерігається на ОКТ-скані. Вільне ковзання нижньої межі *imp1* вздовж *imp2* виключається шляхом введення адгезії в зоні контакту геометрій *imp1* і *imp2*. Адгезія між шарами активується, коли сили нормального тиску перевищують 1 кПа. Таким чином, результуючі деформації шарів сітківки будуть подібні до тих, що виникають при істинному рості друзи (рис. 4.15).

Тут, в контексті цього прикладу розрахунку механічних напружень за допомогою методу скінченних елементів, слід коротко згадати про декілька серйозних проблем. Так, у цьому прикладі розглядалася лише одна друза, тоді як типова поверхня відкладень ліпофусцину набагато складніша. Як наслідок, площа контакту буде значно більшою, що вимагатиме використання значно детальнішої сітки.

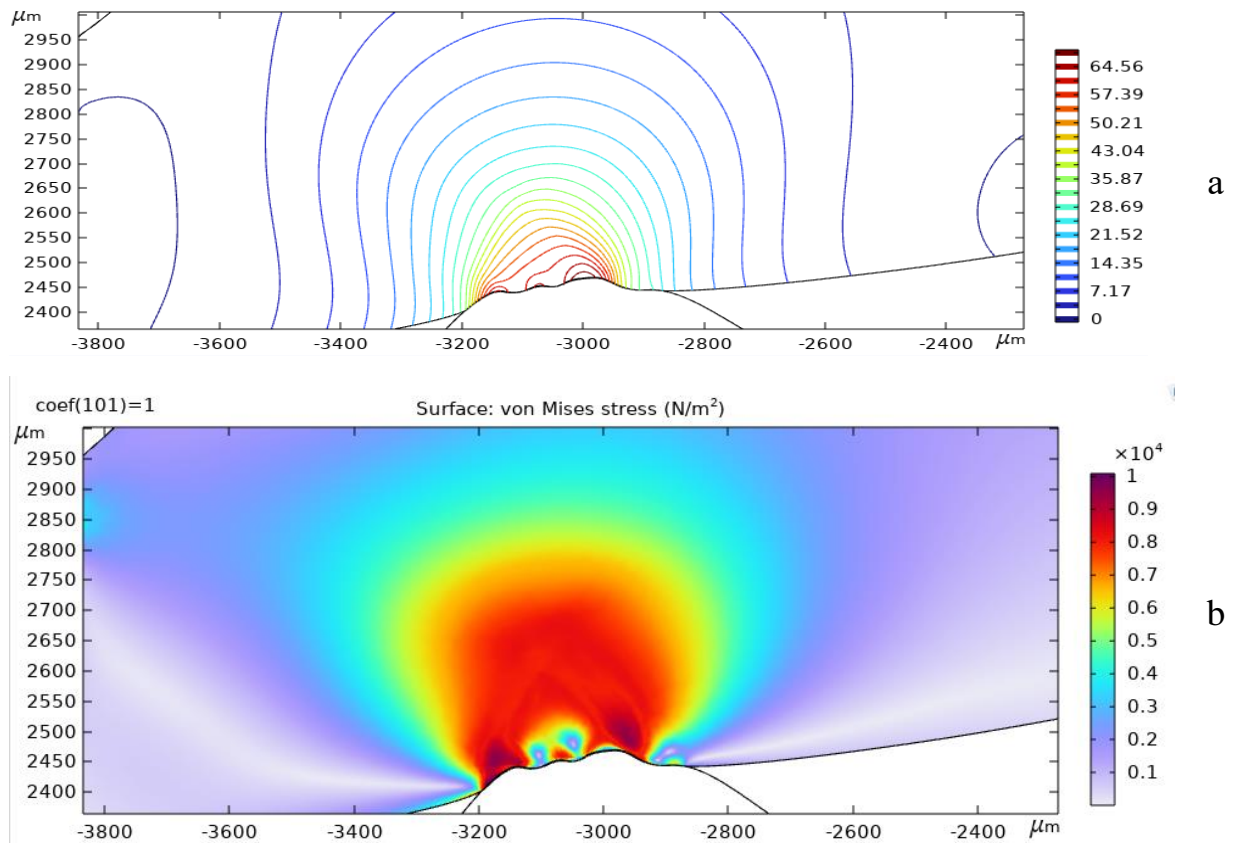


Рис. 4.15. Зміщення шарів тканини сітківки (а) та розподіл механічних напружень (б) внаслідок вдавнення жорсткого штампа, геометрія якого близька до геометрії друзи. Розрахунок виконано методом скінченних елементів (Comsol Multiphysics).

Відсутність ковзання зовнішнього шару сітківки по поверхні вдавненої друзи пояснюється введенням в модель формального врахування адгезійних сил. Однак зараз відсутні експериментально достовірні дані про інтенсивність адгезійних сил, що діють на межі мембрани Бруха - пігментний епітелій. При індентуванні в зоні контакту між *imp1* та *imp2* в деяких скінченних елементах виникають напружені стани з тиском вище межі текучості. У цьому випадку малий розмір скінченних елементів в зоні контакту і малий крок переміщення *imp1* є критичними для збіжності розрахунку. Це настільки сповільнює розрахунок, що розподіл механічних напружень в сітківці з урахуванням точної топології відкладень ліпофусцину може зайняти десятки годин, чи навіть декілька діб.

Всі перераховані вище фактори роблять метод прямого розрахунку механічних напружень малоприматним в реальній діагностичній практиці. Тому нижче розглядається спрощений метод оцінки величини механічних напружень в сітківці.

#### 4.4.2. Спрощений метод оцінки механічних напружень у сітківці

Також як і в попередньому розділі припускається, що розподіл напружень у сітківці буде подібним до розподілу напружень при повільному вдавлюванні твердого штампа (за формою збігається з поверхнею друзи) у півпростір з пружно-пластичними властивостями сітківки (рис. 4.16).

Спочатку поблизу поверхні штампа механічне напруження швидко зростає до певного значення  $\sigma_n = c\sigma^*$ , де  $1 < c < 2$ . Потім у цій області механічне напруження стабілізується і набуває гідростатичного характеру [40; 103]. Це пояснюється тим, що область напружень  $r < R_n$  досить мала і оточена сітківкою, яка перебуває в суто пружному стані (рис. 4.16). Як наслідок, пластичні деформації незначні і стримуються пружним об'ємом сітківки.

Таким чином, припускається, що біля вершини друзи існує сферична область гідростатичного напруженого стану, механічні напруження, в межах якої є квазіпостійними  $\sigma_n = c\sigma^*$ . Ця область називається "ядром" [103].

Ядро оточене шаром пружно-пластичних деформацій, де механічні напруження поступово згасають і, нарешті, на відстані  $r \geq R_{e-pl}$  деформації починають бути суто пружними. Геометричне місце точок з  $r = R_{e-pl}$  є пружно-пластичною межею.

Згідно з [103] можна написати для напружень у кожній області:

$$r \leq R_n: \quad \sigma_n = c\sigma^*, \quad 1 \leq c \leq 2; \quad (4.25)$$

$$R_n \leq r \leq R_{e-pl}: \quad \frac{\sigma_r}{\sigma^*} = 2 \ln \frac{R_{e-pl}}{r} + \frac{2}{3}; \quad (4.26)$$

$$r > R_{e-pl}: \quad \frac{\sigma_r}{\sigma^*} = \frac{2}{3} \left( \frac{R_{e-pl}}{r} \right)^3. \quad (4.27)$$

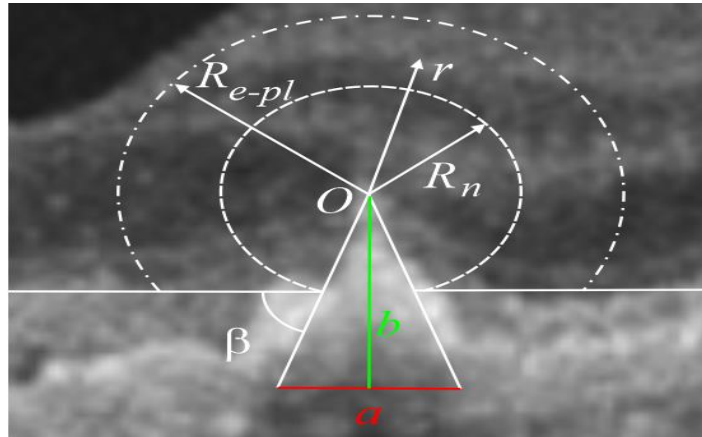


Рис. 4.16. Спрощена модель розподілу механічних напружень у сітківці при інденуванні друзою. Тут  $R_n$  – радіус ядра,  $R_{e-pl}$  – радіус сферичної пружно-пластичної границі,  $\beta$  – поточний кут між поверхнею індентора та МБ,  $a, b$  – лінійні розміри індентора,  $O$  – точка початкового контакту зовнішнього шару сітківки та індентора.

Радіальний градієнт зміщення шарів сітківки становить [40]:

$$\frac{du(r)}{dr} = \frac{\sigma^*}{E} \left[ 3(1-\nu) \left( \frac{R_{e-pl}}{r} \right)^2 - 2(1-2\nu) \frac{r}{R_{e-pl}} \right]. \quad (4.28)$$

На межі ядра ліву частину останнього рівняння можна записати у наступному вигляді:

$$\left. \frac{du(r)}{dr} \right|_{r=R_n} = \frac{1}{2} \frac{R_n}{R_{e-pl}} \operatorname{tg} \beta. \quad (4.29)$$

Тут ми враховуємо, що  $du(R_n) = \frac{1}{2} \operatorname{tg} \beta dR_n$  і  $dr = \frac{R_{e-pl}}{R_n} dR_n$ . Підставивши

(4.29) в (4.28), можна записати для  $r = R_n$ :

$$\frac{R_{e-pl}}{R_n} = \left[ \frac{1}{6(1-\nu)} \left( \frac{E \cdot \text{tg}\beta}{\sigma^*} + 4(1-2\nu) \right) \right]^{1/3}. \quad (4.30)$$

Використання останнього в формулі (4.26) дає нам оцінку механічного напруження на межі ядра:

$$\sigma_n = \sigma^* \frac{2}{3} \left[ 1 + \ln \left( \frac{2 E \cdot b}{3 \sigma^* a} \right) \right]. \quad (4.31)$$

Формулу (4.31) можна використовувати лише для грубої оцінки  $\sigma_n$ , оскільки останні отримані в рамках гіпотези про нестисливу сітківку ( $\nu \approx 0.5$ ). У випадку великих друз і відповідно досить великих  $b$  коефіцієнт Пуассона стає більшим за 0.5 і слід використовувати модифікований вираз:

$$\sigma_n = \sigma^* \frac{2}{3} \left[ 1 + \ln \left( \frac{1}{3(1-\nu)} \left( \frac{E \cdot b}{\sigma^* a} + 2(1-2\nu) \right) \right) \right]. \quad (4.32)$$

Небезпека серйозного пошкодження сітківки виникає, коли пружно-пластична межа досягає внутрішньої поверхні сітківки. У цьому випадку виникають умови вільної нестримуваної пластичної течії, що призводить до збільшення швидкості деформації сітківки. На цьому етапі деформація тканини супроводжується сильною зміною геометрії клітин сітківки, порушенням архітекtonіки фоторецепторного шару, руйнуванням адгезивних міжклітинних зв'язків. Все це викликає незворотні фізіологічні зміни, що призводять до втрати зорової функції.

### Резюме до розділу

В результаті проведених досліджень створено фізико-математичну модель сильно нелінійної реології сітківки ока людини. З задовільною точністю відтворено експериментальну залежність механічних напружень у сітківці від її деформації. На основі розробленої моделі оцінено еволюцію

деформацій сітківки під дією відомого механічного напруження розтягування. Отримано вираз для визначення часу розвитку механічної деформації в сітківці від поточного значення до фізіологічно небезпечного (ототожнюється з межею текучості). Механічні напруження в сітківці в результаті вдавнення твердого штампa тієї ж форми, що і поверхня друзи, були отримані за допомогою кінцево-елементного аналізу. Враховано явища зміцнення тканини та нелінійної повзучості. Формально враховано адгезійну взаємодію між друзою та сітківкою. Запропоновано спрощений метод оцінки механічних напружень у сітківці, що ґрунтується на застосуванні ідей Бішопа, Хілла і Джонсона про вдавнення твердих інденторів у пружно-пластичний півпростір.

**Результати викладені в розділі опубліковані:**

Peretiahina D, Shakun K, Ulianov V, Ulianova N. The Role of Retinal Plasticity in the Formation of Irreversible Retinal Deformations in Age-Related Macular Degeneration. *Current Eye Research* 2022;47(7):1043-1049. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2059810>.



## РОЗДІЛ 5

**ДУАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ВПЛИВУ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ *CFH* (RS1061170) ТА *TGFB1* (RS1800469) НА РИЗИК РОЗВИТКУ РІЗНИХ ФОРМ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ**

**5.1. Співставлення пацієнтів із різними формами ВМД за віком, статтю та товщиною хоріоїдеї**

На початку даного етапу клінічних спостережень дослідили розподіл пацієнтів з різними формами ВМД за віком та статтю. В результаті проведених досліджень було визначено, що розподіл чоловіків та жінок у групах дослідження суттєво не відрізнявся. Тому, в даному випадку, не виявлено залежності між статтю та ризиком розвитку ВМД (табл. 5.1.).

Таблиця 5.1.

**Розподіл віку та статі серед груп дослідження**

(M±m, n)

Показник		Контроль (n=50)	ГА (n=31)	нВМД (n=30)	СНМ I (n=14)	СНМ II (n=16)
Середній вік, років		72,2±8,2	74,5±9,3	73,1±8,6	72,9±6,8	73,2±10,1
Стать	Чоловіки	18 (36,0 %)	14 (45,2 %)	10 (33,3 %)	4 (28,6 %)	6 (37,5 %)
	Жінки	32 (64,0 %)	17 (54,8 %)	20 (66,7 %)	10 (71,4 %)	10 (62,5 %)
Середній вік, років	Чоловіки	71,2±8,5	70,2±8,8	72,2±7,2	72,8±6,3	71,8±8,2
	Жінки	72,7±8,1	77,9±8,3 <sup>1,2</sup>	73,5±9,3	73,0±7,3	74,0±8,1

Примітки:

1. <sup>1</sup> –  $p=0,045$  у порівнянні з жінками контрольної групи;
2. <sup>2</sup> –  $p=0,023$  у порівнянні з чоловіками з географічною атрофією.

При оцінці розподілу віку, як в загальних групах дослідження, так і в залежності від статі, було визначено, що пацієнтки з ГА були достовірно старшими у порівнянні із жінками контрольної групи ( $(77,9\pm 8,3)$  років проти  $(72,7\pm 8,1)$  років,  $p=0,045$ ). Також у групі пацієнтів із ГА відмічено, що чоловіки мали менший вік ніж жінки ( $(70,2\pm 8,8)$  років проти  $(77,9\pm 8,3)$  років,  $p=0,023$ ).

Відомо, що оцінка архітектоніки стану хоріоїдеї при ВМД може бути корисною в діагностиці та прогнозуванні лікування. Тому було проведено визначення товщини хоріоїдеї у загальній групі пацієнтів з ВМД та проаналізовано відмінності у її товщині при таких показниках як стать та форма ВМД (табл. 5.2.).

Таблиця 5.2.

**Аналіз різниці товщини хоріоїдеї залежно від досліджуваних показників**

( $M\pm m$ , мкм)

Показники		Товщина хоріоїдеї, мкм	Результати статистичного аналізу
Стать	Жінки	$183,4\pm 71,7$	$p=0,91$
	Чоловіки	$186,3\pm 70,5$	
Форма ВМД	ГА (n=31)	$160,4\pm 48,0$	$p=0,015$
	нВМД (n=30)	$209,53\pm 81,7$	
Форма ВМД	ГА (n=31)	$160,4\pm 48,0$	$p=0,052$
	СНМ I (n=14)	$200,0\pm 63,6$	
	СНМ II (n=16)	$218,0\pm 96,2$	

При співставленні середньої товщини хоріоїдеї між жінками та чоловіками не визначено суттєвих відмінностей.

Було визначено статистично значущу різницю середньої товщини хоріоїдеї між підгрупами пацієнтів із ГА та нВМД ((160,4±48,0) мкм проти (209,53±81,7) мкм,  $p=0,015$ ). При цьому не було визначено значущої різниці при порівнянні товщини хоріоїдеї між підгрупами пацієнтів із ГА та підгрупами нВМД: СНМ I та СНМ II.

Слід зазначити, що всередині кожної групи товщина хоріоїдеї варіювала в широких межах: у пацієнтів із ГА – від 75 до 320 мкм, у пацієнтів із СНМ I – від 110 до 350 мкм та у пацієнтів СНМ II – від 86 до 383 мкм. При цьому найбільше витончення хоріоїдеї – 75 мкм – визначено у пацієнта із ГА.

З оглядку на різницю у патофізіологічних механізмах розвитку різних форм ВМД, було проведено аналіз різниці середньої товщини хоріоїдеї у жінок та чоловіків для двох різних груп дослідження: у пацієнтів з ГА та у пацієнтів з нВМД (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3.

**Аналіз різниці товщини хоріоїдеї залежно від статі у пацієнтів із різними формами ВМД**

( $M \pm m$ , мкм)

Показники		Товщина хоріоїдеї, мкм	Результати статистичного аналізу
ГА (n=31)			
Стать	Жінки (n=17)	156,8±37,3	p=0,63
	Чоловіки (n=14)	164,7±59,7	
нВМД (n=30)			
Стать	Жінки (n=20)	206,0±86,0	p=0,68
	Чоловіки (n=10)	216,6±76,3	

Результати даного аналізу вказують на те, що товщина хоріоїдеї не відрізняється між чоловіками та жінками при різних формах ВМД. В той же час визначено статистично значущу різницю середньої товщини хоріоїдеї у жінок із різними формами ВМД ((156,8±37,3) мкм проти (206,0±86,0) мкм,  $p=0,048$ ). Для чоловіків таких відмінностей не визначено ((164,7±59,7) мкм проти (216,6±76,3) мкм,  $p=0,17$ ).

Оскільки на попередніх етапах аналізу не було виявлено відмінностей між чоловіками та жінками, в подальшому гендерні порівняння не проводилися.

## 5.2. Оцінка впливу варіанта T1277C гена *CFH* на ризик розвитку ВМД та товщини хоріоїдеї

При проведенні молекулярно-генетичного дослідження було визначено частоту генотипів та алелів за варіантом T1277C гена *CFH* у групах пацієнтів з ВМД та контролю (рис. 5.1).

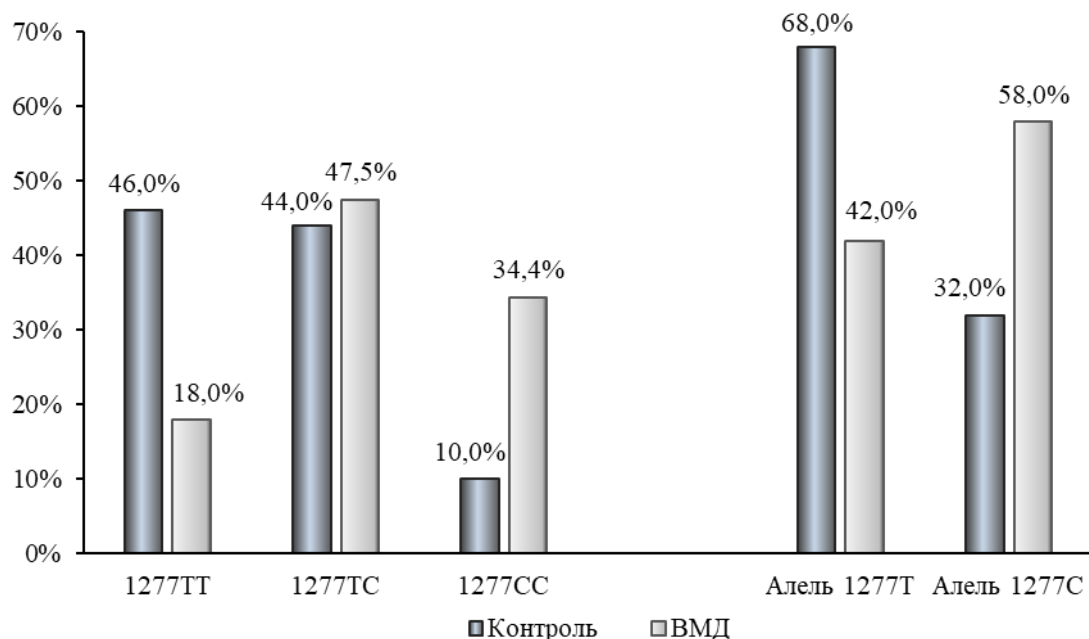


Рис. 5.1. Частота генотипів та алелів за варіантом T1277C гена *CFH* у групах дослідження

У групі пацієнтів із ВМД достовірно частіше визначали генотип 1277СС та алель 1277С гена *CFH* у порівнянні із групою контролю: відповідно, 34,4 % проти 10,0 % –  $\chi^2=4,73$ ,  $p=0,0051$ ,  $OR=4,73$  (1,63-13,70); та 0,58 проти 0,32 –  $\chi^2=15,61$ ,  $p=0,0001$ ,  $OR=2,96$  (1,70-5,14). У групі контролю, навпаки, більш поширеними були генотип 1277ТТ та алель 1277Т гена *CFH*: відповідно, 46,0 % проти 18,0 % –  $\chi^2=10,11$ ,  $p=0,0015$ ,  $OR=0,26$  (0,11-0,61); та 0,68 проти 0,42 –  $\chi^2=15,61$ ,  $p=0,0001$ ,  $OR=0,34$  (0,19-0,59).

На наступному етапі було проведено порівняльний аналіз щодо розподілу генотипів за варіантом Т1277С гена *CFH* у підгрупах дослідження (табл. 5.4.).

Таблиця 5.4.

**Порівняння частоти генотипів за варіантом Т1277С гена *CFH* у підгрупах дослідження**

Ген, генотип		Контроль (n=50)	ГА (n=31)	нВМД (n=30)	СНМ-I (n=14)	СНМ-II (n=16)
<i>CFH</i> Т1277С	1277ТТ	23 (46,0 %)	5 (16,1 %) <sup>1</sup>	6 (20,0 %) <sup>3</sup>	4 (28,6 %)	2 (12,5 %) <sup>4</sup>
	1277ТС	22 (44,0 %)	13 (41,9 %)	16 (53,3 %)	8 (57,1 %)	8 (50,0 %)
	1277СС	5 (10,0 %)	13 (41,9 %) <sup>2</sup>	8 (26,7 %)	2 (14,3 %)	6 (37,5 %) <sup>5</sup>

Примітки: результати статистичного аналізу при порівнянні групи контролю та пацієнтів із відповідною формою ВМД:

1. <sup>1</sup>  $\chi^2=6,29$ ,  $p=0,0122$ ,  $OR=0,23$  (0,07-0,68)
2. <sup>2</sup>  $\chi^2=9,52$ ,  $p=0,002$ ,  $OR=6,50$  (2,02-20,89)
3. <sup>3</sup>  $\chi^2=4,77$ ,  $p=0,029$ ,  $OR=0,29$  (0,10-0,84)
4. <sup>4</sup>  $\chi^2=4,44$ ,  $p=0,035$ ,  $OR=0,17$  (0,03-0,82)
5. <sup>5</sup>  $\chi^2=4,77$ ,  $p=0,029$ ,  $OR=5,40$  (1,37-21,26)

Результати проведеного аналізу вказують на протективний вплив генотипу 1277ТТ гена *CFH* щодо ризику розвитку ГА та нВМД, через те, що частота даного генотипу була вищою у групі контролю. Слід зауважити, що частота генотипу 1277ТТ гена *CFH* у пацієнтів із СНМ I достовірно не відрізнялася від контрольної групи. Проте, спостерігався протективний ефект генотипу 1277ТТ гена *CFH* щодо ризику розвитку СНМ II.

При аналізі розподілу частоти генотипу 1277СС гена *CFH* при різних формах ВМД було визначено схожі особливості. Пацієнти із генотипом 1277СС гена *CFH* мали вищі ризики розвитку ГА та СНМ-II. Частота розподілу цього генотипу серед пацієнтів із СНМ I достовірно не відрізнялася у порівнянні із контрольною групою.

На наступному етапі було проведено порівняння товщини хоріоїдеї при ВМД та різних формах даного захворювання в залежності від генотипів за варіантом T1277C гена *CFH* (табл. 5.5.).

Таблиця 5.5.

**Порівняння товщини хоріоїдеї в залежності від генотипів гена *CFH* при різних формах ВМД**

Ген, генотипи		Товщина хоріоїдеї, мкм	Результати статистичного аналізу
ВМД (n=61)			
<i>CFH</i> T1277C	1277ТТ (n=11)	180,6±59,0	p=0,92
	1277ТC (n=29)	184,01±71,7	
	1277СС (n=21)	187,2±77,6	
ГА (n=31)			
<i>CFH</i> T1277C	1277ТТ (n=5)	145,0±21,2	p=0,34
	1277ТC (n=13)	169,0±54,8	
	1277СС (n=13)	157,6±49,1	
нВМД (n=30)			
<i>CFH</i>	1277ТТ (n=6)	210,3±65,4	p=0,53

T1277C	1277TC (n=16)	196,3±82,7	
	1277CC (n=8)	235,4±93,8	

Як видно із даних таблиці – не визначено значущих асоціацій між варіантом T1277C гена *CFH* та товщиною хоріоїдеї у пацієнтів із ВМД.

### 5.3. Оцінка впливу варіанта C509T гена *TGFBI* на ризик розвитку ВМД та товщину хоріоїдеї

Ще одним етапом дослідження було визначення та співставлення частоти генотипів за варіантом C509T гена *TGFBI* у групах дослідження (рис. 5.2.).

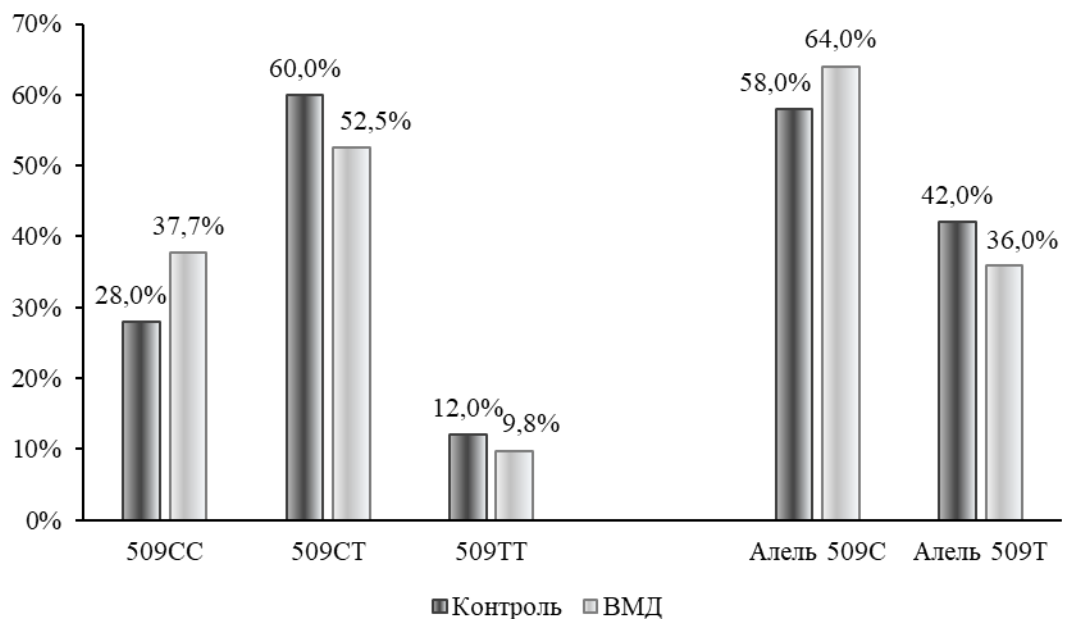


Рис. 5.2. Частота генотипів та алелів за варіантом C509T гена *TGFBI* у групах дослідження

Статистично значущої різниці між частотою генотипів та алелів за варіантом C509T гена *TGFBI* у групах дослідження не виявлено. Лише

спостерігалась тенденція до підвищення частоти генотипу 509СС гена *TGFBI* у пацієнтів із ВМД при порівнянні з групою контролю.

Надалі було проведено порівняння розподілу генотипів за варіантом С509Т гена *TGFBI* у підгрупах дослідження (табл. 5.6.).

Таблиця 5.6.

**Порівняння частоти генотипів за варіантом С509Т гена *TGFBI* у підгрупах дослідження**

Ген, генотип		Контроль (n=50)	ГА (n=31)	нВМД (n=30)	СНМ I (n=14)	СНМ II (n=16)
<i>TGFBI</i> С509Т	509СС	14 (28,0 %)	16 (51,6 %) <sup>1</sup>	7 (23,3 %)	5 (14,3 %)	5 (31,3 %)
	509СТ	30 (60,0 %)	14 (45,2 %)	18 (60,0 %)	8 (57,1 %)	10 (62,5 %)
	509ТТ	6 (12,0 %)	1 (3,2 %)	5 (16,7 %)	4 (28,6 %)	1 (6,3 %)

Примітка. Результати статистичного аналізу при порівнянні групи контролю та пацієнтів із відповідною формою ВМД:

<sup>1</sup>  $\chi^2=4,58$ ,  $p=0,032$ ,  $OR=2,74$  (1,08-7,00).

Показано, що наявність генотипу 509СС асоційована із підвищенням ризику розвитку ГА. Адже у групі пацієнтів із ГА частота генотипу 509СС гена *TGFBI* була майже вдвічі більшою ніж у групі контролю. Для інших груп пацієнтів із ВМД не було визначено достовірних відмінностей у частоті генотипів у порівнянні із контролем.

Важливо відмітити, що у групі пацієнтів з СНМ I, порівняно із пацієнтами з ГА, було відмічено достовірне зниження частоти генотипу 509СС ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,044$ ) та підвищення частоти генотипу 509ТТ ( $\chi^2=3,97$ ,  $p=0,046$ ).

Далі, аналогічно із варіантом Т1277С гена *CFH*, проаналізовано товщину хоріоїдеї в залежності від генотипів за варіантом С509Т гена *TGFBI* у пацієнтів із ВМД (табл. 5.7.).



Згідно отриманих результатів, у пацієнтів із ГА, що мають генотип 509СС гена *TGFBI* достовірно частіше виявляли меншу товщину хоріоїдеї. Для інших форм ВМД достовірних відмінностей не виявлено.

Згідно отриманих результатів, у пацієнтів із ГА, що мають генотип 509СС гена *TGFBI*, достовірно частіше виявляли меншу товщину хоріоїдеї. Для інших форм ВМД достовірних відмінностей не виявлено.

Таблиця 5.7.

**Порівняння товщини хоріоїдеї в залежності від генотипів гена *TGFBI* при різних формах ВМД**

Показники		Товщина хоріоїдеї, мкм	Результати статистичного аналізу
ВМД (n=61)			
<i>TGFBI</i> С509Т	509СС (n=23)	175,8±85,3	p=0,20
	509СТ (n=14)	193,6±62,8	
	509ТТ (n=6)	170,0±48,4	
ГА (n=31)			
<i>TGFBI</i> С509Т	509СС (n=16)	144,8±59,1	p=0,025
	509СТ (n=14)	177,9±25,4	
	509ТТ (n=1)	165,0	
нВМД (n=30)			
<i>TGFBI</i> С509Т	509СС (n=7)	246,7±97,4	p=0,43
	509СТ (n=18)	205,8±79,7	
	509ТТ (n=5)	171,0±54,0	

Через невелику кількість пацієнтів із генотипом 509ТТ гена *TGFBI* у групі ГА було додатково застосовано кореляційний аналіз щодо визначення можливого взаємозв'язку варіанта С509Т гена *TGFBI* та товщиною хоріоїдеї (рис. 5.3.). В ході даного аналізу було визначено значущий позитивний кореляційний зв'язок між наявністю алеля 509Т (у гетеро- чи гомозиготному стані) за варіантом С509Т гена *TGFBI* та товщиною хоріоїдеї ( $r_s=0,47$ ,  $p=0,008$ ).

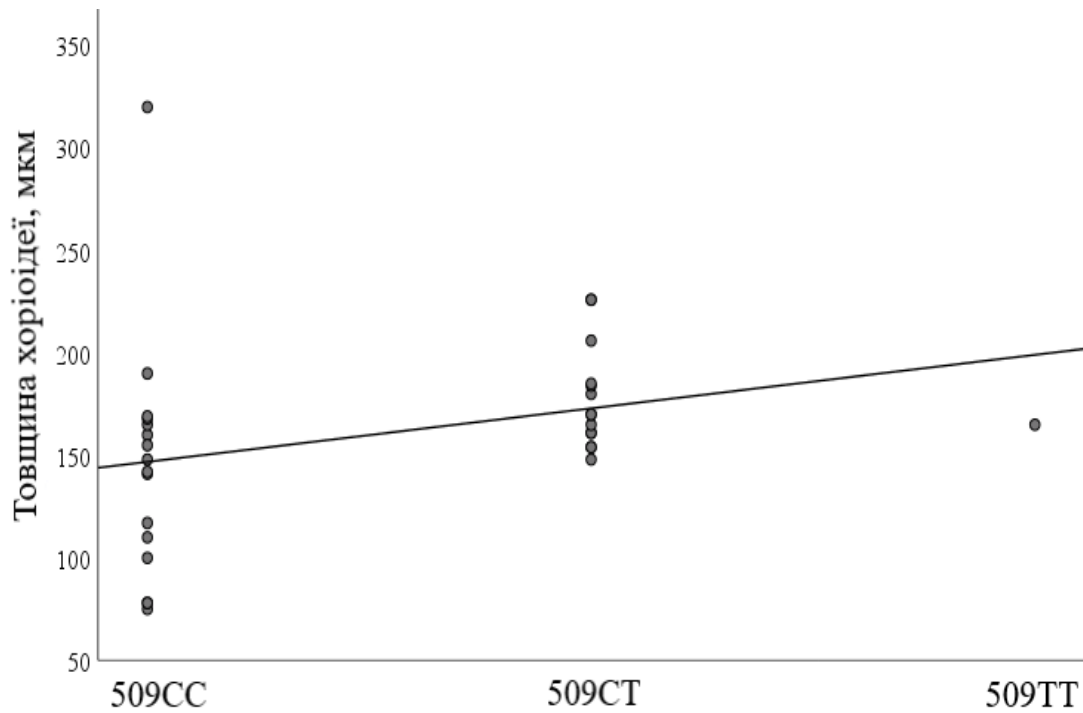


Рис. 5.3 Товщина хоріоїдеї в залежності від генотипів за варіантом С509Т гена *TGFBI* у пацієнтів із ГА

#### 5.4. Комплексна оцінка впливу генетичної детермінанти при розвитку ВМД

При проведенні комплексної оцінки впливу генетичної складової на ризик розвитку ВМД було проаналізовано всі можливі частоти комбінацій генотипів за досліджуваними варіантами генів *CFH* та *TGFBI* у групах дослідження. Всього було проаналізовано 9 можливих комбінацій генотипів (табл. 5.8.).

Результати аналізу показали, що протективна дія генотипу 1277ТТ гена *CFH* щодо ризику розвитку ВМД зникає в присутності генотипу 509СС гена *TGFBI*. Однак, при наявності сполучення генотипів 1277ТТ і 509СТ за досліджуваними варіантами генів протективний ефект щодо ризику розвитку ВМД зберігався.

Таблиця 5.8.

**Порівняння частот сполучення генотипів за варіантами генів *CFH* та *TGFBI* у групах дослідження**

Ген, генотип		Конт- роль (n=50)	ВМД (n=61)	Результати статистичного аналізу
<i>CFH</i> T1277C	<i>TGFBI</i> C509T			
1277TT	509CC	14,0 %	4,9 %	p>0,05
	509CT	28,0 %	11,5 %	$\chi^2=3,87$ , p=0,0491, OR=0,33 (0,12-0,91)
	509TT	4,0 %	1,6 %	p>0,05
1277TC	509CC	6,0 %	21,3 %	$\chi^2=4,05$ , p=0,0441, OR=4,24 (1,14-15,86)
	509CT	30,0 %	21,3 %	p>0,05
	509TT	8,0 %	4,9 %	p>0,05
1277CC	509CC	8,0 %	11,5 %	p>0,05
	509CT	2,0 %	19,7 %	$\chi^2=6,68$ , p=0,0098, OR=12,0 (1,50-95,87)
	509TT	0,0 %	3,3 %	p>0,05

Наявність сполучення генотипів 1277TC гена *CFH* та 509CC гена *TGFBI* було асоційовано зі збільшенням ризику розвитку ВМД. Такий же ефект спостерігався при наявності сполучення генотипів 1277CC гена *CFH* та 509CT гена *TGFBI*.

Примітний той факт, що не було визначено достовірної різниці у частоті сполучення генотипів 1277CC гена *CFH* та 509CC гена *TGFBI* між контролем та групою пацієнтів із ВМД. Оскільки, як було визначено раніше, дані генотипи були асоційовані із підвищенням ризику розвитку ВМД і очікувався такий же ефект щодо їх сполучення.

Надалі було проаналізовано комбінований впливу варіантів генів *CFH* і *TGFBI* на ризик виникнення різних форм ВМД (табл. 5.9.).

Таблиця 5.9.

**Порівняння частот генотипів за варіантами генів *CFH* та *TGFB1* у  
групах дослідження залежно від форми ВМД**

Ген, генотип		Контроль (n=50)	ГА (n=31)	нВМД (n=30)	СНМ-I (n=14)	СНМ-II (n=16)
<i>CFH</i> T1277C	<i>TGFB1</i> C509T					
1277TT	509CC	14 %	9,7 %	0,0 %	0 %	0,0 %
	509CT	28 %	6,5 % <sup>1</sup>	16,7 %	21,4 %	12,5 %
	509TT	4 %	0,0 %	3,3 %	7,10 %	0,0 %
1277TC	509CC	6 %	25,8 % <sup>2</sup>	16,7 %	14,3 %	18,8 %
	509CT	30 %	16,1 %	26,7 %	21,4 %	31,3 %
	509TT	8 %	0,0 %	10,0 %	21,4 %	0,0 %
1277CC	509CC	8 %	16,1 %	6,7 %	0 %	12,5 %
	509CT	2 %	22,6 % <sup>3</sup>	16,7 % <sup>4</sup>	14,3 %	18,8 %
	509TT	0 %	3,2 %	3,3 %	0 %	6,3 %

Примітка. Результати статистичного аналізу при порівнянні групи контролю та пацієнтів із відповідною формою ВМД:

<sup>1</sup> $\chi^2=4,33$ ,  $p=0,0375$ , OR=0,18 (0,04-0,84)

<sup>2</sup> $\chi^2=4,28$ ,  $p=0,0281$ , OR=5,45 (1,32-22,49)

<sup>3</sup> $\chi^2=6,94$ ,  $p=0,0084$ , OR=14,29 (1,66-122,87)

<sup>4</sup> $\chi^2=3,89$ ,  $p=0,0485$ , OR=9,80 (1,09-88,48)

Наявність сполучення генотипів 1277TT та 509CT мала протективний ефект щодо ризику розвитку ГА, проте даний ефект був співставний з ізольованою дією генотипу 1277TT. На противагу, відмічено зростання ризиків розвитку ГА при наявності сполучень генотипів, у порівнянні з ефектом, який проявляють «ізольовані» генотипи. Так, ризик розвитку даної форми ВМД зростає при наявності таких сполучень генотипів 1277CC+509CT та 1277TC+509CC у порівнянні з дією генотипів 1277CC та 509CC.

Також для групи пацієнтів із ГА було проведено додатковий аналіз щодо порівняння товщини хоріоїдеї в залежності від сполучення генотипів за варіантами досліджуваних генів (рис. 5.4.). При проведенні даного аналізу не було визначено значущих асоціацій.

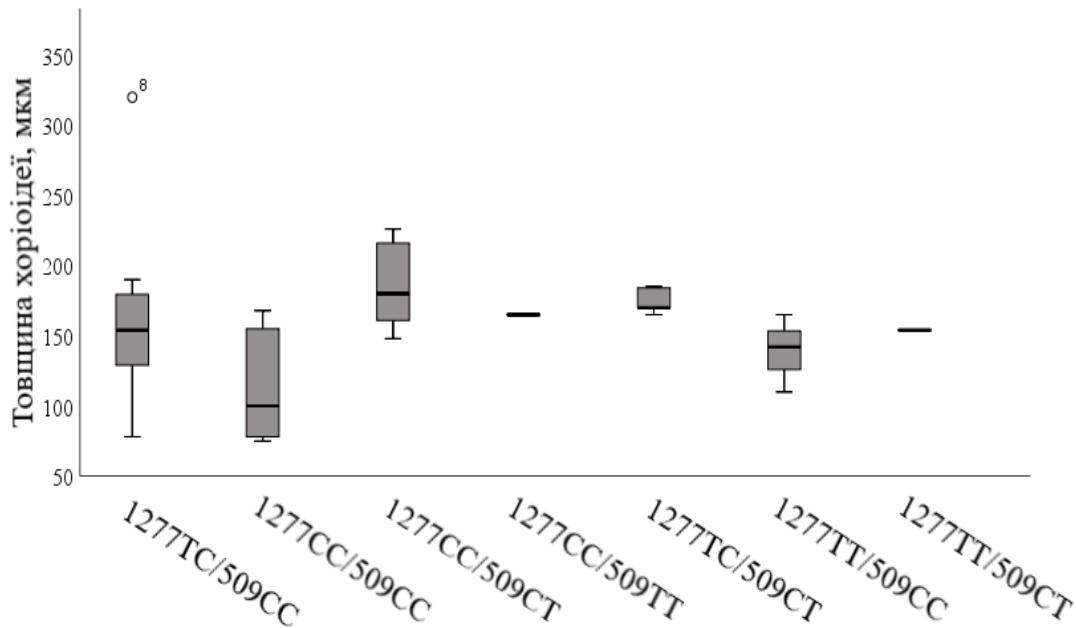


Рис. 5.4. Товщину хоріоїдеї в залежності від сполучення генотипів генів *CFH* та *TGFBI* у пацієнтів із ГА.

Іншим аспектом дослідження було проведення моделювання взаємодії варіантів генів *CFH* і *TGFBI* з такими факторами, як стать і вік при розвитку різних форм ВМД. Для реалізації даного етапу аналізу було використано метод мультифакторної просторової редукції. За допомогою цього методу було отримано низку моделей взаємодії вищеперерахованих факторів при розвитку різних форм ВМД, але пермутаційний тест не підтвердив їх достовірність. Із використанням методу мультифакторної просторової редукції було отримано різноманітні моделі взаємодії, але жодна з них не пройшла пермутаційний тест і тому вони не є статистично значущими. Також із використанням програми MDR, для різних форм ВМД, було побудовано дендрограми міжфакторної (в тому числі і генетичної) взаємодії (рис. 5.5.). Дані дендрограми побудовані із використанням методу ентропічного моделювання, згідно якого величина ентропії вказує на силу впливу окремих показників та їх поєднань на реалізацію конкретного фенотипу – в даному випадку розвитку певної форми ВМД. При цьому найбільшу силу впливу мають показники із максимальним рівнем величини ентропії.

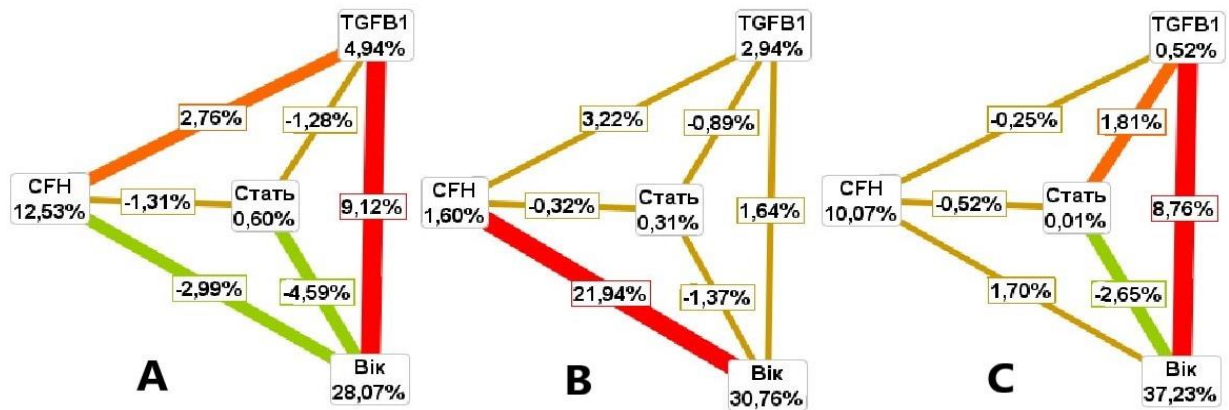


Рис. 5.5. Дендрограми міжфакторної взаємодії: А – при розвитку ГА; В – при розвитку СНМ I; С – при розвитку СНМ II.

Проаналізувавши графічні зображення, встановлено, що найбільша частка ентропії при розвитку різних форм ВМД припадає на такий показник, як вік. Щодо генетичної складової – то найбільша величина ентропії визначена для варіанта T1277C гена *CFH* при розвитку ГА – 12,53 %. Найсильніша взаємодія досліджуваних варіантів генів визначена при розвитку ГА – має синергічний характер, та величину ентропії 2,76 %. Слід зауважити, що при розвитку трьох різних формах ВМД, найменша частка ентропії припадає на стать.

### Резюме до розділу

В результаті проведених досліджень розширено уявлення про особливості перебігу різних форм ВМД при наявності варіантів генів *TGFB1* (C509T) та *CFH* (T1277C), а саме, визначено генотипи досліджуваних варіантів генів з протективними властивостями й, навпаки, генотипи які асоційовані із підвищеним ризиком розвитку ВМД. Так, виявлено, що генотип 1277CC гена *CFH* асоціюється із зростанням ризику розвитку ВМД, а при наявності генотипу 1277TT, навпаки, зменшується ризик розвитку ВМД.

Також виявлена залежність між варіантами генів *TGFB1* (C509T) та *CFH* (T1277C) і ризиком виникнення окремих форм ВМД. Так, генотип 509CC гена *TGFB1* є фактором ризику виникнення ГА. Генотип 1277CC гена *CFH*

асоційований із підвищеним ризиком виникнення як ГА так і СНМ-II. Генотип 1277ТТ гена *CFH* асоціюється зі зменшенням ризику розвитку ГА, нВМД та СНМ-II.

Вперше виявлено комбінований ефект впливу варіантів генів *TGFB1* (С509Т) та *CFH* (Т1277С) на виникнення і перебіг різних форм ВМД. При одночасній наявності алеля С генів *TGFB1* та *CFH* підвищується ризик виникнення ГА. Виявлена нейтралізація протективного ефекту генотипу 1277ТТ гена *CFH* при наявності гомозиготного генотипу 509СС гена *TGFB1*. Разом з тим, при наявності гетерозиготного генотипу 509СТ гена *TGFB1* і гомозиготного 1277ТТ гена *CFH* протективний ефект щодо виникнення ВМД зберігається. Найсильніша взаємодія досліджуваних варіантів генів визначена при розвитку ГА – вона має синергічний характер, та величину ентропії 2,76 %.

Вперше досліджено взаємозв'язок між морфометричними показниками хоріоретинального комплексу та варіантів генів *TGFB1* (С509Т) та *CFH* (Т1277С), а саме, наявність алеля 509С гена *TGFB1* у групі пацієнтів із ГА асоційована із меншою товщиною хоріоїдеї.

Практичне значення отриманих даних полягає в тому, що з'ясовані в результаті проведених досліджень молекулярно-генетичні механізми патогенезу ВМД, а саме вплив варіантів генів *TGFB1* (С509Т) та *CFH* (Т1277С) на перебіг різних форм ВМД, дозволяють формувати групи ризику розвитку ГА та визначати тактику патогенетично обґрунтованого лікування.

#### **Результати, викладені в розділі опубліковані:**

1. Перетягіна Д.О., Ульянова Н.А., Фіщук Л.Є., Россоха З.І. Комбінований ефект впливу варіантів генів *CFH* (rs1061170) та *TGFB1* (rs1800469) на ризик розвитку різних форм вікової дегенерації макули. Офтальмологічний журнал.2023;4:26-33. (SCOPUS) <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202342633> [3]

## РОЗДІЛ 6

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані нами в ході проведеного дослідження морфометричні показники судинної оболонки у пацієнтів з ВМД цілком узгоджуються з даними літератури. Натомість, досить актуальним є питання змін судинної оболонки при трансформації ранніх стадій захворювання у пізні, що зазвичай супроводжується розвитком хоріоїдальної неоваскуляризації, але є необов'язковим ланцюгом патогенезу, як, наприклад, при пізній сухій стадії. Відомо, що судинна оболонка має сегментарний розподіл капілярів та структурно-функціональною одиницею хоріоїдеї є судинна долька, але у перипапільярній ділянці та в ділянці, розташованій під макулою, дольки відсутні, а хоріоїдея представлена у своїй більшості прекапілярними артеріолами з багатьма анастомозами [48]. Зазвичай певна атрофія хоріокапілярів в ділянці під макулою відбувається з віком, але при ВМД, навіть на ранніх стадіях, за умов відсутності втрати ПЕС, цей процес значно перевищує показники відносної вікової норми [48]. Однак, Johanna M. Seddon з співавт., провівши імуногістохімічні дослідження та конфокальну мікроскопію, довели появу, так званих «неоваскулярних бруньок» на фоні загальної втрати хоріокапілярів при ВМД [90].

Одним з можливих пояснень цього феномену є підвищення рівня фактору росту ендотелію судин у відповідь на гіпоксію у судинній оболонці, що повинно бути спрямовано на поліпшення васкуляризації ішемізованих ділянок. Але, така відповідь на ішемію не є обов'язковою і в ряді випадків атрофія хоріокапілярів прогресує без неоваскуляризації. Так, критичні рівні зменшення СФТХ спостерігаються при географічній атрофії ПЕС, що відповідає пізній сухій стадії, яка на сьогодні є найбільш несприятливим станом з огляду на можливість покращення зорових функцій.



У нашому дослідженні середня СФТХ у пацієнтів з ГА ПЕС була статистично достовірно менша, порівняно з іншими групами спостереження. Тобто, такий стан, можна розглядати як наслідок неефективності пристосувальної реакції, яка була б спрямована на захист нейросенсорної сітківки в умовах ішемії та гіпоксії у пацієнтів даної вікової групи.

На думку Biesemeier A. з співавт. первинною при ВМД є атрофія в судинній оболонці, яка розвивається з віком та призводить до загибелі ПЕС та фоторецепторів, оскільки, площини зон зниження перфузії достовірно перевищують площини вогнищ втрати ПЕС та пошкодження фоторецепторів при ГА, що дозволяє зробити висновок про те, що зміни у хоріокапілярах передують змінам у ПЕС та фоторецепторах [48]. Натомість Lengyel I. з співавт. вважають, що саме дисфункція ПЕС, як то друзи чи його відшарування, призводить до порушень хоріокапілярів, зокрема до їх механічного стиснення, що супроводжується зниженням їх перфузії та з часом призводить до апоптозу клітин пігментного епітелію та фоторецепторів [31].

Отримані нами дані свідчать про відсутність достовірної різниці у СФТХ у пацієнтів з друзами та ВПЕС порівняно зі здоровими особами того ж віку, що свідчить про відсутність значущого впливу дисфункції ПЕС на СФТХ. Однак, можливо дослідження даного показника в залежності від висоти ВПЕС або розміру друз надало би можливості виявити ці зміни. Так, незважаючи на певні протиріччя таких поглядів, очевидною є ключова роль змін судинної оболонки при сухій ВМД, особливо зменшення її товщини, що неодмінно призводить до порушень трофіки та елімінації продуктів обміну у зовнішніх шарах сітківки.

Натомість, зі стрімким розвитком антиангіогенної терапії при патологічних станах, пов'язаних з неоваскуляризацією різного генезу, зокрема, після перенесених хоріоретинітів [100], все більше привертають увагу морфометричні дослідження судинної оболонки у пацієнтів з хоріоїдальною неоваскуляризацією. Так, водночас з доведеною сильною

кореляцією між товщиною хоріоїдеї та віком у здорових осіб та пацієнтів з сухою ВМД, встановлена слабка кореляція даних показників у пацієнтів з активною вологою ВМД. Зокрема, Spraul C.W. показав збільшення щільності хоріокапілярів розташованих субмакулярно у судинній оболонці у пацієнтів з вологою ВМД [168].

Вивчення СФТХ у пацієнтів з неоваскулярною ВМД у нашому дослідженні показало відсутність достовірних відмінностей середніх показників порівняно зі здоровими особами, та наявність більшої товщини судинної оболонки при СНМ I типу, порівняно з пацієнтами з ГА. Кластерний аналіз дозволив виявити певні відмінності при СНМ I та II типів. Так, у пацієнтів з СНМ I типу розподіл по кластерам був майже співставним з нормою, у той час, як при СНМ II типу превалює кількість хворих з меншими показниками СФТХ. На нашу думку, ці дані демонструють пристосувальну реакцію з боку судинної оболонки у відповідь на гіпоксію зовнішніх шарів сітківки, що має місце при трансформації ПЕС та мембрани Бруха в процесі прогресування ВМД, особливо при окультних субретинальних мембранах. На наш погляд відсутність достовірного зменшення товщини судинної оболонки при пізній неоваскулярній ВМД порівняно зі здоровими та пацієнтами з ранньою ВМД, пов'язано з можливим підвищенням кількості вазоактивних субстанцій, факторів ангиогенезу, активністю системи компліменту та розвитком СНМ.

Таким чином, виявлені морфометричні зміни судинної оболонки за даними SS-ОКТ у пацієнтів з різними фенотипічними проявами ВМД, безумовно підкреслюють роль порушення регіонарної гемодинаміки при ВМД, але водночас обґрунтовують подальші дослідження щодо вивчення особливостей перебігу захворювання з урахування генетично детермінованих особливостей реактивності у кожному конкретному випадку.

Тому одним з етапів наших подальших досліджень було з'ясування особливостей перебігу ВМД у пацієнтів з різними варіантами генів *CFH* та

*TGFBI*. До того ж ВМД є одним із найбільш генетично визначених комплексних розладів. І цьому є декілька підтверджень. Так на важливу роль генетичної детермінанти вказують результати масштабного дослідження проведеного Hammond et al., де було показано, що конкордантність щодо ВМД вища майже два рази для монозиготних близнюків у порівнянні із дизиготними [83]. Ще одним підтвердженням даного факту є дослідження, які вказують на кластеризацію даного захворювання у сім'ях [23]. Також було проведено генотипування таких сімей для ідентифікації специфічних регіонів «сприйнятливості» до ВМД, де і було визначено високу повторюваність результатів для регіонів 1q25-31 і 10q26 [125]. Пізніше правдивість отриманих результатів була підтверджена визначенням асоціацій ризику розвитку ВМД та варіантів генів, які локалізовані саме в цих областях [13; 58]. Також слід зазначити, що генетична детермінанта може пояснювати до 71 % варіацій загальної тяжкості такого захворювання як ВМД [90].

Слід зазначити, що основним недоліком проведених раніше досліджень є те, що вони, в основному, вивчають ізольовані фактори ризику (в тому числі генетичні) без вивчення їхньої взаємодії.

Дане дослідження було спрямоване на оцінку ролі варіантів T1277C та C509T генів *CFH* та *TGFBI*, відповідно, при розвитку ВМД та її різних форм в українських пацієнтів. Також було проведено аналіз взаємодії вищезазначених молекулярно-генетичних маркерів при розвитку даного захворювання.

Серед варіантів гена *CFH* найбільш значущим та поширеним є варіант T1277C (rs1061170), який утворюється внаслідок однонуклеотидної заміни тіаміну на цитозин, що призводить до амінокислотної заміни тирозину на гістидин в положенні 402. Наявність даного варіанту призводить до зниження або повного порушення захисної функції *CFH*, це викликає гіперактивацію комплементу, що, в свою чергу, призводить до пошкодження клітин, включаючи клітини сітківки ока [84]. Дослідницьким шляхом показано, що у

носіїв 1277CC генотипу спостерігається значне зниження зв'язування CFH (а, відповідно, підвищення рівнів) із С-реактивним білком та епітопами малонового діальдегіду і його похідних, що присутні у сітківці ока [9; 202]. Також у пацієнтів із генотипом 1277CC визначено вищі рівні C5a, IL-18 і TNF- $\alpha$  в оболонці Бруха та судинній оболонці [46]. Результати мета-аналізів вказують на те, що сила асоціації між варіантом T1277C гена CFH і ВМД відрізняється для різних форм ВМД та різних етнічних груп [122].

У даному дослідженні було визначено, що частота генотипу 1277CC гена *CFH* була достовірно підвищена як у пацієнтів із ВМД, так із ГА та СНМ-ІІ, зокрема. Такі ж результати для представників європеїдної раси отримала Maugeri et al. при проведенні комплексного метааналізу, що включав дані 27 418 пацієнтів із ВМД та 32 843 контрольних пацієнтів із 76 досліджень [122]. Отже, отримані результати є подібними з результатами для білих європейців. Що, у свою чергу, дозволяє зробити припущення щодо можливості екстраполяції результатів досліджень проведених для європейського населення та пацієнтів із ВМД з України. Це вбачається важливим, адже щодо європейської популяції проведені дослідження, де визначено вплив варіанту T1277C за геном CFH на ефективність застосування анти-VEGF терапії при ексудативній формі ВМД. Так, показано, що носії генотипу 1277CC мають гіршу відповідь на терапію бевацизумабом та ранібізумабом [84; 94].

Крім того, отримані результати відкривають поле для досліджень щодо лікування «сухої форми» ВМД – а саме, підбір терапії для зниження гіперактивації системи комплементу. Ліків для ГА наразі немає, але кілька лікарських засобів, дія яких спрямована на компоненти системи комплементу, вже знаходяться на різних фазах клінічних випробувань [136].

Не менш важливим може бути вплив різних варіантів гену трансформуючого фактору росту- $\beta$  на перебіг ВМД. Варіант C509T (rs1800469) промоторної ділянки гена TGFB1 є найбільш поширеним та добре вивченим. Зокрема, досліджено, що наявність варіанта C509T за геном TGFB1

пов'язана із майже подвійною різницею рівнів TGF- $\beta$ 1 у плазмі крові (при 509T – рівень TGF- $\beta$ 1 вищий) [161]. Показано асоціацію даного варіанту із ризиком розвитку таких захворювань ока як міопія, глаукома [179; 180]. Даних щодо дослідження варіанта C509T за геном TGFB1 у пацієнтів із ВМД ми не знайшли.

Результати дослідження продемонстрували наявність асоціації варіанта C509T гена *TGFB1* та ризику розвитку ГА. Свідченням цього є достовірне підвищення генотипу 5099CC гена *TGFB1* у групі пацієнтів із ГА, порівняно із контрольною групою. І це логічно, адже розвиток ГА можна розглядати як короткий шлях до загибелі фоторецепторів, який проходить без стадії новоутворення судин. А генотип 509CC за геном TGFB1, як було згадано вище, асоційований із нижчими рівнями TGF- $\beta$ 1.

Ще одним дуже цікавим результатом є те, що саме наявність генотипу 5099CC гена *TGFB1* у групі пацієнтів із ГА асоційована із меншою товщиною хоріоїдеї. Разом з тим було визначено різницю у частоті генотипу 509TT гена *TGFB1* між пацієнтами із ГА та СНМ-I – вона була вищою у пацієнтів із СНМ-I. Оскільки наявність генотипу 509TT гена *TGFB1*, згідно даних наукових джерел, вказує на вищі рівні TGF- $\beta$ 1, то отримані результати є підтвердженням різних патологічних механізмів, що призводять до розвитку ГА та СНМ-I. Отримані результати є унікальними, адже в науковій літературі не знайдено подібних досліджень і тому аналіз порівняння отриманих результатів не може бути проведений.

Також окремо необхідно обговорити результати, отримані при вивченні не генетичних факторів, які можуть впливати на товщину хоріоїдеї у пацієнтів із ВМД. Якщо аналізувати результати роботи інших дослідних груп, то у них, в більшості, було визначено негативну значущу кореляцію між віком та товщиною хоріоїдеї [60; 89; 121]. Для пацієнтів з ВМД із України такого результату не було визначено. Дану розбіжність у результатах можливо пояснити тим, що в дослідженнях інших дослідних груп брали участь здорові

добровольці або пацієнти без значних патологічних ознак сітківки або судинної оболонки, та віковим складом груп дослідження. Також в даному дослідженні не було визначено значущої різниці у товщині хоріоїдеї між чоловіками та жінками. Хоча Li et al. у своєму дослідженні показали, що товщина хоріоїдеї у чоловіків була на 18 % більшою ніж у жінок [113]. Скоріш за все, така різниця у результатах пов'язана із відмінностями вікового складу та фізичного стану учасників, що входили до груп дослідження.

При аналізі міжгенної взаємодії було визначено, що варіанти генів *TGFB1* та *CFH* при розвитку ГА підсилюють дію один одного. Аналогічний результат було отримано при використанні методу міжфакторної просторової редукції – було визначено синергічну взаємодію досліджуваних варіантів генів *TGFB1* та *CFH* при розвитку ГА.

Ще одним цікавим результатом використання методу міжфакторної просторової редукції при різних формах ВМД є визначення високої сили впливу статі. Але попередні результати не виявили значущої різниці між чоловіками та жінками при розвитку різних форм ВМД. Такі ж результати були отримані Abusharkh et al. [119]. Хоча Rudnicka et al. у своєму дослідженні зазначили, що жінки мають потенційно вищі ризики ВМД [16]. Таку різницю у результатах можна пояснити етнічними відмінностями.

Проведені нами дослідження доповнюють список раніш відомих численних факторів, які можуть впливати на виникнення та перебіг ВМД. Врахувати одночасно їх більшість для прогнозування перебігу ВМД майже неможливо. Тому існує потреба розробки певною мірою інтегральних факторів прогнозу ризику виникнення і особливостей перебігу ВМД. На нашу думку важливим для вирішення цього питання є розуміння механізмів пошкодження сітківки при ВМД. Тому в даній роботі ми спробували розробити математичну модель поведінки сітківки при впливі на неї патологічних чинників, здатних викликати її альтерацію.

Наші дослідження ми почали з опису ролі пластичних ефектів при деформації сітківки при ВМД в нульовому наближенні. Прогресування нВМД в деяких випадках супроводжується відшаруванням ПЕС. На ОКТ-зображеннях макули спостерігається відсутність прилягання ПЕС до мембрани Бруха через накопичення рідини або наявності фіброваскулярного матеріалу. Як наслідок, порушуються морфометричні параметри сітківки: товщина всієї сітківки у фовеа та/або її окремих шарів. З морфологічної точки зору така значна елевація ПЕС означає порушення архітектоніки зовнішніх шарів сітківки, де розташовані фоторецептори, а клінічно це призводить до значного пошкодження центральної зорової функції.

З іншого боку, клінічна картина ВМД є результатом суперпозиції багатьох факторів. За даними [16; 84], першопричиною цієї патології є порушення міграції продуктів метаболізму з сітківки в судинний шар через ПЕС і мембрану Бруха. Це може призвести до значного відкладення ліпофусцину та утворення друз, накопичення рідини під сітківкою і, як наслідок, запуску процесу неоваскуляризації з подальшим наростанням набряку за рахунок утворення внутрішньосудинної рідини. Ці фактори призводять до значних локальних змін топології очного дна, викликаючи значні деформації розтягування та помітні механічні напруження. Останнє негативно впливає на клітинний метаболізм тканин.

Умови ініціювання дегенеративних процесів та руйнування біологічних тканин з точки зору механіки руйнування в'язкопружних матеріалів широко описані в наших попередніх роботах [13; 58; 122; 125; 179] та в інших джерелах [9; 46; 161; 202]. Однак жоден із згаданих підходів не може бути застосований до проблем ВМД. Це пов'язано насамперед з тим, що через зростання друз або накопичення рідини в різних шарах сітківки швидкість деформації сітківки може суттєво відрізнятися при різному характері захворювання. Як зазначено в роботі [136], різні швидкості деформації  $d\varepsilon / dt$  характеризуються суттєво різними механічними напруженнями  $\sigma^*$

стаціонарної повзучості. Беручи це до уваги, а також враховуючи велику тривалість перебігу ВМД, в даній роботі було проведено послідовне врахування ефектів повзучості на ділянці деформованої сітківки, ураженої ВМД.

Анти-VEGF терапія при нВМД ефективно лікує накопичення надлишкової внутрішньо/субретинальної, субретинальної рідини та досягає задовільних анатомічних результатів, які не завжди корелюють з високими показниками гостроти зору. В даний час велика увага приділяється проблемам значної варіабельності результатів анти-VEGF терапії пацієнтів з нВМД, що мають практично ідентичні вихідні умови. Наприклад, після лікування відшарування ПЕС і розсмоктування субретинальної рідини зорові функції можуть відновлюватися в одному випадку і не відновлюватися в іншому.

Представлене теоретичне дослідження показує, що згадана варіабельність результатів анти-VEGF терапії може бути пов'язана зі значним впливом незворотних пластичних деформацій сітківки у пацієнтів з ВМД. Показано, що при виникненні явищ повзучості в сітківці ключовим фактором є не величина механічних напружень, а їхня пролонгація в часі. Оцінка залежності критичного часу навантаження сітківки  $t(\sigma)$  від величини механічного напруження свідчить про вирішальне значення своєчасного лікування набряку, оскільки навіть відносно невеликі механічні напруження мають кінцевий час повзучості тканини.

Таким чином, важливо, на якій стадії фізичних змін сітківки пацієнт отримує лікування. Позитивного ефекту лікування набряку сітківки слід очікувати, якщо сітківка перебувала в стані набряку протягом періоду часу, коротшого за критичний час навантаження. І навпаки: якщо час набряку, що призвів до деформації сітківки, був довшим, ніж критичний час навантаження, лікування, як очікується, буде неефективним.



Проведений розрахунок механічних напружень у тканині сітківки з послідовним врахуванням ефектів повзучості може бути поширений на інші задачі біомеханіки тканин ока, зокрема, на проблеми глаукоми.

Слід зазначити, що отриману залежність слід розглядати як нульове наближення, враховуючи обставини, зазначені в кінці пункту 4.1.5. Істинні значення часу повзучості сітківки можуть суттєво відрізнитися від розрахункових і є предметом подальшого аналізу, який був проведений на подальших етапах дослідження і наведений у підрозділі 4.2 даної роботи. Узагальненими вихідними даними для етапів викладених в підрозділі 4.2., запропонований в нульовому наближенні кількісний критерій функціонального прогнозу стану сітківки, вказує на значущість не тільки кількості рідини під ПЕС або висоти його елевації, але й тривалості цих морфологічних змін.

В результаті проведених досліджень створена фізико-математична модель сильно нелінійної реології сітківки ока людини. З задовільною точністю відтворено експериментальну залежність механічних напружень у сітківці від її деформації. На основі моделі оцінено еволюцію деформацій сітківки під дією відомого механічного напруження розтягування. Отримано формулу для визначення часу розвитку механічної деформації в сітківці від поточного значення до фізіологічно небезпечного (ототожнюється з межею текучості). Механічні напруження в сітківці в результаті вдавнення твердого штампів тієї ж форми, що і поверхня друзи, були отримані за допомогою кінцево-елементного аналізу. Враховано явища зміцнення тканини та нелінійної повзучості. Формально враховано адгезійну взаємодію між друзою та сітківкою. Запропоновано спрощений метод оцінки механічних напружень у сітківці, що ґрунтується на застосуванні ідей Бішопа, Хілла і Джонсона про вдавнення твердих інденторів у пружно-пластичний півпростір.

Отримана оцінка величини часового інтервалу розвитку небезпечних механічних напружень  $t_d$ , значно краще відповідає клінічним даним

прогресування сухої форми ВМД ніж така, що була отримана при розгляді задачі в нульовому наближенні [7]. Тим не менш, слід усвідомлювати, що на точність отриманої оцінки впливають два основні фактори. Перший – це характер ефективної модельної в'язкості  $\eta_i$  демпферів, що входять до моделі, і значення яких масштабується швидкістю зростання ліпофусцинових депозитів, а другий – певна невизначеність у виборі початкового значення коефіцієнта Пуассона  $\nu_0$ . Перший фактор можна врахувати, ретельно визначивши значення  $\dot{\epsilon}$  з диференційованих у часі ОКТ-сканів на початковій стадії захворювання. Другий, на жаль, слід розглядати як фактор невизначеності прогнозу. За даними [60], значення  $\nu_0$  коливається від 0,4 до 0,49, що призводить до 7-10 % невизначеності в прогнозуванні часу розвитку тяжкої форми ВМД.

Також у зв'язку з тим, що реологічна модель калібрувалася на ґрунті експериментальної залежності  $\sigma(\epsilon)$  [136], тут необхідно підкреслити ряд важливих зауважень. Основним джерелом невизначеності в отриманих результатах є нестача достовірних експериментальних даних про пружно-пластичні характеристики сітківки людини. В сучасних умовах доводиться покладатися на розрізнені і часто суперечливі експериментальні дані, отримані в результаті досліджень *in-vitro* на сітківці тварин. В цьому дослідженні ми віддали перевагу роботі Воленсака зі співавторами [136]. Слід зазначити, що існує більш пізня робота [23], в якій також досліджувалися  $\sigma(\epsilon)$  залежності сітківки свині. Хоча ми не заперечуємо результати роботи [23], слід зазначити, що виявлені в роботі незворотні пошкодження внутрішнього ядерного шару при незначних деформаціях ( $\epsilon \approx 0.01$ ) не відповідають клінічній картині, в якій зорові функції пацієнтів зберігаються при значно більших локальних деформаціях ( $\epsilon \approx 0.1 \div 0.2$ ), спричинених великими друзами та набряками.

Слід підкреслити, що механічні властивості сітківки змінюються дуже швидко після настання смерті тварини. Лише протягом перших хвилин можна

стверджувати, що досліджувана тканина ідентична тій, що знаходиться в живому стані. Тому дослідження, в яких сітківка піддавалася багатогодинній деформації *in-vitro*, не можуть дати результатів, близьких до таких для дійсно живої тканини.

Розрахунок механічних напружень методом скінченних елементів і який описувався вище в даному розділі, пов'язаний зі значними обчислювальними та часовими витратами. У випадку великих деформацій сітківки (спричинених об'ємними друзами) розрахунок доводиться виконувати в декілька етапів. При цьому на кожному кроці доводиться реконструювати сітку з урахуванням деформацій, розрахованих на попередніх кроках. Також слід зазначити, що для коректного врахування адгезії між сітківкою і друзами необхідні відповідні експериментальні дані, які зараз відсутні і можуть бути предметом подальших наукових досліджень.

### **Резюме до розділу**

В розділі обговоренні результати всіх трьох складових даної роботи: дослідження особливостей морфометричних змін сітківки та судинної оболонки у хворих з віковою макулярною дегенерацією (ВМД) за даними Swept-Source-оптичної когерентної томографії, дослідження ролі пластичності сітківки у виникненні її незворотних ушкоджень при ВМД та з'ясування ефектів впливу варіантів генів *CFH* (rs1061170) та *TGFB1* (rs1800469) на ризик розвитку різних форм ВМД. Аналіз отриманих результатів дозволив зробити висновки за результатами роботи, визначити можливі і перспективні напрями подальших наукових розробок патогенезу, діагностики та лікування ВМД.

## ВИСНОВКИ

В роботі запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання офтальмології – підвищення ефективності діагностики і лікування ВМД, шляхом уточнення молекулярно-генетичних механізмів розвитку захворювання та врахування пластичних ефектів змінення тканини сітківки для прогнозування її незворотних деформацій при прогресуванні ВМД, а також розширення уявлення про особливості морфометричних змін сітківки за даними ОКТ при різних формах ВМД.

1. Пацієнти з різними фенотипічними проявами ВМД відрізняються за середніми показниками СФТХ за даними SS-ОКТ та розподіляються на 4 кластери за показником СФТХ: I –  $(105 \pm 4,8)$  мкм, II –  $(188 \pm 3,5)$  мкм, III –  $(266 \pm 4,6)$  мкм, IV –  $(408 \pm 14,9)$  мкм. Більшість здорових осіб віком 64-73 рр. має СФТХ в межах  $266 \pm 4,6$  мкм. Структура розподілу пацієнтів з СНМ I типу не відрізнялася від здорових одновікових осіб; в групі пацієнтів з друзами більшість пацієнтів розподілялося до II кластеру (81,8 %); у пацієнтів з ВПЕС, СНМ II типу та ГА статистично більше пацієнтів за товщиною хоріоїдеї, яка відноситься до I і II кластерів ( $p < 0,05$ ).

2. При ГА СФТХ зменшена відносно одновікових здорових осіб на 47,8 %, пацієнтів з друзами, на 45,7 % та СНМ I типу, на 51,7 % ( $p < 0,05$ ); не відрізнялась від показників пацієнтів з ВПЕС та СНМ II типу.

3. Розроблено фізико-математичну реологічну модель сітківки людини, яка відтворює основні особливості сильно немонотонного пластичного руйнування сітківки на всьому інтервалі деформацій, в тому числі при ВМД.

4. Запропоновано спрощений метод оцінки розподілу механічних напружень в об'ємі сітківки на основі ідей Бішопа-Джонсона-Хілла з теорії індентування жорсткого штамп у пружно-пластичній речовині. На підставі

цього методу описані фізичні умови, при яких формується фаза нестримуваної пластичної течії сітківки над ліпофусциновими депозитами чи набряком.

5. Розроблена в роботі фізико-математична реологічна модель сітківки встановлення причин формування нестримуваної пластичної течії сітківки дозволило отримати аналітичне співвідношення (див. формулу 4.24) для визначення часу  $t_d$ , за який у пацієнта розвинуться такі механічні напруження, що призведуть до незворотного руйнування структури сітківки.

6. Виявлено значущий вплив варіантів С509Т гена *TGFBI* та Т1277С гена *CFH* на ризик розвитку ВМД. Генотип 1277СС гена *CFH* асоціюється із зростанням ризику розвитку ВМД, при наявності генотипу 1277ТТ, навпаки, зменшується ризик розвитку ВМД.

7. Встановлена різна залежність між варіантами генів *TGFBI* (С509Т) та *CFH* (Т1277С) і ризиком виникнення різних форм ВМД. Так, генотип 509СС гена *TGFBI* є фактором ризику виникнення ГА. Генотип 1277СС гена *CFH* асоційований із підвищеним ризиком виникнення як ГА так і СНМ-II. Генотип 1277ТТ гена *CFH* асоціюється зі зменшенням ризику розвитку ГА, нВМД та СНМ-II.

8. Ризик розвитку ВМД збільшувався при комбінованому впливі обох варіантів досліджуваних генів, а окремі комбінації генотипів асоціювалися зі зменшенням ризику виникнення ВМД. Так, виявлена нейтралізація протективного ефекту генотипу 1277ТТ гена *CFH* при наявності гомозиготного генотипу 509СС гена *TGFBI*. Разом з тим, при наявності гетерозиготного генотипу 509СТ гена *TGFBI* і гомозиготного 1277ТТ гена *CFH* протективний ефект щодо виникнення ВМД зберігається. Найсильніша взаємодія досліджуваних варіантів генів визначена при розвитку ГА – вона має синергічний характер, та величину ентропії 2,76 %.

9. У пацієнтів із ГА визначено значущий позитивний кореляційний зв'язок між наявністю алеля 509Т гена *TGFBI* та товщиною хоріоїдеї, а саме у пацієнтів з варіантом 509ТТ цього гену товщина сітківки більша на 14,6 % ніж

у пацієнтів з варіантом 509 СС ( $p=0,025$ ); разом з тим не виявлено залежності товщини хоріоїдеї від генотипів гена CFH при різних формах ВМД.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Блавацька О. М. Порівняння морфометрических змін хоріоретинального комплексу в області фовеа при високій ускладненій короткозорості і віковій дегенерації макули під впливом антиангіогенної терапії / О. М. Блавацька, Т. Б. Кустрин, А. Р. Король // Офтальмологічний журнал. – № 1. – С. 13–18. – DOI: <https://DOI.org/10.31288/oftalmolzh201811318>
2. Вит В. В. Строение зрительной системы человека / В. В. Вит. – Одесса : Астропринт, 2018. – 664 с.
3. Комбінований ефект впливу варіантів генів CFH (rs1061170) та TGFB1 (rs1800469) на ризик розвитку різних форм вікової дегенерації макули / Д. О. Перетягіна, Н. А. Ульянова, Л. Є. Фіщук, З. І. Россоха // Офтальмологічний журнал. – 2023. – № 4. – С. 26–33. – Режим доступу : <https://DOI.org/10.31288/oftalmolzh202342633> (SCOPUS) [1]
4. Оцінка змін морфології та стану мікросудинного русла сітківки у пацієнтів з ексудативною формою макулярної дегенерації за допомогою оптичної когерентної тонографії-ангіографії / Н. С. Луценко, О. А. Рудичева, О. А. Ісакова, Т. С. Кирилова // Офтальмологічний журнал. – 2019. – № 2. – С. 7–13. – DOI: <http://DOI.org/10.31288/oftalmolzh20192713>
5. Пасечникова Н. В. Клиническая классификация и тактика лечения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией / Н. В. Пасечникова, А. Р. Король // Офтальмологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 38–41.
6. Перетягіна Д. О. Субфовеолярна товщина судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними оптичної когерентної томографії / Д. О. Перетягіна, Н. А. Ульянова // Филатовські читання – 2021: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20-21 трав. 2021 р., Одеса : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 324–325. [3].

7. Сравнительная эффективность выявления субретинальных неоваскулярных мембран методом длинноволновой фундусграфии и флюоресцентной ангиографии / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, А. Р. Король, О. С. Задорожный // Офтальмологічний журнал. – 2009. – № 1/2 . – С. 6–9. – DOI: <http://DOI.org/10.31288/oftalmolzh20091269>
8. Ульянова Н. А. Морфометричні зміни судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними Swept-Source-оптичної когерентної томографії [Електронний ресурс] / Н. А. Ульянова, Д. О. Перетягіна // Офтальмологіческий журнал. – 2019. – № 6. – С. 63–69. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.31288/oftalmolzh201966369>
9. A genome-wide association study identifies key modulators of complement factor H binding to malondialdehyde-epitopes / L. Alic, N. Papac-Milicevic, D. Czamara [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117, N 18. – P. 9942–9951. – DOI: [10.1073/pnas.1913970117](https://doi.org/10.1073/pnas.1913970117)
10. A Linkage between Angiogenesis and Inflammation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration / H. Heloterä, K. Kaarniranta // Cells. – 2022. – Vol. 11, N 21. – P. 3453. – DOI: [10.3390/cells11213453](https://doi.org/10.3390/cells11213453)
11. A randomized, placebocontrolled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. Report N 8 // Archives of ophthalmology. – 2001. – Vol. 119, N 10. – P. 1417–1436. – DOI: [10.1001/archophth.119.10.1417](https://doi.org/10.1001/archophth.119.10.1417).
12. A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration / J. T. Handa, R. C. Bowes, A. D. Dick [et al.] // Nature Communications. – 2019. – Vol. 10, N 1. – P. 3347. – DOI: [10.1038/s41467-019-11262-1](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11262-1)
13. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration / Z. Yang, N. J. Camp, H. Sun [et al.] // Science. – 2006. – Vol. 314, N 5801. – P. 992–993. – DOI: [10.1126/science.1133811](https://doi.org/10.1126/science.1133811)



14. Abdullah S. E. Mechanisms of resistance to vascular endothelial growth factor blockade / S. E. Abdullah, R. Perez-Soler // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118, N 14. – P. 3455–3467. – DOI: 10.1002/cncr.26540
15. Active dynamics of tissue shear flow / M. Popović, A. Nandi, M. Merkel [et al.] // *New Journal of Physics*. – 2017. – Vol. 19. – P. 19. – DOI: 10.1088/1367-2630/aa5756
16. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis / A. R. Rudnicka, Z. Jarrar, R. Wormald [et al.] // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119, N 3. – P. 571–580. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.09.027
17. Age-Related Eye Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report № 8 // *Archives of Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 119, N 10. – P. 1417–1436. – DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417
18. Age-related macular degeneration and changes in the extracellular matrix / M. Nita, B. Strzałka-Mrozik, A. Grzybowski [et al.] // *Medical science monitor*. – 2014. – Vol. 20. – P. 1003–1016.
19. Age-related macular degeneration and the complement system / S. Khandhadia, V. Cipriani, J. R. W. Yates, A. J. Lotery // *Immunobiology*. – 2012. – Vol. 217, N 2. – P. 127–146. – DOI: 10.1016/j.imbio.2011.07.019
20. Age-related macular degeneration. NICE guideline [NG82] [Electronic resource]. – 2018. – 27 p. – Access mode : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>
21. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy / Y. Deng, L. Qiao, M. Du [et al.] // *Genes & Diseases*. – 2021. – Vol. 9, N 1. – P. 62–79. – DOI: 10.1016/j.gendis.2021.02.009

22. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives / R. Flores, Â. Carneiro, M. Vieira [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2022. – Vol. 244, N 6. – P. 495–511. – DOI: 10.1159/000517520
23. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor / H. Shahid, J. C. Khan, V. Cipriani [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. – 2012. – Vol. 96, N 3. – P. 427–431.
24. Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 and Complement Factor H Polymorphism and Intraocular Complement Activation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration / Y. Kato, Y. Oguchi, T. Omori [et al.] // *Ophthalmology science*. – 2022. – Vol. 2, N 2. – P. 100167. – DOI: 10.1016/j.xops.2022.100167
25. Akyol E. Gene, Cell and Antibody-Based Therapies for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration / E. Akyol, A. Lotery // *Biologics*. – 2020. – Vol. 14. – P. 83–94. – DOI: 10.2147/BTT.S252581
26. Analysis of the Short Term Change in Subfoveal Choroidal Thickness in Eyes With Age Related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography / J. G. Fein, L. A. Branchini, V. Manjunath [et al.] // *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. – 2014. – Vol. 45, N 1. – P. 32–37. – DOI:10.3928/23258160-20131220-04
27. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. L. Nguyen, L. J. Oh, E. Wong [et al.] // *BMC Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 130. – DOI: 10.1186/s12886-018-0785-3
28. Anti-VEGF Drugs in Eye Diseases: Local Therapy with Potential Systemic Effects / M. Van der Giet, C. Henkel, M. Schuchardt, M. Tölle // *Current Pharmaceutical Design*. – 2015. – Vol. 21, N 24. – P. 3548–3556. – DOI: 10.2174/1381612821666150225120314

29. Arden G. B. Foveal electroretinogram as a clinical test / G. B. Arden, J. L. Bankes // *British Journal of Ophthalmology*. – 1966. – Vol. 50, N 12. – P. 740. – DOI: 10.1136/bjo.50.12.740
30. Assessment of Choroidal Microstructure and Subfoveal Thickness Change in Eyes With Different Stages of Age-Related Macular Degeneration / L. Lu, S. Xu, F. He [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, N 10. – P. e2967. – DOI: 10.1097/MD.0000000000002967
31. Association of drusen deposition with choroidal intercapillary pillars in the aging human eye / I. Lengyel, A. Tufail, H. A. Hosaini [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2004. – Vol. 45. – P. 2886–2892. – DOI: 10.1167/iovs.03-1083
32. Association of Two Polymorphisms, rs1061170 and rs1410996, in Complement Factor H with Age-Related Macular Degeneration in an Asian Population: A Meta-Analysis / M. Wu, Y. Guo, Y. Ma [et al.] // *Ophthalmic Research*. – 2016. – Vol. 55, N 3. – P. 135–144. – DOI:10.1159/000442257
33. Associations between the Complement System and Choroidal Neovascularization in Wet Age-Related Macular Degeneration / E. G. Jensen, T. S. Jakobsen, S. Thiel [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, N 24. – P. 9752. – DOI: 10.3390/ijms21249752
34. Associations of ARMS2 and CFH Gene Polymorphisms with Neovascular Age-Related Macular Degeneration / S. Supanji, D. F. Romdhoniyyah, M. B. Sasongko [et al.] // *Clinical ophthalmology*. – 2021. – Vol. 15. – P. 1101–1108. – DOI: 10.2147/OPTH.S298310
35. New Discoveries in Retinal Cell Degeneration Senescence, and Abnormal Immune-Inflammatory Responses in AMD: From Mechanisms to Therapeutic Potential / S. Wang, X. Wang, Y. Cheng [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 3632169. – DOI: 10.1155/2019/3632169

36. Baun O. Natural course in fellow eyes of patients with unilateral age-related exudative maculopathy: a fluorescein angiographic 4-year follow-up of 45 patients / O. Baun, T. Vinding, E. Krogh // *Acta Ophthalmologica*. – 1993. – Vol. 71. – P. 398–401. – DOI: 10.1111/j.1755-3768.1993.tb07155.x
37. Billson F. A. New observations in fluorescein angiography / F. A. Billson, R. H. West // *Transactions of the Ophthalmological Society of Australia*. – 1968. – Vol. 27. – P. 67–74.
38. Birch D. G. Longitudinal measures in children receiving ENCAD for hereditary retinal degeneration / D. G. Birch, J. L. Anderson, G. E. Fish // *Documenta Ophthalmologica*. – 1991. – Vol. 77, N 3. – P. 185–192. – DOI: 10.1007/BF00161366
39. Bird A.C. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group / A. C. Bird, N. M. Bressler, S. B. Bressler [et al.] // *Survey of Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 39, N 5. – P. 367–374.
40. Bishop R. F. The theory of indentation and hardness tests / R. F. Bishop, R. Hill, N. F. Mott // *Proceedings of the Physical Society*. – 1945. – Vol. 57, iss: 3. – P. 147–159. DOI: 10.1088/0959-5309/57/3/301
41. Bishop R. F. The theory of indentation and hardness tests / R. F. Bishop, R. Hill, N. F. Mott // *Proceedings of the Physical Society*. – 1945. – Vol. 57, N 3. – P. 147. – DOI 10.1088/0959-5309/57/3/301
42. Bora P. S. New Discoveries in Retinal Cell Degeneration and Retinal Diseases / P. S. Bora // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13, N 7. – P. 1121. – DOI: 10.3390/biom13071121.
43. Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration / R. Tadayoni, L. Sararols, G. Weissgerber [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2021. – Vol. 244, N 2. – P. 93–101. – DOI: 10.1159/000513048

44. Campbell I. C. Biomechanics of the posterior eye: a critical role in health and disease / I. C. Campbell, B. Coudrillier, E. C. Ross // *Journal of Biomechanical Engineering*. – 2014. – Vol. 136, N 2. – P. 021005. – DOI: 10.1115/1.402628615.
45. Capturing the Transition From Intermediate to Neovascular AMD: Longitudinal Inner Retinal Thinning and Factors Associated With Neuronal Loss / E. Borrelli, C. Barresi, G. Lari [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2023. – Vol. 64, N 4. – P. 21. – DOI: 10.1167/iovs.64.4.21.
46. CFH Y402H polymorphism and the complement activation product C5a: effects on NF- $\kappa$ B activation and inflammasome gene regulation / S. Cao, J. C. Wang, J. Gao [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 100, N 5. – P. 713–718. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307213
47. Cheung L. K. Age-related macular degeneration / L. K. Cheung, A. Eaton // *Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 33, N 8. – P. 838–855. – DOI: 10.1002/phar.1264
48. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration / A. Biesemeier, T. Taubitz, S. Julien [at al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2014. – Vol. 35, N 11. – P. 2562–2573. – DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.003
49. Choriocapillaris changes in dry age-related macular degeneration and geographic atrophy: a review / M. Arya, A. S. Sabrosa, J. S. Duker, N. K. Waheed // *Eye and Vision*. – 2018. – Vol. 5. – P. 22. – DOI: 10.1186/s40662-018-0118-x
50. Choroid, Haller's, and Sattler's layer thickness in intermediate age-related macular degeneration with and without fellow neovascular eyes / M. Esmaeelpour, S. Ansari-Shahrezaei, C. Glittenberg [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2014. – Vol. 55, N 8. – P. 5074–5080. – DOI: 10.1167/iovs.14-14646

51. Choroidal Structural Changes Correlate With Neovascular Activity in Neovascular Age Related Macular Degeneration / A. Invernizzi, E. Benatti, M. Cozzi [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2018. – Vol. 59, N 10. – P. 3836-3841. – DOI: 10.1167/iovs.18-23960.
52. CIB2 regulates mTORC1 signaling and is essential for autophagy and visual function / S. Sethna, P. A. Scott, A. P. J. Giese [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12, N 1. – P. 3906. – DOI: 10.1038/s41467-021-24056-1
53. Circulating insulinlike growth factor: a new clue in the pathogenesis of age-related macular degeneration / N. Castellino, A. Longo, T. Avitabile [et al.] // *AGING*. – 2018. – Vol. 10, N 12. – P. 4241–4247. – DOI: 10.18632/aging.101727
54. Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Direct Comparative Studies / A. A. Plyukhova, M. V. Budzinskaya, K. M. Starostin [et al.] // *Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, N 5. – P. 1522. – DOI: 10.3390/jcm9051522
55. Comparison of macular choroidal thickness in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy and age-related macular degeneration / F. Coscas, N. Puche, G. Coscas [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2014. – Vol. 55, N 1. – P. 64–69. – DOI: 10.1167/iovs.13-12931
56. Comparison of risk allele frequencies of single nucleotide polymorphisms associated with age-related macular degeneration in different ethnic groups / H. T. Shin, B. W. Yoon, J. H. Seo [et al.] // *BMC Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 21. – P. 97. – DOI:10.1186/s12886-021-01830-9]
57. Complement factor H polymorphism rs1061170 and the effect of cigarette smoking on the risk of lung cancer / N. Ezzeldin, D. El-Lebedy, A. Darwish

- [et al.] // Contemporary oncology. – 2015. Vol. 19, N 6. – P. 441–445. – DOI: 10.5114/wo.2015.56202
58. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration / J. L. Haines, M. A. Hauser, S. Schmidt [et al.] // Science. 2005. – Vol. 308, N 5720. – P. 419–421. – DOI: 10.1126/science.1110359
59. Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation Preferred Practice Pattern / R. S. Chuck, S. P. Dunn, C. J. Flaxel [et al.] // Ophthalmology. – 2020. – Vol. 128, iss. 1. – P. 1–29. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.10.024>
60. Correlation of Aging and Segmental Choroidal Thickness Measurement using Swept Source Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes / Y. Wakatsuki, A. Shinojima, A. Kawamura, M. Yuzawa // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 12. – P. e0144156. – DOI: 10.1371/journal.pone.0144156
61. Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: today's and future treatments / R. Velez-Montoya, S. C. Oliver, J. L. Olson [et al.] // Retina. – 2013. – Vol. 33, N 8. – P. 1487–1502. – DOI: 10.1097/IAE.0000000000000036
62. Das A. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition / A. Das, P. G. McGuire // Progress in Retinal and Eye Research. – 2003. – Vol. 22, N 6. – P. 721–748. – DOI: 10.1016/j.preteyeres.2003.08.001
63. Del Priore L.V. Age-related changes in human RPE cell density and apoptosis proportion in situ / L.V. Del Priore, Y. H. Kuo, T. H. Tezel // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2002. – Vol. 43, N 10. – P. 3312–3318.
64. Development of Macular Atrophy in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration Receiving Anti-VEGF Treatment / A. Foss, T. Rotsos, T. Empeslidis, V. Chong // Ophthalmologica. – 2022. – Vol. 245, N 3. – P. 204–217. – DOI: 10.1159/000520171
65. Dietary Nutrient Intake and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2 / E. Agrón,

- J. Mares, T. E. Clemons [et al.] // *Research Groups. Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 128, N 3. – P. 425–442. – DOI: 10.1016/j.opthta.2020.08.018
66. Skelly D: opportunities for new target discovery / A. T. Wolf, A. Harris, F. Oddone [et al.] // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2022. – Vol. 26, N 1. – P. 5–12. – DOI: 10.1080/14728222.2022.2030706
67. Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration / F. G. Schlanitz, B. Baumann, M. Kundi [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. – 2017. – Vol. 101, N 2. – P. 198–203. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308422.
68. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review / A. García-Layana, F. Cabrera-López, J. García-Arumí [et al.] // *Clinical interventions in aging*. – 2017. – Vol. 12. – P. 1579–1587. – DOI: 10.2147/CIA.S142685.
69. Emerging Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2020 / A. Samanta, A. A. Aziz, M. Jhingan [et al.] // *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 9, N 3. – P. 250–259. – DOI: 10.1097/APO.0000000000000291
70. Employing Nanostructured Scaffolds to Investigate the Mechanical Properties of Adult Mammalian Retinae Under Tension / K. Juncheed, B. Kohlstrunk, S. Friebe [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, N 11. – P. 3889. – DOI: 10.3390/ijms21113889
71. Estimation of the mechanical properties of the eye through the study of its vibrational modes / M. Á. Aloy, J. E. Adsuara, P. Cerdá-Durán [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 9. – P. e0183892. – DOI: 10.1371/journal.pone.0183892
72. Factor h: a complement regulator in health and disease, and a mediator of cellular interactions / A. Kopp, M. Hebecker, E. Svobodová, M. Józsi // *Biomolecules*. – 2012. – Vol. 2, N 1. – P. 46–75. – DOI:10.3390/biom2010046



73. Falavarjani K. G. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature / K. G. Falavarjani, Q. D. Nguyen // *Eye*. – 2013. – Vol. 27, N 7. – P. 787–779. – DOI: 10.1038/eye.2013.107
74. Farahmand B. Fatigue and fracture mechanics of high risk parts: Application of LEFM and FMDM theory / B. Farahmand, G. Bockrath, J. Glassco. – Dordrecht (Netherlands) : Springer US, 1997. – 370 p.
75. Current Review / M. K. Farazdaghi, K. B. Ebrahimi // *Journal of ophthalmic & vision research*. – 2019. – Vol. 14, N 1. – P. 78–87. – DOI: 10.4103/jovr.jovr\_125\_18
76. Ferrara N. The biology of vascular endothelial growth factor / N. Ferrara, T. Davis-Smyth // *Endocrine Reviews*. – 1997. – Vol. 18, N 1. – P. 4–25. – DOI: 10.1210/edrv.18.1.0287
77. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. Le Couter // *Nature Medicine*. – 2003. – Vol. 9, N 6. – P. 669–676. – DOI: 10.1038/nm0603-669
78. Finnemann S. C. The lipofuscin component A2E selectively inhibits phagolysosomal degradation of photoreceptor phospholipid by the retinal pigment epithelium / S. C. Finnemann, L. W. Leung, E. Rodriguez-Boulan // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2002. – Vol. 99, N 6. – P. 3842–3847. – DOI: 10.1073/pnas.052025899
79. Functional and mechanical evaluation of nerve stretch injury / T. Rickett, S. Connell, J. Bastijanic [et al.] // *Journal of Medical Systems*. – 2011. – Vol. 35, N 5. – P. 787–793. – DOI: 10.1007/s10916-010-9468-1
80. Genetic biomarkers in the VEGF pathway predicting response to anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration / I. Balikova, L. Postelmans, B. Pasteels [et al.] // *BMJ Open Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 4, N 1. – P. e000273. – DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000273

81. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1 / D. J. Grainger, K. Heathcote, M. Chiano [et al.] // *Human Molecular Genetic*. – 1999. – Vol. 8, N 1. – P. 93–97. – DOI:10.1093/hmg/8.1.93
82. Genetic determinants of age-related macular degeneration in diverse populations from the PAGE study / N. A. Restrepo, K. L. Spencer, R. Goodloe [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2014. – Vol. 55, N 10. – P. 6839–6850. – DOI: 10.1167/iovs.14-14246
83. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study / C. J. Hammond, A. R. Webster, H. Snieder [et al.] // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109, N 4. – P. 730–736. – DOI: 10.1016/s0161-6420(01)01049-1
84. Genetic Variants of Complement Factor H Y402H (rs1061170), C2 R102G (rs2230199), and C3 E318D (rs9332739) and Response to Intravitreal Anti-VEGF Treatment in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration / A. Kubicka-Trzaska, K. Żuber-Łaskawiec, S. Dziedzina [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58, N 5. – P. 658. – DOI:10.3390/medicina58050658
85. C Macular Degeneration: A Targeted Literature Review / N. M. Schultz, S. Bhardwaj, C. Barclay [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2021. – Vol. 43, N 10. – P. 1792-1818. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.08.011
86. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis / S. R. Flaxman, R. R. Bourne, S. Resnikof, [et al.] // *Lancet Global Health*. – 2017. – Vol. 5, N 12. – P. 1221–1234. – DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5
87. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis / W. L. Wong, X. Su, X. Li [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2014. – Vol. 2, N 2. – P. e106-16. – DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1

88. Gonzalo-Gil E. Role of transforming growth factor-beta (TGF) beta in the physiopathology of rheumatoid arthritis / E. Gonzalo-Gil, M. Galindo-Izquierdo // *Reumatología Clínica*. – 2014. – Vol. 10, N 3. – P. 174–179. – DOI:10.1016/j.reuma.2014.01.009
89. Hanus J. RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD / J. Hanus, C. Anderson, S. Wang // *Ageing Research Reviews*. – 2015. – Vol. 24, Pt. B. – P. 286–298. – DOI: 10.1016/j.arr.2015.09.002
90. Histopathological Insights Into Choroidal Vascular Loss in Clinically Documented Cases of Age-Related Macular Degeneration / J. M. Seddon, D. S. McLeod, I. A. Bhutto [et al.] // *JAMA Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 134, N 11. – P. 1272–1280. – DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3519
91. Hobbs S. D. Wet Age-Related Macular Degeneration (Wet AMD) [Internet] / S. D. Hobbs, K. Pierce. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – Available from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283513/>
92. Howells O. Measuring macular pigment optical density in vivo: Review of techniques / O. Howells, F. Eperjesi, H. Bartlett // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 249, N 3. – P. 315–347. – DOI: 10.1007/s00417-010-1577-5
93. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration / P. L. Penfold, M. C. Madigan, M. C. Gillies, J. M. Provis // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2001. – Vol. 20, N 3. – P. 385–414. – DOI: [https://DOI.org/10.1016/S1350-9462\(00\)00025-2](https://DOI.org/10.1016/S1350-9462(00)00025-2)
94. Impact of loading phase, initial response and CFH genotype on the long-term outcome of treatment for neovascular age-related macular degeneration / M. Menghini, B. Kloeckener-Gruissem, J. Fleischhauer [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 7. – P. e42014. – DOI: 10.1371/journal.pone.0042014
95. Improvement after Verteporfin therapy / R. Anand, N. M. Bressler, S. B. Bressler [et al.] // *Archives of Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 121, N 3. – P. 415–416. – DOI: 10.1001/archopht.121.3.415

96. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections / C. H. Meyer, S. Michels, E. B. Rodrigues [et al.] // *Acta Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 89, N 1. – P. 70–75. – DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.02064.x
97. Indocyanine green angiography / American Academy of Ophthalmology // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105, N 8. – P. 1564–1569.
98. Indocyanine green angiography and optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration / E. C. Eandi, A. Ciardella, M. Parravano [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2017. – Vol. 58, N 9. – P. 3690–3696. – DOI: 10.1167/iovs.17-21941
99. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration / J. S. Heier, D. M. Brown, V. Chong [et al.] // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119, N 12. – P. 2537–2548. – DOI: <https://DOI.org/10.1016/j.opthta.2012.09.006>
100. Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization associated with chorioretinitis: A pilot study / A. R. Korol, O. Zborovska, T. Kustrzyn [et al.] // *Clinical Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 11. – P. 1315–1320. – DOI: 10.2147/OPHTH.S132923
101. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies / U. Schmidt-Erfurth, P. K. Kaiser, J. F. Korobelnik [et al.] // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, N 1. – P. 193–201. – DOI: 10.1016/j.opthta.2013.08.011
102. Is there a relationship between hematological inflammatory parameters and age-related macular degeneration? / M. Karahan, L. Hazar, S. Erdem [et al.] // *Therapeutic Advances in Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 13. – P. 25158414211010550. – DOI: 10.1177/25158414211010550

103. Johnson K. L. Contact Mechanics / K. L. Johnson. – London : Cambridge University Press, 1985. – DOI: <http://dx.DOI.org/10.1017/CBO9781139171731>
104. Johnson K. L. Contact Mechanics / K. L. Johnson. – London : Cambridge University Press, 1985. – DOI: <http://dx.DOI.org/10.1017/CBO9781139171731>
105. Jones B. W. Retinal Degeneration, Remodeling and Plasticity [Internet] / B. W. Jones, R. E. Marc, R. L. Pfeiffer // The Organization of the Retina and Visual System. – Salt Lake City (UT) : University of Utah Health Sciences Center, 1995. – Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482309/>
106. Jones I. L. Mathematical modelling of the elastic properties of retina: a determination of young's modulus / I. L. Jones, M. Warner, J. D. Stevens // Eye. – 1992. – Vol. 6. – P. 556–559. – DOI: 10.1038/eye.1992.121
107. Kaiser S. M. Current and Future Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration / S. M. Kaiser, S. Arepalli, J. P. Ehlers // Journal of Experimental Pharmacology. – 2021. – Vol. 13. – P. 905–912. – DOI : 10.2147/JEP.S259298
108. Kelley C. T. Iterative Methods for Linear and Nonlinear Equations. Frontiers in Applied Mathematics / C. T. Kelley. – Philadelphia : Siam, 1987. – 172 p.
109. Khan S. S. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans / S. S. Khan, B. D. Singer, D. E. Vaughan // Aging Cell. – 2017. – Vol. 16, N 4. – P. 624–633. – DOI: 10.1111/acel.12601
110. Kobelev A. V. 2D rheological models for stress relaxation and creep in living soft tissues / A. V. Kobelev, R. M. Kobeleva, Y. L. Protsenko // Acta of Bioengineering and Biomechanics. – 2005. – Vol. 7, N 1. – P. 23–35.

111. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina [Internet] / Kolb H // The Organization of the Retina and Visual System. – Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center, 1995. – Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11533/>
112. Lebensohn J. E. Fluorescein in ophthalmology / J. E. Lebensohn // American Journal of Ophthalmology. – 1969. – Vol. 67, N 2. – P. 272–274.
113. Li X. Q. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students / X. Q. Li, M. Larsen, I. C. Munch // Investigative ophthalmology & visual science. – 2011. – Vol. 52, N 11. – P. 8438–8441. – DOI: 10.1167/iovs.11-8108
114. Lipofuscin redistribution and loss accompanied by cytoskeletal stress in retinal pigment epithelium of eyes with age-related macular degeneration / T. Ach, E. Tolstik, J. D. Messinger [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2015. – Vol. 56, N 5. – P. 3242–52. – DOI: 10.1167/iovs.14-16274.
115. Lipofuscin-mediated photodynamic stress induces adverse changes in nanomechanical properties of retinal pigment epithelium cells / A. Wiktor, M. Sarna, D. Wnuk, T. Sarna // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 17929 DOI:10.1038/s41598-018-36322-2
116. Local electroretinogram in macular degeneration / W. R. Biersdorf, D. A. Diller // American Journal of Ophthalmology. – 1969. – Vol. 68, N 2. – P. 296–303. –DOI: 10.1016/0002-9394(69)94073-2
117. Long-term results after limited macular translocation surgery for wet age-related macular degeneration / H. Oshima, T. Iwase, K. Ishikawa [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 5. – P. e0177241. – DOI: 10.1371/journal.pone.0177241. eCollection 2017
118. Mandal M. N. Complement factor H: spatial and temporal expression and localization in the eye / M. N. Mandal, R. Ayyagari // Investigative

- Ophthalmology and Visual Science. – 2006. – Vol. 47, N 9. – P. 4091–4097.  
– DOI:10.1167/iovs.05-1655
119. Mandura R. A. Prevalence and Associated Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration in the Retina Clinic at a Tertiary Center in Makkah Province, Saudi Arabia: A Retrospective Record Review / R. A. Mandura, K. Alattas // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, N 3. – P. e36048. – DOI: 10.7759/cureus.36048
120. Marc R. E. Retinal remodeling in inherited photoreceptor degenerations / R. E. Marc, B. W. Jones // *Molecular Neurobiology*. – 2003. – Vol. 28, N 2. – P. 139–147. – DOI: 10.1385/MN:28:2:139
121. Margolis R. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes / R. Margolis, R. F. Spaide // *American Journal of Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 147, N 5. – P. 811–815. DOI:10.1016/j.ajo.2008.12.008
122. Maugeri A. The association between complement factor H rs1061170 polymorphism and age-related macular degeneration: a comprehensive meta-analysis stratified by stage of disease and ethnicity / A. Maugeri, M. Barchitta, A. Agodi // *Acta Ophthalmologica*. – 2019. – Vol. 97, N 1. – P. e8–e21. – DOI: 10.1111/aos.13849
123. McCannel C. A. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies / C. A. McCannel // *Retina*. – 2011. – Vol. 31, N 4. – P. 654–661. – DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820a67e4
124. Meskauskas J. Theoretical model of the dynamic stress on the retina during eye rotation / J. Meskauskas, R. Rapetto, J. H. Siggers // *ASME 2012 Summer Bioengineering Conference, 20-23 June 2012, Puerto Rico : Proceedings*. – Puerto Rico, 2012. – DOI.org/10.1115/SBC2012-80526
125. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration / S. A. Fisher, G. R. Abecasis, B. M. Yashar [et al.] // *Human molecular*

- genetics. – 2005. – Vol. 14, N 15. – P. 2257–2264. – DOI: 10.1093/hmg/ddi230
126. Methods for analysis in pharmacogenomics: lessons from the Pharmacogenetics Research Network Analysis Group / B. S. Srinivasan, J. Chen, C. Cheng [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 243–251. – DOI:10.2217/14622416.10.2.243
127. Miller J. W. Advances in age-related macular degeneration understanding and therapy / J. W. Miller, S. Bagheri, D. G. Vavvas // *United States ophthalmic review*. – 2017. – Vol. 10, N 2. – P. 119–130. – DOI: 10.17925/USOR.2017.10.02.119
128. Molecular pathogenesis of subretinal fibrosis in neovascular AMD focusing on epithelial-mesenchymal transformation of retinal pigment epithelium / D. Liu, C. Zhang, J. Zhang [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2023. – Vol. 185. – P. 106250. – DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106250
129. Morgan J. E. Circulation and axonal transport in the optic nerve / J. E. Morgan // *Eye*. – 2004. – Vol. 18, N 11. – P. 1089–1095. – DOI: 10.1038/sj.eye.6701574
130. Morphological characteristics of eyes with neovascular age-related macular degeneration and good long-term visual outcomes after anti-VEGF therapy / M. Fang, K. Chanwimol, J. Maram [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. – 2023. – Vol. 107, N 3. – P. 399–405. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319602
131. Morphometric changes of the choroid in patients with age-related macular degeneration according to data of swept-source-optical coherent tomography / D. O. Peretiahina, N. A. Ulianova // *37-th World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology, 26-29 June 2020, Cape Town, Africa*. – 2020. – Virtual.
132. Nakamura M. Optic atrophy and negative electroretinogram in a patient associated with a novel OPA1 mutation / M. Nakamura, Y. Miyake // *Graefe's*



- Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2006. – Vol. 244, N 2. – P. 274–275. – DOI: 10.1007/s00417-005-0050-3
133. Neovascular age-related macular degeneration: therapeutic management and new-upcoming approaches / F. Ricci, F. Bandello, P. Navarra [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, N 21. – P. 8242. – DOI: 10.3390/ijms21218242
134. OCT biomarkers in neovascular age-related macular degeneration: a narrative review [Electronic resource] / C. Metrangolo, S. Donati, M. Mazzola [et al.] // Journal of ophthalmology. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9994098. – DOI: 10.1155/2021/9994098. – Available from: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2021/9994098/>
135. Optical coherence tomography angiography features of macular neovascularization in wet age-related macular degeneration: A cross-sectional study / M. Ahmed, B. M. Syrine, B. A. Nadia [et al.] // Annals of Medicine and Surgery. – 2021. – Vol. 70. – P. 102826. – DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102826
136. Park Y. G. Complement System and Potential Therapeutics in Age-Related Macular Degeneration / Y. G. Park, Y. S. Park, I. B. Kim // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, N 13. – P. 6851. – DOI: 10.3390/ijms22136851
137. Patient Preferences in the Management of Wet Age-Related Macular Degeneration: A Conjoint Analysis / A. Skelly, N. Taylor, C. Fasser [et al.] // Advances in Therapy. – 2022. – Vol. 39, N 10. – P. 4808–4820. – DOI: 10.1007/s12325-022-02248-5
138. Peng X. Q. Association Between Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Polymorphisms and Ischemic Stroke Susceptibility: A Meta-Analysis / X. Q. Peng, F. Cheng, L. Zhou // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2023. – Vol. 29. – 10760296231166666. – DOI:10.1177/10760296231166666

139. Predicting wet age-related macular degeneration (AMD) using DARC (detecting apoptosing retinal cells) AI (artificial intelligence) technology / P. Corazza, J. Maddison, P. Bonetti [et al.] // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 109–118. – DOI: 10.1080/14737159.2020.1865806
140. Predictors of drusen reduction after subthreshold infrared(810 nm) diode laser macular grid photocoagulation for nonexudative age-related macular degeneration / N. Rodanat, T. R. Friberg, L. Cheng [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 134, N 4. – P. 577–585. – DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01691-4
141. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis / J. Q. Li, T. Welchowski, M. Schmid [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. – 2019. – Vol. 104, N 8. – P. 1077-1084. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422
142. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the US in 2019 / D. B. Rein, J. S. Wittenborn, Z. Burke-Conte [et al.] // *JAMA Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 140, N 12. – P. 1202–1208. – DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.4401
143. Qian X. A method to determine the mechanical properties of the retina based on an experiment in vivo / X. Qian, K. Zhang, Z. Liu // *Bio-Medical Materials and Engineering*. – 2015. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. 287–297. – DOI: 10.3233/BME-151316
144. Quantitative autofluorescence and cell density maps of the human retinal pigment epithelium / T. Ach, C. Huisingh, G. McGwin [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2014. – Vol. 55, N 8. – P. 4832–4841. – DOI: 10.1167/iovs.14-14802
145. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results / D. F. Martin, M. G. Maguire,

- S. L. Fine [et al.] // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119, N 7. – P. 1388–1398. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053
146. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration / P. J. Rosenfeld, D. M. Brown, J. S. Heier [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355, N 14. – P. 1419–1431. – DOI: 10.1056/NEJMoa054481
147. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration / D. M. Brown, P. K. Kaiser, M. Michels [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355, N 14. – P. 1432–1444. – DOI: DOI: 10.1056/NEJMoa062655
148. Real-World Effectiveness and Real-World CostEffectiveness of Intravitreal Aflibercept and Intravitreal Ranibizumab in Neovascular AgeRelated Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies / J. Carrasco, G.-A. Pietsch, M.-P. Nicolas [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2019. – Vol. 37, N 1. – DOI: 10.1007/s12325-019-01147-6
149. Results of using the novel method for predicting the development and course of glaucomatous optic neuropathy in POAG / I. V. Yakymenko, N. A. Ulianova, L. V. Venger, K. S. Shakun // *Oftalmologicheskii Zhurnal*. – 2019. – Vol. 5. – P. 3–8. – DOI:<http://DOI.org/10.31288/oftalmolzh2019538>
150. Results of using the novel method for predicting the development and course of glaucomatous optic neuropathy in POAG / I. V. Yakymenko, N. A. Ulianova, L. V. Venger, K. S. Shakun // *Oftalmologicheskii Zhurnal*. – 2019. – Vol. 5. – P. 3–8. – DOI:<http://DOI.org/10.31288/oftalmolzh2019538>
151. Results of using the novel method for predicting the development and course of glaucomatous optic neuropathy in POAG / I. V. Yakymenko, N. A. Ulianova, L. V. Venger, K. S. Shakun // *Oftalmologicheskii Zhurnal*. – 2019. – Vol. 5. – P. 3–8.

152. Risau W. Mechanisms of angiogenesis / W. Risau // *Nature*. – 1997. – Vol. 386, N 6626. – P. 671–674. – DOI: 10.1038/386671a0
153. Risk characteristics of the combined geographic atrophy and choroidal neovascularization phenotype in age-related macular degeneration / C. Saade, B. Ganti, M. Marmor [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. – 2014. – Vol. 98. – P. 1729–1732. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305005
154. Roisman L. OCT Angiography: an upcoming non-invasive tool for diagnosis of age-related macular degeneration / L. Roisman, R. Goldhardt // *Current ophthalmology reports*. – 2017. – Vol. 5, N 2. – P. 136–140. – DOI: 10.1007/s40135-017-0131-6
155. Rubner R. Progress of clinical therapies for dry age-related macular degeneration / R. Rubner, K. V. Li, M. V. Canto-Soler // *International Journal of Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 15, N 1. – P. 157–166. – DOI:10.18240/ijo.2022.01.23
156. Safadi M. M. Modeling rate-independent hysteresis in large deformations of preconditioned soft tissues / M. M. Safadi, M. B. Rubin // *International Journal of Solids and Structures*. – 2014. – Vol. 51. – P. 3265–3272.
157. Sandberg M. A. A hand-held, two-channel stimulator-ophthalmoscope / M. A. Sandberg, M. Ariel // *Archives of Ophthalmology*. – 1977. – Vol. 95, N 10. – P. 1881–1882. – DOI: 10.1001/archophth.1977.04450100183025
158. Schmidt-Erfurth U. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration / U. Schmidt-Erfurth, S. M. Waldstein // *Progress in retinal and eye research*. – 2016. – Vol. 50. – P. 1–24. – DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.007
159. Seddon J. M. The epidemiology of age-related macular degeneration / C. A. Chen // *International Ophthalmology Clinics*. – 2004. – Vol. 44, N 4. – P. 17–39. – DOI: 10.1097/00004397-200404440-00004.

160. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) / S. Rofagha, R. B. Bhisitkul, D. S. Boyer [et al.] // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120, N 11. – P. 2292–2299. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046
161. Shah R. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP -509C-T (c. -1347C > T) / R. Shah, C. K. Hurley, P. E. Posch // *Human Genetics*. – 2006. – Vol. 120, N 4. – P. 461–469. – DOI: 10.1007/s00439-006-0194-1
162. Shin H. T. Comparison of risk allele frequencies of single nucleotide polymorphisms associated with age-related macular degeneration in different ethnic groups / H. T. Shin, B. W. Yoon, J. H. Seo // *BMC ophthalmology*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 97. – DOI:10.1186/s12886-021-01830-9
163. Shughoury A. Molecular Genetic Mechanisms in Age-Related Macular Degeneration / A. Shughoury, D. D. Sevgi, T. A. Ciulla // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13, N 7. – P. 1233. DOI:10.3390/genes13071233
164. Si Z. The Role of Retinal Pigment Epithelial Cells in Age-Related Macular Degeneration: Phagocytosis and Autophagy / Z. Si, Y. Zheng, J. Zhao *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13, N 6. – P. 901. – DOI: 10.3390/biom13060901
165. Skrzypek J. Plasticity and creep theory examples and problems / J. Skrzypek ; ed by R. Hetnarski. – Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo : CRS Press, 1993. – 560 p.
166. Socio-economic status and outcomes for patients with age-related macular degeneration / P. More, H. Almuhtaseb, D. Smith, S. Fraser, A. J. Lotery // *Eye*. – 2019. – Vol. 33, N 8. – P. 1224–1231. – DOI: 10.1038/s41433-019-0393-3
167. Sopakayang R. A mathematical model for creep, relaxation and strain stiffening in parallel-fibered collagenous tissues / R. Sopakayang,

- R. De Vita // *Medical Engineering & Physics*. – 2011. – Vol. 33, N 9. – P. 1056–1063. – DOI: 10.1016/j.medengphy.2011.04.012
168. Spraul C.W. Morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in eyes with age-related macular degeneration / C. W. Spraul, G. E. Lang, H. E. Grossniklaus // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 1996. – Vol. 37, N 13. – P. 2724– 2735. –
169. Statistical physics of age related macular degeneration / F. Family, K. I. Mazzitello, C. M Arizmendi, H. E. Grossniklaus // *Physics Procedia*. – 2010. – Vol. 4. – P. 21–33. – DOI:10.1016/j.phpro.2010.08.006
170. Strong triaxial coupling and anomalous Poisson effect in collagen networks / E. Ban, H. Wang, J. M. Franklin [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2019. – Vol. 116, N 14. – P. 6790–6799. – DOI: 10.1073/pnas.1815659116
171. Subfoveal choroidal thickness as a prognostic factor in exudative age-related macular degeneration / J. B. Kumar, K. M. Wai, J. P. Ehlers [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. – 2019. – Vol. 103, N 7. – P. 918–921. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312625
172. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor / A. Kvanta, P. V. Algvere, L. Berglin, S. Seregard // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 1996. – Vol. 37, N 9. – P. 1929–1934.
173. Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives / L. Tenbrock, J. Wolf, S. Boneva [et al.] // *Cell and Tissue Research*. – 2022. – Vol. 387, N 3. – P. 361–375. – DOI: 10.1007/s00441-021-03514-8
174. Sullivan R. K. Dendritic and synaptic plasticity of neurons in the human age-related macular degeneration retina / R. K. Sullivan, E. Woldemussie, D. V. Pow // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2007. – Vol. 48, N 6. – P. 2782–2791. – DOI: <https://DOI.org/10.1167/iovs.06-1283>

175. Systems genomics in age-related macular degeneration / A. I. den Hollander, R. F. Mullins, L. D. Orozco [et al.] // *Experimental Eye Research*. – 2022. – Vol. 225. – P. 109248. – DOI: 10.1016/j.exer.2022.109248
176. Systems level analysis of age-related macular degeneration reveals global biomarkers and phenotype-specific functional networks / A. M. Newman, N. B. Gallo, L. S. Hancox [et al.] // *Genome medicine*. – 2012. – Vol. 4, N 2. – P. 16. – DOI: 10.1186/gm315
177. Targeting the Complement Cascade for Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration / P. N. Patel, P. A. Patel, M. R. Land [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, N 8. – P. 1884. – DOI: 10.3390/biomedicines10081884
178. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study / R. Klein, B. E. K. Klein, S. C. Tomany [et al.] // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109, N 10. – P. 1767–1779. – DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01146-6
179. The Association Between the Transforming Growth Factor Beta-1 - 509C>T Gene Polymorphism and Primary Open Angle Glaucoma in North Eastern Iran / A. Derakhshan, J. TavakkolAfshari, J. S. Allah Abadi [et al.] // *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 7, N 2. – P. 167–173.
180. The association of TGFB1 genetic polymorphisms with high myopia: a systematic review and meta-analysis / B. Meng, S. M. Li, Y. Yang [et al.] // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2015. – Vol. 8, N 11. – P. 20355-20367.
181. The association of TGFB1 genetic polymorphisms with high myopia: a systematic review and meta-analysis / B. Meng, S. M. Li, Y. Yang [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8, N 11. – P. 20355–20367

182. The Cytoskeleton of the Retinal Pigment Epithelium: from Normal Aging to Age-Related Macular Degeneration / I. S. Tarau, A. Berlin, C. A. Curcio, T. Ach // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, N 14. – P. 3578. – DOI: 10.3390/ijms20143578
183. The development of glaucomatous optic neuropathy prediction. Part II. The use of a quantitative criterion for damage to axons of ganglion cells in the diagnosis of glaucomatous optic neuropathy / I. Yakymenko, N. Ulyanova, L. Venger, K. Shakun // *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa*. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 31–39.
184. The diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography for neovascular age-related macular degeneration: a comparison with fundus fluorescein angiography / C. Wilde, M. Patel, A. Lakshmanan [et al.] // *Eye*. – 2015. – Vol. 29, N 5. – P. 602–609.
185. The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration / W. Tan, J. Zou, S. Yoshida [et al.] // *International Journal of Biological Sciences*. – 2020. – Vol. 16, N 15. – P. 2989–3001. – DOI: 10.7150/ijbs.49890
186. The Role of Retinal Plasticity in the Formation of Irreversible Retinal Deformations in Age-Related Macular Degeneration / D. Peretiahina, K. Shakun, V. Ulianov, N. Ulianova // *Current eye research*. – 2022. – Vol. 47, N 7. – P. 1043–1049. – DOI: 10.1080/02713683.2022.2059810. [43].
187. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences / J. M. Seddon, J. Cote, W. F. Page [et al.] // *Archives of ophthalmology*. – 2005. – Vol. 123, N 3. – P. 321–327. – DOI: 10.1001/archophth.123.3.321
188. Thickness of retina and choroid in the elderly population and its association with Complement Factor H polymorphism: KLoSHA Eye study / N. K. Ryoo, S. J. Ahn, K. H. Park [et al.] // *PloS One*. – 2018. – Vol. 13, N 12. – P. e0209276. – DOI: 10.1371/journal.pone.0209276



189. Thomas C. J. Age-Related Macular Degeneration / C. J. Thomas, R. G. Mirza, M. K. Gill // *Medical Clinics of North America*. – 2021. – Vol. 105, N 3. – P. 473–491. – DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.003
190. Transforming growth factor- $\beta$ 3 (TGF- $\beta$ 3) knock-in ameliorates inflammation due to TGF- $\beta$ 1 deficiency while promoting glucose tolerance / B. E. Hall, U. D. Wankhade, J. E. Konkel [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 288, N 44. – P. 32074–32092. – DOI:10.1074/jbc.M113.480764
191. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions / T. A. Cabral de Guimaraes, V. M. Daich, M. Georgiou, M. Michaelides // *British Journal of Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 106, N 3. – P. 297–304. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-318452
192. Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy / N. Ogata, M. Nishikawa, T. Nishimura [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 134, N 3. – P. 348–353. – DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01568-4
193. Variant: rs1800469 [Electronic resource] // Ensembl. – Available from :  
[http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=19:41353891-41354891;v=rs1800469;vdb=variation;vf=202322771](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=19:41353891-41354891;v=rs1800469;vdb=variation;vf=202322771)
194. Variant:rs1061170 [Electronic resource] // Ensembl. – Available from :  
[http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:196689607-196690607;v=rs1061170;vdb=variation;vf=800534](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:196689607-196690607;v=rs1061170;vdb=variation;vf=800534)
195. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis / H. F. Dvorak, L. F.

- Brown, M. Detmar, A. M. Dvorak // *The American Journal of Pathology*. – 1995. – Vol. 146, N 5. – P. 1029–1039.
196. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor: implications for ocular angiogenesis / E. J. Duh, H. S. Yang, J. A. Haller [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 137, N 4. – P. 668–674. – DOI: 10.1016/j.ajo.2003.11.015
197. Von Ruckmann A. Distribution of fundus autofluorescence with scanning laser ofphthalmoscope / A. Von Ruckmann, F. W. Fitzke, A. C. Bird // *British Journal of Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 79, N 5. – P. 407–412. – DOI: 10.1136/bjo.79.5.407
198. Wang W. Sex-Dependent Choroidal Thickness Differences in Healthy Adults: A Study Based on Original and Synthesized Data / W. Wang, M. He, X. Zhong // *Current Eye Research*. – 2018. – Vol. 43, N 6. – P. 796–803. DOI:10.1080/02713683.2018.1428995;
199. Weinberger A.W. A Fundus nearinfrared fluorescence correlates with fundus near infrared reflectance / A.W. Weinberger, A. Lappas, T. Kirschkamp [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2006. – Vol. 47, N 7. – P. 3098–3108. – DOI: 10.1167/iovs.05-1104
200. Wollensak G. Biomechanical characteristics of retina / G. Wollensak, E. Spoerl // *Retina*. – 2004. Vol. 24, N 6. – P. 967–970. – DOI: 10.1097/00006982-200412000-00021
201. Wollensak G. Biomechanical characteristics of retina / G. Wollensak, E. Spoerl // *Retina*. – 2004. – Vol. 24, N 6. – P. 967–970. – DOI: 10.1097/00006982-200412000-00021
202. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein / M. Laine, H. Jarva, S. Seitsonen [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 178, N 6. – P. 3831–3836. – DOI: 10.4049/jimmunol.178.6.3831

203. Yakymenko I. The development of glaucomous optic neuropathy prediction. Part I. Mathematical model of deformation of the lamina cribrosa and damage to nerve filaments in glaucoma / I. Yakymenko, N. Ulyanova, K. Shakun // *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa*. – 2018. – Vol. 8, N 4. – P. 475–486.
204. Yannuzzi L. A. Carvalho Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration / L. A. Yannuzzi, S. Negrão, T. Iida // *Retina*. – 2001. – Vol. 21, N 5. – P. 416–434. – DOI: 10.1097/00006982-2001110000-00003
205. Zehnder A.T. *Fracture Mechanics* / A.T. Zehnder. – Dordrecht : Springer, 2012. – 226 p.

## ДОДАТОК А

### Список наукових праць здобувача

1. Ульянова Н.А., Перетягіна Д.О. Морфометричні зміни судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними Swept-Source-оптичної когерентної томографії. Офтальмологический журнал.2019;6:63–69. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201966369> (SCOPUS) (внесок дисертанта: підбір та рандомізація хворих у групи, проведення офтальмологічних та клінічних досліджень, створення бази даних та статистична обробка, отриманих результатів)

2. Peretiahina D, Shakun K, Ulianov V, Ulianova N. The Role of Retinal Plasticity in the Formation of Irreversible Retinal Deformations in Age-Related Macular Degeneration. Current Eye Research 2022;47(7):1043-1049. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2059810> (SCOPUS Q1, WoS) (внесок дисертанта: провідна роль у формулюванні мети, завдань, аналіз результатів)

3. Перетягіна Д.О., Ульянова Н.А., Фіщук Л.Є., Россоха З.І. Комбінований ефект впливу варіантів генів CFH (rs1061170) та TGFB1 (rs1800469) на ризик розвитку різних форм вікової дегенерації макули. Офтальмологічний журнал.2023;4:26-33.(внесок дисертанта: створення бази даних, статистична обробка отриманих результатів молекулярно-генетичних досліджень, аналіз результатів])

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202342633>) (SCOPUS)

### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Morphometric changes of the choroid in patients with age-related macular degeneration according to data of swept-source-optical coherent

tomography. Peretiahina D.O., Ulianova N.A. // World Ophthalmology Congress 2020.- virtual, 26-29 june 2020.

2. Перетягіна Д. О., Ульянова Н. А. Субфовеолярна товщина судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними оптичної когерентної томографії / Філатовські читання – 2021: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 20-21 травня 2021 р.: матеріали. – Одеса, 2021. – С. 324–325.

## ДОДАТОК Б

### Акти впровадження

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи  
Вінницького національного медичного  
університету імені М.І. Пирогова  
професор Власенко О.В.

«14» вересня 2023 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції про впровадження:** Комбінований ефект впливу варіантів генів CFH (rs1061170) та TGFB1 (rs1800469) на ризик розвитку різних форм вікової дегенерації макули
- 2. Установа розробник, автор:** Одеський національний медичний університет, кафедра офтальмології, аспірант Перетягіна Д.О.
- 3. Джерело інформації:** Перетягіна Д.О., Ульянова Н.А., Фіщук Л.Є., Россоха З.І. Комбінований ефект впливу варіантів генів CFH (rs1061170) та TGFB1 (rs1800469) на ризик розвитку різних форм вікової дегенерації макули. Офтальмологічний журнал.2023;4:26-33. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202342633>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України
- 5. Термін впровадження:** 2023-2024 навчальний рік.
- 6. Форми впровадження:** у навчальний процес кафедри Очних хвороб при викладанні нормативної освітньої компоненти «Офтальмологія», теми «Захворювання зорового нерву та сітківки».
- 7. Пропозиції, зауваження:** відсутні

Відповідальний за впровадження  
в.о. завідувача кафедри очних хвороб,  
Вінницького національного медичного  
Університету імені М.І. Пирогова  
МОН України  
к.мед.н., доцент

Гріжимальська К.Ю.

«Затверджую»

Проректор з навчальної роботи  
та рекрутації, Волинського національного  
університету імені Лесі Українки

професор  Юрій І. РОМИК

«28» вересня 2023 р.

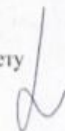


#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції про впровадження:** ОКТ-діагностика морфологічних змін сітківки та судинної оболонки при віковій макулярній дегенерації
2. **Установа розробник, автор:** Одеський національний медичний університет, кафедра офтальмології, аспірант Перетягіна Д.О.
3. **Джерело інформації:** Ульянова Н.А., Перетягіна Д.О. Морфометричні зміни судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними Swept-Source-оптичної когерентної томографії. Офтальмологіческий журнал.2019;6:63–69. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh201966369>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Волинський національний університет імені Лесі Українки МОН України
5. **Термін впровадження:** 2023-2024 навчальний рік.
6. **Форми впровадження:** у навчальний процес кафедри клінічної медицини при викладанні нормативної освітньої компоненти «Офтальмологія», теми «Методи дослідження зорового аналізатору», «Захворювання сітківки та зорового нерву».
7. **Пропозиції, зауваження:** відсутні

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри клінічної  
Волинського національного медичного університету  
Імені Лесі Українки МОН України  
д.м.н., професор





Микола ГАЛЕЙ

«Затверджую»

в.о. Директора Багатопрофільного  
медичного центру ОНМедУ

Олег ПОДУСТ  
«25»  2023 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції про впровадження:** Комбінований ефект впливу варіантів генів CFH (rs1061170) та TGFB1 (rs1800469) на ризик розвитку різних форм вікової дегенерації макули
- 2. Установа розробник, автор:** Одеський національний медичний університет, кафедра офтальмології, аспірант Перетягіна Д.О.
- 3. Джерело інформації:** Перетягіна Д.О., Ульянова Н.А., Фіщук Л.Є., Россоха З.І. Комбінований ефект впливу варіантів генів CFH (rs1061170) та TGFB1 (rs1800469) на ризик розвитку різних форм вікової дегенерації макули. Офтальмологічний журнал.2023;4:26-33. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202342633>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Центр мікрохірургії ока Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ
- 5. Термін впровадження:** 2023-2024 навчальний рік.
- 6. Форми впровадження:** у діагностику та лікування хворих на ВМД
- 7. Пропозиції, зауваження:** відсутні

Відповідальний за впровадження  
Завідувач ЦМО БМЦ ОНМедУ



В. Дроздін



«Затверджую»

в.о. Директора Багатoproфiльного  
медичного центру ОНМедУ

Олег ПОДУСТ

«25» серпня 2023 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції про впровадження:** ОКТ-діагностика морфологічних змін сітківки та судинної оболонки при віковій макулярній дегенерації
- 2. Установа розробник, автор:** Одеський національний медичний університет, кафедра офтальмології, аспірант Перетягіна Д.О.
- 3. Джерело інформації:** Ульянова Н.А., Перетягіна Д.О. Морфометричні зміни судинної оболонки у хворих з віковою дегенерацією макули за даними Swept-Source-оптичної когерентної томографії. Офтальмологический журнал.2019;6:63–69. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201966369>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Центр мікрохірургії ока Багатoproфiльного медичного центру Одеського національного медичного університету
- 5. Термін впровадження:** 2023-2024 навчальний рік.
- 6. Форми впровадження:** у діагностику та лікування хворих на ВМД
- 7. Пропозиції, зауваження:** відсутні

Відповідальний за впровадження  
Завідувач ЦМО БМЦ ОНМедУ



В. Дроздін