

наличие сопутствующего СД 2 типа ассоциируется с увеличением частоты умеренной и высокой степени тревожности и повышенным количеством баллов по шкале депрессии Бека по сравнению с больными, у которых нет сопутствующего СД.

Ключевые слова: психологический статус, сахарный диабет, женщины, ожирение, тревожность.

ASSOCIATION BETWEEN CHANGES IN THE PSYCHOLOGICAL STATUS AND METABOLIC DISORDERS IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION, OBESITY AND LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

Kyrychenko N. M.

Abstract. Type 2 diabetes is one of the most common chronic non-infectious disease. Studies have shown that gender is closely associated with the onset of symptoms of anxiety and depression. Moreover, in women, psychological status disorders are observed on average three times more often, however, the mechanisms of these associations are still not fully understood.

The aim was to study the psychological status of women with hypertension, obesity and left ventricular diastolic dysfunction with varying degrees of metabolic disorders.

Object and methods. 125 patients aged 40-60 years with hypertension and LVDD were examined. The patients cohort of 100 people was divided into groups depending on BMI and the presence of diabetes. Groups 1, 2 and 3 consisted of patients without diabetes with degrees of obesity I, II and III, respectively. Group 4 included patients with varying degrees of obesity and concomitant diabetes. Another 25 patients with normal BMI without diabetes made up the control group. To assess the psychological status, the scales of Beck's depression and Spielberger-Hanin's anxiety were used. Questionnaire results were interpreted according to recommendations. Statistical data processing was performed using the Statistica for Windows Version 6.0 software package.

Results. An increase in the level of reactive and personal anxiety, as well as the number of points on the SDB, depending on the increase in BMI, was established. According to the results of the Beck questionnaire, no patient was found in the comparison groups who scored more than 19 points (significant depression). In the group with concomitant diabetes there was a 1.2-fold increase in the number of patients who scored from 10 to 18 points. Women with diabetes showed an increase in the number of patients with a moderate degree of personal anxiety by 1.2 times compared with the group without diabetes. Patients who scored from 31 to 45 points (moderate) for SRA in the group with diabetes were 1.5 times more than in group without concomitant diabetes, an increase in the number of patients with a high degree of reactive anxiety in the group with concomitant diabetes was also compared with people without diabetes 1.3 times.

Conclusions. Women with hypertension, obesity, and diastolic dysfunction are characterized by increased levels of reactive and personal anxiety, as well as an increase in the number of points by Beck depression scale, the degree of which increases with increasing metabolic disorders. In women with hypertension, obesity, and LVDD, the presence of type 2 diabetes is associated with an increase in the frequency of moderate and high anxiety and an increased number of points on the Beck depression scale compared with patients who do not have concomitant diabetes.

Key words: psychological status, diabetes, women, obesity, anxiety.

Рецензент – проф. Скрипников А. М.
Стаття надійшла 26.11.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-107-111

УДК 617.736-007.17-053-092.12

^{1,2}Ковальчук Х. В.

ГЕОГРАФІЧНА АТРОФІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУХОЮ ФОРМОЮ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ: СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ДІАГНОСТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ

¹Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

²Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока» (м. Київ)

mgalk.med@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.).

Вступ. Географічна атрофія (ГА) ретинального пігментного епітелію (РПЕ) сітківки є тяжким ускладненням вікової макулярної дегенерації ВМД, що призводить до прогресуючої і незворотної втрати зорової функції, оскільки пігментні клітини в фізіо-

логічних умовах забезпечують транспорт поживних речовин, іонів і води, продукцію факторів росту і захищають нейросенсорні клітини від фотоокислення [1]. ГА з'являється спочатку в перифовеальній макулі, з часом осередки розширюються і зливаються, захоплюючи фовеа.

Швидкість прогресування ГА, згідно даних літератури, варіює від 0,53 до 2,6 мм² на рік (медіана – 1,78 мм² на рік). Це супроводжується наявністю різко розмежованих атрофічних уражень зовнішньої сітківки, що виникають внаслідок втрати фоторецепторів, пігментного епітелію сітківки і хоріокапілярів. У зв'язку з цим можлива асоціація ГА з друзами або з неоваскуляризацією (неоваскулярно-асоційована ГА). Ме-

ханізми патогенезу атрофії РРЕ не з'ясовані, відсутні надійні методи прогнозу ризику розвитку атрофії РРЕ і немає жодних перевірених варіантів лікування [2]. Наукова гіпотеза даного дослідження – якщо розвиток ГА при ВМД детермінований гуморальними патогенетичними чинниками, то за умов прогресування пато-хімічних порушень повинна змінюватися відповідна функціональна активність рецепторів як на клітинах крові (системний вплив), так і на РРЕ (локальний ефект).

Мета дослідження. Дослідити нові ланки патогенезу та перспективи діагностики прогресування географічної атрофії у пацієнтів із сухою формою вікової макулярної дегенерації.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження носило проспективний характер і включало 74 хворих (136 очей) із ранньою і проміжною стадіями сухої форми ВМД згідно класифікації AREDS (Age-Related Eye Disease Study Research Group). Аналіз механізмів прогресування атрофії РРЕ проводили за таким дизайном.

Пацієнтів (n=36) із ранньою стадією сухої форми ВМД (2-а категорія за AREDS), розподілили на дві підгрупи: 1-а (n=19) – з наявністю множинних малих друз та декількох друз середнього розміру (діаметр від 63 до 124 мікрон); 2-а (n=17) – з наявністю множинних малих друз, декількох друз середнього розміру та незначними змінами РРЕ. Таке зіставлення дозволяє аналізувати функціональну активність рецепторів Тц на етапі появи дистрофії РРЕ (ранній етап атрофічних змін в клітинах РРЕ).

Пацієнтів (n=38) з проміжною стадією сухої форми ВМД (3-я категорія за AREDS), розподілили на дві підгрупи: 3-ю (n=21) з наявністю множинних друз середнього розміру і принаймні однієї великої друзи (діаметром 125 мікрон і більше); 4-у (n=17) з наявністю множинних друз середнього розміру та ГА РРЕ, що не зачіпає центральної ямки. Такий методичний підхід дозволяє аналізувати наслідки прогресування порушень ліпідного метаболізму, яке проявлялося розвитком ГА РРЕ, яке не чіпає центральної ямки сітківки.

Офтальмологічне обстеження включало збір анамнезу, візометрію за допомогою комп'ютеризованого фороптера Refractor RT-5100, Nidek (Japan) та проектора оптичних знаків CP-770, Nidek (Japan), тонометрію на пневмотонометрі FT-1000, Tomey (Japan), кераторефрактометрію на авторефрактометрі RT-7000, Tomey (Japan), біомікроскопію на щільній лампі Торсон IS-600 (Japan), офтальмоскопію за допомогою лінзи Digital Wide Field, Volk Optical (USA), фотографування очного дна на фундускамері Visucam 524, Carl Zeiss (Germany) та оптичну когерентну томографію на оптичному когерентному томографі REVO NX, Optopol (Poland). Флюоресцентну ангіографію виконували по показаннях у разі підозри на скриту неоваскуляризацію.

Застосовували для оцінки Тц, які виділяли шляхом центрифугування із цитратної периферичної крові пацієнтів і використовували для оцінки функціональної активності рецепторів. В дослідженні застосовували агоністи рецепторів, що залучені у патогенез ВМД, зокрема: АТФ, АДФ і аденозин (відповідно ліганди пуринових P2X-, P2Y-, та A2A-рецепторів), фактор активації тромбоцитів (ФАТ), адреналін і ізадрин (відпо-

відно, ліганди α_2 - і β_2 -адренорецепторів). Активність аденозинових A2A-рецепторів і β_2 -адренорецепторів досліджували при сумісній інкубації АДФ із аденозином, чи АДФ з ізадрином і розраховували як різницю агрегації Тц (АТц), індукованої АДФ і остаточної АТц, зареєстрованої при спільній інкубації АДФ із аденозином, чи АДФ з ізадрином. Агоністи (Sigma, США) використовували в ефективній концентрації (EC_{50}), яка викликала у 10 здорових волонтерів без змін на очному дні (контрольна група) АТц на рівні $50 \pm 5\%$. Оцінку агрегації Тц проводили турбидиметричним методом. Всі дослідження виконувались в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор д.м.н., професор Натрус Л.В.) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. При консультативній допомозі наукового керівника дисертації д.м.н., професора Могілевського С.Ю. а також д.м.н, професора Зяблицева С.В.

У всіх обстежених отримано інформовану згоду пацієнта на участь в дослідженні.

При проведенні аналізу використовували статистичний пакет Medcalc. Точкова оцінка величин, що підлягали аналізу, проводилася шляхом розрахунку середнього арифметичного ознаки (\bar{X}) та відповідної стандартної похибки (m). При аналізі міжгрупових розбіжностей у випадку двох груп застосовували критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу, та кількісних характеристик), критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального, та кількісних характеристик). У всіх випадках відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих із ранньою стадією сухої форми ВМД при відсутності (підгрупа 1) і появи незначних змін в РРЕ на фоні множинних малих друз (підгрупа 2) виявлені відмінності реактивності всіх досліджених рецепторів (табл. 1).

Так, у підгрупі 2 чотири рецептори – пуринові (P2Y- і P2X-), α_2 -адренорецептори і ФАТ-рецептори відтворювали гіперреактивність Тц; для A2A-рецепторів характерна нормореактивність і для β_2 -адренорецепторів – гіпореактивність. Якщо порівняти з підгрупою 1, то можна констатувати зростання активності пуринових P2Y-рецепторів і α_2 -адренорецепторів на 7% ($p < 0,01$), P2X-рецепторів – на 7,9% ($p < 0,001$) і ФАТ-рецепторів – на 13,5% ($p < 0,01$). Активність A2A-рецепторів і β_2 -адренорецепторів знижувалася, відповідно, на 20,6% і 19,9% ($p < 0,001$).

У підгрупі 2 активність P2Y-рецепторів була порівняною з такою α_2 -адренорецепторів, перевищувала активність P2X-рецепторів на 6,9% ($p = 0,001$), ФАТ-рецепторів – на 9,2% ($p < 0,001$), A2A-рецепторів – на 40,7% ($p < 0,001$) і β_2 -адренорецепторів – на 67% ($p < 0,001$). Отже, кластер активності рецепторів Тц мав наступний вигляд: активність P2Y-рецепторів = активність α_2 -адренорецепторів > активності P2X-рецепторів = активності ФАТ-рецепторів > активності A2A-рецепторів > активності β_2 -адренорецепторів.

Таким чином, зіставлення реактивності рецепторів Тц при прогресуванні сухої форми ВМД свідчить, що розвиток дистрофічних змін в РРЕ характеризується зростанням гіперреактивності пуринових рецепторів (P2Y- і P2X-), α_2 -адренорецепторів і ФАТ-рецепторів Тц. За цих умов нормореактивність

аденозинових А2А-рецепторів і гіпореактивність β_2 -адренорецепторів Тц відбивають не достатню ефективність існуючих цитопротекторних механізмів в РПЕ при сухій формі ВМД.

Подальший аналіз стосувався системних і локальних механізмів розвитку атрофічного процесу в клітинах РПЕ. Встановлено, що в підгрупі 4 чотири рецептори – пуринові (P2Y- і P2X), α_2 -адренорецептори і ФАТ-рецептори відтворювали гіперреактивність Тц; для А2А-рецепторів характерна нормореактивність і для β_2 -адренорецепторів – гіпореактивність (табл. 2), тобто функціональний стан рецепторів не змінився.

В підгрупі 4 тільки реакція Тц на АДФ зросла на 8,2% ($p < 0,01$). Реакція Тц на адреналін зменшувалася стосовно підгрупи 3 на 16,4% ($p < 0,001$), АТФ – на 7,8% ($p < 0,001$), аденозину – на 32,4% ($p < 0,001$) і ізадрину на 11,8%; реактивність Тц на ФАТ в обох підгрупах збігалася. Причому, в підгрупі 4 активність P2Y-рецепторів перевищувала таку α_2 -адренорецепторів на 11% ($p < 0,001$), P2X-рецепторів – на 13,6% ($p < 0,001$), ФАТ-рецепторів – на 16,2% ($p < 0,001$), А2А-рецепторів – на 71,6% ($p < 0,001$) і β_2 -адренорецепторів – на 101,4% ($p < 0,001$). Отже, кластер активності рецепторів Тц має наступний вигляд: активність P2Y-рецепторів > активність α_2 -адренорецепторів = активність P2X-рецепторів = активності ФАТ-рецепторів > активності А2А-рецепторів > активності β_2 -адренорецепторів.

Аналіз кореляційних зв'язків в підгрупі 4 виявив підвищення сили позитивного зв'язку ($r = +0,790$; $p < 0,05$) агрегації Тц, індукованої АДФ і ФАТ у порівнянні з такою в підгрупі 3 ($r = +0,402$; $p < 0,05$), що свідчить про посилення взаємодії Тц і лейкоцитів для реалізації хронічного запалення. Важливим фактом є негативний зв'язок між ефектами аденозину і АДФ ($r = -0,743$; $p < 0,05$), та ізадрину і АДФ ($r = -0,492$; $p < 0,05$), що висвітлює вплив зниження рівня цАМФ на зростання функціональної активності Тц. Причиною зниження концентрації аденозину може бути високий рівень адреналіну в крові, який може інгібувати активність ферменту екто-5'нуклеотидази в клітинах РПЕ, а отже зменшувати деградацію 5'АМФ до аденозину [3]. Зростання активності α_2 -адренорецепторів і падіння чутливості β_2 -адренорецепторів може бути обумовлено особливостями метаболізму катехоламінів у осіб похилого віку.

Парадигма що розвиток ГА пов'язаний із порушенням кровообігу, тільки останнім часом набула свого підтвердження завдяки застосуванню сучасних методів дослідження гемодинаміки ока. Зіставлення потоку крові в хоріокапілярах при ВМД і у здорових суб'єктів похилого віку виявило важливі факти. Середній показник дефіциту хоріокапілярного кровотоку становив $17,24\% \pm 2,86\%$ в очах з ГА; при наявності хоріоїдальної неоваскулярізація (ХНВ) – $15,55\% \pm 1,03\%$ і у здорових осіб похилого віку – $15,31\% \pm 0,93\%$ [4]. Отже, при ГА кровообіг в периферійних макулярних областях нижче, ніж при ХНВ; несподіванкою можна вважати збереження кровообігу при наявності ХНВ на рівні осіб похилого віку. Була встановлена сильна кореляція між щорічними темпами збільшення ГА, яка варіювала від 0,07 до 0,75 мм² на рік та величиною дефіциту кровообігу у хоріокапілярах [5]. Причому, у осіб похилого віку процес зниження кровопостачання зменшувався при віддаленні від зони ГА.

Таблиця 1 – Розбіжності індукованої АТц (%) у хворих із ранньою стадією сухої форми ВМД (n=36)

Індуктор	Підгрупа 1, n=19 (множинні малі друзи)		Підгрупа 2, n=17 (множинні малі друзи + незначні зміни в РПЕ)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i
АДФ (5 мкМ)	61,0±0,8	55,0-67,0	65,3±1,1**	57,0-74,0
Адреналін (5,0 мкМ)	59,4±1,3	49,0-73,0	63,6±0,7**	59,0-70,0
АТФ (500 мкМ)	56,6±0,9	47,0-63,0	61,1±0,8*** P _{Адреналін} = 0,023	55,0-68,0
ФАТ (150,0 мкМ)	52,7±1,0	45,0-60,0	59,8±0,9***	52,0-67,0
Аденозин (1 мкМ)	58,4±2,0	46,0-72,0	46,4±0,7*** P _{ФАТ} < 0,001	43,0-52,0
Ізадрин (10 мкМ)	48,8±1,3	40,0-58,0	39,1±1,2*** P _{Аденозин} < 0,001	31,0-50,0

Примітки: ** – вірогідність розбіжностей АТц у підгрупі 2 стосовно такої у підгрупі 1 на рівні $p < 0,01$; *** – на рівні $p < 0,001$. P – вірогідність розбіжностей АТц стосовно ефекту попереднього агоністу.

У зв'язку з цим продовжується пошук причин порушення мікроциркуляції ока. Логічно припустити, що шукати причини, перш за все, має сенс у вікових змінах стінки судин і регуляції судинного тону. Докази ролі пошкодження ДНК клітин судин при вікових змінах, а також механізми, за допомогою яких геномна нестабільність перешкоджає регуляції судинного тону представили [6]. Наші дослідження розширили уявлення стосовно молекулярних механізмів зниження хоріокапілярного потоку у осіб похилого віку, зокрема вазоконстрикція може бути обумовлена зростанням секреції АТФ і АДФ при гіперреактивності Тц, з подальшим паракринним впливом пуринів на ендотелій та гладкі міоцити стінки судин ока. Пуринергічні рецептори виявлені в периваскулярних не-

Таблиця 2 – Розбіжності індукованої АТц (%) у хворих з проміжною стадією сухої форми ВМД (n=38)

Індуктор	3-я підгрупа, n=21 (множинні друзи середнього розміру)		4-а підгрупа, n=17 (множинні друзи середнього розміру + ГА РПЕ, що не чіпає центральної ямки)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i
АДФ (5 мкМ)	64,2±1,0	56,0-72,0	69,5±0,8**	65,0-75,0
Адреналін (5,0 мкМ)	74,9±0,6	70,0-79,0	62,6±1,2*** P _{АДФ} < 0,001	53,0-68,0
АТФ (500 мкМ)	66,4±0,6	60,0-71,0	61,2±0,9***	55,0-68,0
ФАТ (150,0 мкМ)	58,7±1,0	51,0-65,0	59,8±2,3	46,0-70,0
Аденозин (1 мкМ)	59,9±0,9	50,0-67,0	40,5±0,6*** P _{ФАТ} < 0,001	33,0-43,0
Ізадрин (10 мкМ)	39,1±0,8	33,0-47,0	34,5±0,6*** P _{Аденозин} < 0,001	30,0-39,0

Примітки: ** – вірогідність розбіжностей АТц в 4-й підгрупі стосовно такої в 3-й підгрупі на рівні $p < 0,01$; *** – на рівні $p < 0,001$. P – вірогідність розбіжностей АТц стосовно ефекту попереднього агоністу.

рвах, гладких міоцитах та ендотеліальних клітинах судин, де вони приймають участь у регуляції скорочення стінки судин, реалізації імунної функції та васкулогенезі [6]. У судинній системі виявлено чотири P_1 -рецептори або рецептори аденозину – A_1 -, A_2A -, A_2B - і A_3 -. Аденозин вивільнюється під час гіпоксії для посилення кровообігу через рецептори A_2A - та A_2B -, які експресовані на ендотелії та гладких міоцитах [7]. Його зв'язування із A_2A -рецепторами ендотеліальних клітин супроводжується вазодилатацією. Ефект пов'язаний як із синтезом NO, так і складною взаємодією між підтипом A_2A -рецепторів та потенціал-залежними калієвими каналами (Kv, SarcoKATP та MitokATP) гладких міоцитів стінки судин [8].

В останні кілька років інтенсивні дослідження ВМД були зосереджені, в тому числі на β -адренергічній системі [9]. Даний тип адренорецепторів забезпечує антиапоптозний ефект клітин сітківки, у зв'язку з чим, при зниженні рівня цАМФ погіршується життєздатність нейронів. Внутрішньоклітинний рівень цАМФ регулює абсорбцію іонів і рідини через РПЕ [10]. Стимуляція β_2 -адренергічних рецепторів РПЕ і зростання рівня цАМФ знижує рН лізосом і покращує деградацію зовнішніх сегментів фотосенсорних клітин [11]. Логічно, що гіперреактивність пуринових рецепторів і зниження активності аденозинових A_2A -рецепторів і β_2 -адренорецепторів Тц до стану гіпореактивності (відбиває зниження рівня внутрішньоклітинного цАМФ), можна вважати ключовими механізмами критичного порушення мікроциркуляції і трофіки. Таке твердження ґрунтується не тільки на збільшенні кількості і розмірів агрегатів в циркулюючій крові, але й порушенні ауторегуляції кровообігу в судинах сітківки при зниженні впливу аденозину на відповідні рецептори міоцитів стінки артеріол, що провокує вазоконстрикцію і ішемію тканин ока. Позитивний зв'язок високої сили між АТц, індукованою аденозином і ізадрином ($r=+0,807$; $p<0,05$) свідчить, що за умов гіпореактивності відповідних рецепторів обидва механізми активації аденілатциклази не спроможні підтримувати оптималь-

ний рівень внутрішньоклітинного цАМФ. Стосовно до клітин РПЕ, які мають аденозинові рецептори і β_2 -адренорецептори, дана інформація підтверджує зниження ефективності цАМФ-залежних цитопро-текторних механізмів, існуючих при ВМД [12]. Позитивна кореляція між АТФ і ФАТ ($r=+0,645$; $p<0,05$) свідчить про зростання секреції АТФ і аутокринної стимуляції пуринових $P2X$ -рецепторів Тц під впливом активованих лейкоцитів. У цьому зв'язку, зростання рівня АТФ в циркулюючій крові при хронічній ішемії може впливати на $P2X$ -рецептори клітин сітківки. Зокрема, гіперактивація $P2X7$ -рецепторів індукує: (а) дегенерацію РПЕ і підвищення проникливості геморетинального бар'єру; (б) апоптоз клітин РПЕ при ГА; (в) розвиток субретинального запалення внаслідок секреції цитокінів клітинами РПЕ [13-15].

Висновки

1. У пацієнтів похилого віку факторами ризику розвитку ГА РПЕ при ВМД є порушення як системного, так і локального метаболізму пуринів, яке проявляється підвищенням активності $P2Y$ - і $P2X$ -рецепторів і зменшенням активності A_2A -рецепторів Тц ($p<0,001$), а також зростання активності α_2 -адренорецепторів та падіння активності β_2 -адренорецепторів Тц ($p<0,001$) і гіперреактивність ФАТ-рецепторів.

2. За цих умов відбувається вазоконстрикція та формування мікро- і макроагрегатів клітин крові, включаючи тромбоцитарно-лейкоцитарні агрегати, що викликає критичне порушення мікроциркуляції і трофіки та забезпечує підтримання хронічного запалення в структурах сітківки та судинної оболонки, наслідком чого є атрофічний процес в клітинах РПЕ.

3. Дослідження активності рецепторів Тц може використовуватись для прогнозування розвитку географічної атрофії у пацієнтів із сухою формою вікової макулярної дегенерації.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи прогнозування розвитку та прогресування а також лікування ВМД ми бачимо встановлення нових фундаментальних механізмів та факторів ризику.

Література

1. Plyukhova AA, Budzinskaya MV. The role of anti-VEGF therapy in geographic atrophy progression. *Vestn Oftalmol.* 2018;134(5.2):289-93.
2. Grassmann F, Harsch S, Brandl C, Kiel C, Nürnberg P, Toliat MR, et al. Assessment of Novel Genome-Wide Significant Gene Loci and Lesion Growth in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2019 May 23. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.1318
3. Reigada D, Zhang X, Crespo A, Nguyen J, Liu J, Pendrak K, et al. Stimulation of an alpha1-adrenergic receptor downregulates ecto-5' nucleotidase activity on the apical membrane of RPE cells. *Purinergic Signal.* 2006;2(3):499-507.
4. Alagorie AR, Verma A, Nassisi M, Sadda SR. Quantitative assessment of choriocapillaris flow deficits in eyes with advanced age-related macular degeneration versus healthy eyes. *Am J Ophthalmol.* 2019 Sep;205:132-9. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.04.037
5. Thulliez M, Zhang Q, Shi Y, Zhou H, Chu Z, de Sisternes L. Correlations between choriocapillaris flow deficits around geographic atrophy and enlargement rates based on swept-source oct imaging. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(6):478-88.
6. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):207-28.
7. Geldenhuys WJ, Hanif A, Yun J, Nayeem MA. Exploring adenosine receptor ligands: potential role in the treatment of cardiovascular diseases. *Molecules.* 2017;22(6). DOI: 10.3390/molecules22060917
8. Arsyad A, Dobson GP. Adenosine relaxation in isolated rat aortic rings and possible roles of smooth muscle Kv channels, KATP channels and A2a receptors. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17(1):23.
9. Kolomeyer AM, Maguire MG, Pan W, VanderBeek BL. Systemic beta-blockers and risk of progression to neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2019;39(5):918-25.
10. Quinn RH, Quong JN, Miller SS. Adrenergic receptor activated ion transport in human fetal retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(1):255-64.
11. Guha S, Liu J, Baltazar G, Laties AM, Mitchell CH. Rescue of compromised lysosomes enhances degradation of photoreceptor outer segments and reduces lipofuscin-like autofluorescence in retinal pigmented epithelial cells. *Adv Exp Med Biol.* 2014;801:105-11.
12. Kokkinaki M, Abu-Asab M, Gunawardena N, Ahern G, Javidnia M, Young J, et al. Klotho regulates retinal pigment epithelial functions and protects against oxidative stress. *J Neurosci.* 2013;33(41):16346-59.
13. Reichenbach A, Bringmann A. Purinergic signaling in retinal degeneration and regeneration. *Neuropharmacology.* 2016;104:194-211.
14. Fowler BJ, Gelfand BD, Kim Y, Kerur N, Tarallo V, Hirano Y, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors possess intrinsic anti-inflammatory activity. *Science.* 2014;346(6212):1000-3.

15. Relvas LJ, Bouffieux C, Marcet B, Communi D, Makhoul M, Horckmans M, et al. Extracellular nucleotides and interleukin-8 production by ARPE cells: potential role of danger signals in blood-retinal barrier activation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(3):1241-6.

ГЕОГРАФІЧНА АТРОФІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУХОЮ ФОРМОЮ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ: СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ДІАГНОСТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ

Ковальчук Х. В.

Резюме. У дослідженні, яке включало 74 хворих (136 очей) із ранньою і проміжною стадіями сухої форми ВМД згідно класифікації AREDS, співставлення реактивності рецепторів Тц у хворих із ранньою стадією сухої форми ВМД свідчило, що розвиток дистрофічних змін характеризувався зростанням реактивності пуринових P2Y- і P2X-рецепторів ($p < 0,01$), α_2 -адренорецепторів ($p < 0,01$) і ФАТ-рецепторів ($p < 0,01$). Зниження активності A2A-рецепторів і β_2 -адренорецепторів ($p < 0,001$) відображало недостатню ефективність існуючих вазодилаторних і цитопротекторних механізмів. У хворих з проміжною стадією сухої форми ВМД, у яких мали місце множинні друзи середнього розміру, асоційовані із ГА виявлено збереження гіперреактивності пуринових рецепторів (P2Y- і P2X-), α_2 -адренорецепторів і ФАТ-рецепторів Тц; АДФ забезпечував підвищення агрегації Тц ($p < 0,01$); реакція Тц на аденозин і ізадрин зменшувалася ($p < 0,001$). Таким чином, реактивність рецепторів Тц відображає вплив патогенетичних чинників ВМД, а отже може використовуватися для прогнозування ризику розвитку ГА у таких хворих.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація, географічна атрофія, ретинальний пігментний епітелій, рецептори тромбоцитів, патогенез, діагностика.

ГЕОГРАФИЧЕСКАЯ АТРОФИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СУХОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Ковальчук К. В.

Резюме. В исследовании, которое включало 74 больных (136 глаз) с ранней и промежуточной стадиями сухой формы ВМД согласно классификации AREDS, сопоставление реактивности рецепторов Тц у больных с ранней стадией сухой формы ВМД свидетельствовало, что развитие дистрофических изменений характеризовалось ростом реактивности пуриновых P2Y- и P2X- рецепторов ($p < 0,01$), α_2 -адренорецепторов ($p < 0,01$) и ФАТ-рецепторов ($p < 0,01$). Снижение активности A2A-рецепторов и β_2 -адренорецепторов ($p < 0,001$) отражало недостаточную эффективность существующих вазодилаторных и цитопротекторных механизмов. У больных с промежуточной стадией сухой формы ВМД, в которых имели место множественные друзы среднего размера, ассоциированные с ГА обнаружено сохранения гиперреактивности пуриновых рецепторов (P2Y- и P2X-), α_2 -адренорецепторов и ФАТ-рецепторов Тц; АДФ обеспечивал повышение агрегации Тц ($p < 0,01$); реакция Тц на аденозин и изадрин уменьшалась ($p < 0,001$). Таким образом, реактивность рецепторов Тц отражает влияние патогенетических факторов ГТД, а следовательно может использоваться для прогнозирования риска развития ГА у таких больных.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, географическая атрофия, ретинальный пигментный эпителий, рецепторы тромбоцитов, патогенез, диагностика.

GEOGRAPHIC ATROPHY IN PATIENTS WITH DRY AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: CURRENT PROBLEMS OF PATHOGENESIS AND PROSPECTS FOR PROGRESSION DIAGNOSTICS

Kovalchuk Kh. V.

Abstract. Geographic atrophy (GA) of the retinal pigment epithelium (RPE) of the retina is a severe complication of age-related macular degeneration (AMD), which leads to progressive and irreversible loss of visual function.

Aim of this study: to investigate new links of pathogenesis and perspectives of diagnostics of geographical atrophy progression in patients with dry form of age-related macular degeneration.

Object and methods. The study was prospective and included 74 patients (136 eyes) with early and intermediate stages of dry form of AMD in accordance with the present study. Ophthalmic examination included visual acuity, visual fields, tonometry, gonioscopy, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography. To study the functional activity of platelets (PL) receptors, agonists were used: ATP, ADP, adenosine, TC activation factor (FAT), adrenaline and isadrine. Estimation of PL aggregation was performed by the turbidimetric method.

Results. Comparison of PL receptors reactivity in patients with early stage dry form of AMD showed that the development of dystrophic changes was characterized by an increase in the reactivity of purine P2Y- and P2X- receptors ($p < 0.01$), α_2 -adrenoceptors ($p < 0.01$) and FAT receptors ($p < 0.01$). The decrease in the activity of A2A receptors and β_2 -adrenoceptors ($p < 0.001$) reflected the lack of efficiency of existing vasodilator and cytoprotective mechanisms. In patients with intermediate stage of dry form of AMD, in which there were multiple medium-sized drusen associated with GA, preservation of hyperreactivity of purine receptors (P2Y- and P2X-), α_2 -adrenoceptors and FAT PL receptors; ADP provided increased PL aggregation ($p < 0.01$); the PL response to adenosine and isadrine decreased ($p < 0.001$).

Conclusions. Thus, the reactivity of PL receptors reflects the influence of the pathogenetic factors of AMD, and therefore can be used to predict the risk of developing GA in such patients.

Key words: age-related macular degeneration, geographical atrophy, retinal pigment epithelium, platelet receptors, pathogenesis, diagnostics.

Рецензент – проф. Безкоровайна І. М.
Стаття надійшла 25.11.2019 року