

Експериментальні дослідження

УДК 617.735-06:617.753.2]-091-092.9

Взаємозв'язок між структурними змінами, маркером апоптозу та метаболічними показниками в сітківці щурів з діабетом та міопією

Михейцева І. М., д-р біол. наук; Амаїєд А., аспірант; Коломійчук С. Г., наук. співроб.,
Артёмов О. В., канд. мед. наук

ДУ «Інститут очних хвороб і
тканинної терапії ім.
В. П. Філатова НАМН України»
Одеса (Україна)

Мета. Вивчити особливості взаємозв'язку між структурними змінами, маркером апоптозу та метаболічними показниками сітківки щурів з експериментальним діабетом та міопією високого ступеня.

Матеріал та методи. Експеримент проводили на двотижневих щурах. Міопію високого ступеня моделювали блефарорафією обох очей в умовах зниженого освітлення. У частини щурів на тлі міопії моделювали діабет внутрішньоочеревинним введенням субдіабетичних доз стрептозоцину (по 15,0 мг/кг маси протягом п'яти днів). Тварин поділяли на чотири групи: 1-ша – з міопією; 2-га – з діабетом; 3-тя – з міопією і діабетом; 4-та – інтактні тварини. Через два місяці були проведені гістоморфологічні дослідження, морфометрію кількості гангліозних клітин (ГК) сітківки визначали у полі зору. Клінічний стан сітківки оцінювали офтальмоскопічно. В сітківці щурів спектрофотометрично визначали рівень фДНК. Вивчали взаємозв'язок між структурними та метаболічними змінами за допомогою статистичного аналізу.

Результати. Морфометричні дослідження свідчать, що при діабеті кількість ГК у полі зору сітківки суттєво зменшується відповідно до відношення до інтактних тварин. При діабеті на тлі міопії середня кількість ГК зростала порівняно зі щурами з діабетом. У тварин з діабетом виявлено підвищення рівня фДНК в сітківці по відношенню до інтактних тварин, а в групі з діабетом і міопією відмічено зниження порівняно з діабетом. Встановлена негативна кореляційна залежність між кількістю ГК і рівнем фДНК в сітківці щурів при діабеті та при діабеті на тлі міопії. При визначенні залежності між кількістю ГК і метаболічними показниками в сітківці щурів встановлено наявність прямої кореляції.

Висновки. Міопізація очей може запобігати розвитку ускладнень на сітківці при діабеті. В регуляції протекторного впливу щодо формування діабетичної ретинопатії задіяні енергетичні процеси в сітківці, нейротрофічний фактор мозку та зниження раннього апоптозу гангліозних клітин.

Ключові слова:

діабетична ретинопатія, міопія,
щур, сітківка, метаболізм, апоптоз,
структурні зміни, гангліозні клітини

Вступ. Діабетична ретинопатія (ДР) на сьогоднішній день становить значну медико-соціальну проблему, так як залишається основною причиною втрати зору серед людей працездатного віку. За останніми прогнозами, до 2045 року діабетичні ускладнення, пов'язані з органом зору, будуть мати 45 мільйонів людей у всьому світі [1,2].

Важливими патогенетичними механізмами розвитку ДР з виникненням метаболічних порушень в тканинах ока вважаються гіперглікемічний стан, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та нейродегенеративні процеси в сітківці [3-5].

Як доказ нейродегенеративних процесів при ДР свідчать дані про ранню втрату гангліозних клітин, стоншення внутрішньої сітківки при діабеті [6].

Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених вивченню особливостей патогенезу ДР з супутніми захворюваннями, проблема досі залишається актуальною. При цьому існують клінічні випадки з парадоксальною ситуацією – у пацієнтів з діабетом на тлі міопії майже не зустрічається ДР важкого ступеня та не розвивається проліферативна ДР [7,8].

З метою дослідження цієї проблеми розроблені різні моделі гіперглікемічного стану, що відтворюють діабет I та II типу [9], а також при діабеті в умовах міопії високого ступеня [10]. Використання моделей з супутніми захворюваннями грає важливу роль для ви-

вчення патофізіологічних та молекулярних механізмів розвитку ДР, її прогресування та етіології, оскільки ДР є багатогранним захворюванням, враховуючи генетичні, судинні та неврологічні компоненти, а також вплив чинників зовнішнього середовища [9].

Хоча більшість хворих на цукровий діабет мають діабет II типу, слід зауважити, що незважаючи на певні особливості розвитку діабету I та II типу, ураження нейроретинальних клітин обох підтипів діабету однакові [11]. При цьому дослідження особливостей гістоморфологічних та імунохімічних змін нейроретинальних клітин тварин при відтворенні на тлі осьової міопії діабету II типу відсутні.

Дослідженням молекулярних механізмів розвитку дегенеративних захворювань органу зору, особливо ДР, в тому числі у супроводі міопії, з метою розробки патогенетично обґрунтованого клінічного лікування останні десятиріччя приділяється особлива увага [12-15]. Тому проведення експериментальних досліджень з використанням адекватних моделей захворювань, присвячених розкриттю подібних механізмів, є актуальною науковою проблемою.

Мета. Вивчити особливості взаємозв'язку між структурними змінами, маркером апоптозу та метаболічними показниками сітківки щурів з експериментальним діабетом та міопією високого ступеня.

Матеріал та методи

Дослідження були проведені згідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986), «Правил виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ України та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009 р.) та рішенням локального комітету з біоетики.

Експеримент проводили на двотижневих щурах лінії Вістар (55 тварин). Тварин поділяли на чотири групи: 1-ша – з міопією (15 тварин, 30 очей); 2-га – з діабетом (15 тварин, 30 очей); 3-тя – з міопією і діабетом (15 тварин, 30 очей); 4-та – контрольна – інтактні тварини (10 тварин, 20 очей). Деприваційну міопію високого ступеня моделювали блефарорафією обох очей в умовах зниженого освітлення [10]. У щурів 2-ї та 3-ї груп (на тлі міопії) моделювали діабет внутрішньоочеревинним введенням субдіабетичних доз стрептозоточину (по 15,0 мг/кг маси протягом п'яти днів) з метою розвитку помірного гіперглікемічного стану та зменшення вірогідності загибелі тварин [10]. П'ятиразове введення субдіабетичних доз стрептозоточину викликало формування діабетичних змін на сітківці тварин. Для діагностики розвитку діабету вимірювався рівень глюкози в крові. Критерієм розвитку діабету служило підвищення рівня глюкози до 4,5 ммоль/л і вище. Вміст глюкози вимірювали за допомогою приладу ІМЕ-DC (Німеччина). Стан сітківки оцінювали офтальмоскопічно.

Через два місяці всіх щурів виводили з експерименту під наркозом. Були проведені гістоморфологічні дослідження, зрізи забарвлювалися гематоксилін-еозинном і вивчалися на світловому мікроскопі Jenamed-2 з фотореєстрацією. Морфометрію кількості гангліозних клітин (ГК) сітківки визначали у полі зору. В сітківці щурів спектрофотометрично визначали рівень фракційної ДНК (фДНК) [16].

Було проведено аналіз кореляційних зв'язків між кількістю гангліозних клітин в сітківці і рівнем фДНК. Також оцінювали кореляцію гістологічного стану сітківки і метаболічних показників, які було отримано раніше, а саме вміст нейротрофічного фактору мозку BDNF та показників енергетичного обміну [13,14].

Для статистичного аналізу було використано наступні інструменти. Результати кількості гангліозних клітин в сітківці тварин статистично обробляли з використанням непараметричних методів аналізу, а саме критерію Крускала-Уоліса і Мана-Уїтні. Біохімічні показники статистично обробляли при нормальному розподілі даних з використанням параметричного методу t-критерію Стюдента. При дослідженні біохімічних показників розраховували середні арифметичні величини (M) та похибки середньої арифметичної (m). Кількість ГК описували за допомогою значень медіани, нижнього (Qlow) та верхнього квантилів (Qup). Визначення взаємозв'язку між структурними змінами та рівнем метаболічних показників проводили, використовуючи непараметричний метод кореляційного аналізу – рангової кореляції за Спірменом.

Результати

З метою оцінки рівня гіперглікемії при моделюванні діабету було визначено рівень глюкози в крові щурів. При п'ятикратному введенні субдіабетичних доз індуктора діабету стрептозоточину у щурів отримана картина помірної гіперглікемії, рівень глюкози підвищився на 78,1% ($p < 0,001$). В групі з відтворенням діабету на тлі деприваційної міопії рівень глюкози був підвищений на 81,6% ($p < 0,001$) відносно контрольної групи (табл. 1).

Наступним дослідженням було визначення рівня маркера ранньої стадії апоптозу – фДНК в сітківці тварин (табл. 2).

Результати при вивченні рівня фДНК в сітківці тварин з діабетом на тлі міопії виявили статистично значуще підвищення цього показника в сітківці як в порівнянні з контрольною групою – на 42,5%, так і з групою міопії – на 33,4%. В цій групі тварин з міопією та діабетом не виявлено статистично вірогідної різниці рівня фДНК по відношенню до відповідних даних у щурів тільки з діабетом, але була відмічена чітка тенденція до зниження, що може бути обумовлено значним коливанням значень показника в групах.

В групі тварин з діабетом рівень фДНК зростав в сітківці на 56,8% по відношенню до контрольної групи ($p < 0,01$). Порівнюючи з відповідними даними групи тварин з міопією, слід зазначити статистично значуще

Таблиця 1. Зміна рівня глюкози в крові щурів при деприваційній міопії і стрептозотоциновому діабеті (в ммоль/л)

Статистичні показники	Досліджені групи тварин			
	Контроль (n = 10)	Міопія (n = 15)	Діабет (n = 15)	Міопія+діабет (n = 15)
M±m	2,78±0,14	2,93±0,15	4,95±0,32	5,05±0,20
%	100,0	105,4	178,1	181,6
p	-	>0,05	<0,001	<0,001
% ₁	-	100,0	168,9	172,4
p ₁	-	-	<0,001	<0,001
% ₂	-	-	100,0	102,0
p ₂	-	-	-	>0,05

Примітки: n – кількість тварин; p – рівень статистичної значущості відмінностей даних по відношенню до контрольної групи; p₁ – рівень статистичної значущості відмінностей даних по відношенню до групи тварин з деприваційною міопією; p₂ – рівень статистичної значущості відмінностей даних по відношенню до групи тварин з діабетом II типу; M – середня арифметична величина; m – похибка середньої арифметичної.

збільшення на 46,8% (p<0,05) рівня цього показника в сітківці.

Нами також були проведені морфометричні дослідження з метою визначення кількості ГК сітківки щурів через два місяці після моделювання діабету та міопії (табл. 3).

Отримані дані свідчать, що при міопії та особливо при діабеті кількість ГК у полі зору сітківки суттєво зменшується – на 20,0% та на 64,4% відповідно по відношенню до інтактних тварин. Тоді як при діабеті на

Таблиця 3. Кількість гангліозних клітин в сітківці щурів при деприваційній міопії і стрептозотоциновому діабеті.

Статистичні показники	Досліджені групи тварин			
	Контроль (n = 10)	Міопія (n = 15)	Діабет (n = 15)	Міопія+діабет (n = 15)
Медіана	22,5	18	8	16
Q _{low} - Q _{up}	19,0-26,0	15,0-22,0	6,0-12,0	13,0-20,0
%	100,0	80,0	35,6	71,1
p	-	>0,05	<0,001	<0,001
% ₁	-	100,0	44,4	88,9
p ₁	-	-	<0,001	>0,05
% ₂	-	-	100,0	200,0
p ₂	-	-	-	<0,01

Примітки: n – кількість тварин; Q_{low} – Q_{up} – нижній і верхній квартилі; p – рівень статистичної значущості відмінностей даних по відношенню до контрольної групи; p₁ – рівень статистичної значущості відмінностей даних по відношенню до групи тварин з деприваційною міопією; p₂ – рівень статистичної значущості відмінностей даних по відношенню до групи тварин з діабетом.

Таблиця 2. Вміст фДНК в сітківці щурів при деприваційній міопії і стрептозотоциновому діабеті (в %).

Статистичні показники	Досліджені групи тварин			
	Контроль (n = 10)	Міопія (n = 15)	Діабет (n = 15)	Міопія+діабет (n = 15)
M±m	9,14±0,82	9,76±0,92	14,33±1,45	13,02±1,34
%	100,0	106,8	156,8	142,5
p	-	>0,05	<0,01	<0,05
% ₁	-	100,0	146,8	133,4
p ₁	-	-	<0,05	>0,05
% ₂	-	-	100,0	90,9
p ₂	-	-	-	>0,05

Примітки: n – кількість тварин; p – рівень статистичної значущості відмінностей даних по відношенню до контрольної групи; p₁ – рівень статистичної значущості відмінностей даних по відношенню до групи тварин з деприваційною міопією; p₂ – рівень статистичної значущості відмінностей даних по відношенню до групи тварин з діабетом; M – середня арифметична величина; m – похибка середньої арифметичної.

тлі міопії у щурів середня кількість ГК сітківки була менше всього на 28,9% відносно інтактних тварин. При порівнянні з даними тварин групи з діабетом – вище на 100,0%.

Наступним етапом дослідження було проведення оцінки взаємозв'язків між структурними і метаболічними показниками в сітківці щурів різних експериментальних груп (табл. 4).

Слід зазначити, що нами була виявлена негативна кореляційна залежність між кількістю ГК і рівнем фДНК в сітківці щурів при моделюванні діабету (ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена становив R=-0,74, p<0,05) та при діабеті на тлі міопії (R=-0,72, p<0,05), тобто у частини тварин при посиленні міопії ступінь ураження нейроретинальних клітин був менш виражений. Це свідчить про інформативність маркера раннього апоптозу фДНК щодо можливості прогнозування діабетичних змін в сітківці.

При визначенні залежності між кількістю ГК і метаболічними показниками в сітківці щурів при гіперглікемії встановлено наявність прямої кореляції між кількістю ГК і рівнем нейротрофічного фактору мозку BDNF (R=0,52, p<0,05), рівнем АТФ (R=0,58, p<0,05), рівнем АДФ (R=0,53, p<0,05), активністю сукцинат-дегідрогенази (R=0,56, p<0,05) та негативний кореляційний зв'язок для лактату та пірувату (R=-0,54 та R=-0,51 відповідно, p<0,05).

Встановлено наявність прямої кореляції між кількістю ГК і рівнем нейротрофічного фактору мозку BDNF (R=0,58, p<0,05), рівнем АТФ (R=0,67, p<0,05), рівнем АДФ (R=0,64, p<0,05), активністю сукцинат-дегідрогенази (R=0,62, p<0,05) та негативний кореляційний зв'язок для лактату та пірувату (R=-0,56 та

Таблиця 4. Пари кореляційних зв'язків між дослідженими показниками щурів при деприваційній міопії і стрептозоточинному діабеті.

Пари кореляційних зв'язків		Досліджені групи тварин			
		Діабет		Міопія+діабет	
		Коефіцієнт кореляції	Достовірність, p	Коефіцієнт кореляції	Достовірність, p
Кількість ГК	фДНК	-0,74	<0,05	-0,72	<0,05
Кількість ГК	СДГ	0,56	<0,05	0,62	<0,05
Кількість ГК	АТФ	0,58	<0,05	0,67	<0,05
Кількість ГК	АДФ	0,53	<0,05	0,64	<0,05
Кількість ГК	BDNF	0,52	<0,05	0,58	<0,05
Кількість ГК	Лактат	-0,54	<0,05	-0,56	<0,05
Кількість ГК	Піруват	-0,51	<0,05	-0,54	<0,05

$R = -0,54$ відповідно, $p < 0,05$) в сітківці щурів при гіперглікемії на тлі деприваційної міопії.

Отримані дані свідчать про залученість вивчених метаболічних змін до протекторного впливу міопізації очного яблука у експериментальних тварин при розвитку діабетичних змін в сітківці. Але безсумнівна необхідність проведення подальших різнопланових досліджень щодо виявлення точних механізмів позитивного впливу процесу міопізації на структурний і метаболічний стан сітківки при діабеті.

Обговорення

На сьогоднішній день точний механізм протекторної дії міопії на можливість ризику прогресування ДР невідомий. Розглядаються різні чинники цього явища. До того ж існують також і суперечливі повідомлення щодо захисного ефекту міопії [17]. В повідомленні Lim H.V. та інших вказано, що міопія та діабет є важливими чинниками, що впливають на товщину перипапільного шару нервових волокон сітківки, причому одночасна наявність діабету та міопії призводить до більшого пошкодження цього шару [18]. При проведенні лінійного регресійного аналізу для визначення факторів, пов'язаних з товщиною внутрішнього шару сітківки, показано, що тривалість діабету II типу у хворих і осьова довжина були важливими факторами, пов'язаними зі зменшенням товщини цього шару. Автори вважають, що поєднання механічного розтягування та процесу нейродегенерації прискорює витончення внутрішнього шару та пошкодження сітківки [19].

Але все ж таки більш значна кількість публікацій свідчить про можливий обернений взаємозв'язок між аксіальною міопією, ризиком захворювання і ступенем тяжкості діабетичної ретинопатії у пацієнтів [7,20-23]. Так, проведений для оцінки зв'язку між порушенням рефракції та ризиком ДР у пацієнтів із цукровим діабетом метааналіз свідчить, що гіперметропія є фактором ризику порушень на сітківці у діабетиків, тоді як збільшення аксіальної довжини при міопії пов'язано зі зниженим ризиком розвитку ДР [24,25]. Зазначається,

що пацієнти з високим ступенем міопії мають знижений ризик розвитку пошкоджень на сітківці при діабеті II типу, на відміну від діабету I типу [26].

Є ціла низка праць, в яких обговорюється можливий захисний механізм міопії високого ступеня на можливість ризику прогресування ДР. Так, існує думка, що у випадку осьової міопії у пацієнтів кровоносні судини сітківки подовжуються та стоншуються, що призводить до зниження артеріального тиску, капілярного гідростатичного тиску, зменшуючи ризик мікросудинної баротравми, тобто розриву судин [27,28].

В дослідженнях Lin Z. та інших вказується, що короткозорість високого ступеня негативно пов'язана як з ДР, так і з непроліферативною ДР пацієнтів, а захисний ефект може бути частково досягнутий через витончення вен сітківки [29]. Звісно, певний вплив на зазначені ефекти може мати і регуляція кровообігу в сітківці – ретинального та хоріоїдального, враховуючи, що кровообіг у сітківці характеризується низьким кровотоком, тоді як кровообіг у судинній оболонці досить високий [30].

До можливих механізмів протекторного ефекту міопії при ДР також відносять, крім витончення судинної оболонки, задне відшарування склоподібного тіла, зміну кровотоку в сітківці, зміну потреби в кисні та змінені профілі цитокінів [31].

Дослідження Jun Shao та Yong Yao свідчать, що транстиретин – протеїн, який забезпечує транспорт тироксина і ретинола, може регулювати в тканинах ока транскрипцію ключових генів, впливаючи на рецептор тирозинкінази на ендотеліальних клітинах судин та неоваскуляризацію, а також на вміст білкових сполук в склоподібному тілі ока пацієнтів з ДР та міопією. При цьому встановлено, що існує взаємозв'язок між підвищеним вмістом транстиретину у склоподібному тілі пацієнтів з ДР та високим ступенем міопії, тоді як у хворих тільки на ДР експресія цього протеїну заблокована невідомим механізмом, і його рівень був значно нижче, ніж при поєднаній патології (ДР та високий

ступінь міопії). Автори припускають, що сповільнення прогресування ДР у пацієнтів з високим ступенем міопії пов'язано з протекторним впливом високого вмісту транстиретину у склоподібному тілі, що суттєво знижує ризик розвитку ускладнень при ДР [32].

Дослідження Kim H.K. та інших свідчать, що аксіальна міопія та низький рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), які корелюють між собою, супресивно впливають на ДР [33].

Встановлено значне зниження секреції фактору росту ендотелія судин (VEGF) в камерну вологу у пацієнтів з аксіальною довжиною більше за 23,30 мм порівняно з аксіальною довжиною менше 23,30 мм у пацієнтів без діабету, з діабетом та з непроліферативною ДР. Автори підтверджують концепцію, що збільшення осьової довжини ока при зниженні рівня фактору росту ендотелія судин (VEGF) в камерній волозі викликає менш виражені порушення на сітківці при ДР [20].

В цій роботі нами виявлено суттєве зростання рівня маркера ранньої стадії апоптозу (фДНК) в сітківці при експериментальному діабеті, що свідчить про пошкодження біологічних структур тканин ока. Слід вказати, що в даному дослідженні у тварин з міопією та діабетом нами не було виявлено статистично значущої різниці рівня фрагментованої ДНК по відношенню до відповідних даних у щурів тільки з діабетом. Але відмічена стійка тенденція до зниження рівня цього маркера ранньої стадії апоптозу в сітківці у тварин з діабетом і міопією. Відсутність статистичної достовірності при порівнянні даних цих груп може бути пов'язана з великою розбіжністю даних показника фДНК. В той же час у тварин з діабетом на тлі міопії нами встановлено зростання кількості ГК у полі зору сітківки порівняно з даними тварин з діабетом та наявність достовірно значущої негативної кореляційної залежності кількості ГК та рівня фДНК, тобто у частини тварин при посиленні міопії ступінь ураження нейроретинальних клітин був менш виражений.

В наших дослідженнях встановлено наявність прямої кореляції між кількістю ГК в гістологічних зразках та показниками енергетичного обміну в сітківці – рівнем АТФ та активністю сукцинатдегідрогенази, а також вмістом лактату та пірувату у щурів з діабетом на тлі міопії. Показано наявність прямої кореляції між кількістю ГК та вмістом нейротрофічного фактору мозку BDNF в сітківці щурів з діабетом і міопією. Зниження рівня цього фактора відіграє важливу патогенетичну роль при розвитку нейродегенерації та ретинопатії. Встановлена залежність може мати позитивний вплив на якість діагностики та прогнозування динаміки розвитку очної патології.

Виявлений нами в експерименті у щурів взаємозв'язок між гістоморфологічними показниками та маркерами енергетичного обміну, рівнем BDNF та маркером раннього апоптозу фДНК у тварин з діабетом, індукованому на тлі осьової міопії, може мати зна-

чення для встановлення механізму взаємовпливу між міопією і діабетичними ускладненнями в сітківці.

Підсумовуючи, слід вказати, що подальше дослідження регуляторних системних механізмів та клітинного метаболізму, що підтримують гомеостаз сітківки та чинників розвитку дисгемеостазу, їх взаємозв'язку з біометричними особливостями органу зору, будуть сприяти розробці нової патогенетично орієнтованої стратегії лікування ДР, здатної коригувати виявлені порушення заднього відділу ока [31,34].

Література

1. **Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, et al.** Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(4):337-347.
2. **Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al.** Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021;128(11):1580-1591.
3. **Wong, T, Cheung, C, Larsen M. et al.** Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2, 16012.
4. **Kang Q, Yang C.** Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020 Oct;37:101799.
5. **Simó R, Simó-Servat O, Bogdanov P, Hernández C.** Diabetic Retinopathy: Role of Neurodegeneration and Therapeutic Perspectives. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2022 Mar-Apr 01;11(2):160-167.
6. **Montesano G, Ometto G, Higgins BE, Das R, Graham KW, Chakravarthy U, et al.** Evidence for Structural and Functional Damage of the Inner Retina in Diabetes With No Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Mar 1;62(3):35.
7. **Wang X, Tang L, Gao L, Yang Y, Cao D, Li Y.** Myopia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Jan;111:1-9.
8. **Bazzazi N, Akbarzadeh S, Yavarikia M, Poorolajal J, Fouladi DF.** High myopia and diabetic retinopathy: A Contralateral Eye Study in Diabetic Patients With High Myopic Anisometropia. *Retina.* 2017 Jul;37(7):1270-1276.
9. **Quiroz J, Yazdanyar A.** Animal models of diabetic retinopathy. *Ann Transl Med.* 2021 Aug;9(15):1272.
10. **Михейцева ИИ, Абдулхаді Мохаммад, Путиенко АА и др.** Взаимосвязь длины передне-задней оси и глубины передней камеры глазного яблока крыс с развитием нарушений в сетчатке при диабете II типа с миопией. *Офтальм. журн.* 2018;6:44-51.
11. **Szabó K, Énzsöly A, Dékány B, Szabó A, Hajdú RI, Radovits T, et al.** Histological Evaluation of Diabetic Neurodegeneration in the Retina of Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats. *Sci Rep.* 2017 Aug 21;7(1):8891.
12. **Михейцева ІМ.** Сучасний погляд на патогенетичні механізми діабетичної ретинопатії. *Фізіол. журн.* 2023;69(3):106-114.
13. **Михейцева ІМ, Амаїєд Ахмед, Коломійчук СГ, Кузнєцов МК.** Вміст нейротрофічного фактору мозку BDNF в сітківці щурів з індукованим діабетом і осьовою міопією, взаємозв'язок зі структурою нейрональних елементів сітківки. *Офтальмол. журн.* 2023;3:40-44.
14. **Михейцева ІМ, Амаїєд Ахмед, Артёмов ОВ, Коломійчук СГ** Енергетичний стан сітківки щурів з експе-

- риментальним діабетом і осьовою міопією. Офтальмолог. журн. 2023;4:61-66.
15. **Yao K, Mou Q, Jiang Z, Zhao Y.** Posttranslational modifications in retinal degeneration diseases: an update on the molecular basis and treatment. *Brain-X.* 2024; 2:e70005. 5
 16. **Комаревцева ІА, Холина ЕА.** Содержание фрагментированной ДНК в лимфоцитах больных с лимфомами. *Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини.* Луґанськ. 2008;3(1):67-69.
 17. **Ganesan S, Raman R, Reddy S, Krishnan T, Kulothungan V, Sharma T.** Prevalence of myopia and its association with diabetic retinopathy in subjects with type II diabetes mellitus: A population-based study. *Oman J Ophthalmol.* 2012 May;5(2):91-6.
 18. **Lim HB, Shin Y-I, Lee MW, Lee J-U, Lee WH, Kim J-Y.** Association of myopia with peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(10):30.
 19. **Kim, JT., Na, YJ., Lee, SC. et al.** Impact of high myopia on inner retinal layer thickness in type 2 diabetes patients. *Sci Rep* 13, 268 (2023).
 20. **Kim HK, Rim TH, Yang JY, Kim SH, Kim SS.** Axial Myopia and Low HbA1c Level are Correlated and Have a Suppressive Effect on Diabetes and Diabetic Retinopathy. *J Retin.* 2018;3:26-33.
 21. **Man REK, Gan ATL, Gupta P, Fenwick EK, Sabanayagam C, Tan NYQ, et al.** Is Myopia Associated with the Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy? *Am J Ophthalmol.* 2019 Dec;208:226-233.
 22. **Shehab Y, Alasadi S, Jasim N.** Myopia-diabetic retinopathy relationship *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, Venezuela Disponible en: [https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170269311008.2021;16\(1\)](https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170269311008.2021;16(1)).
 23. **Ten W., Yuan Y., Zhang W. et al.** High myopia is protective against diabetic retinopathy in the participants of the National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Ophthalmol;*2023;23(468).
 24. **Wang Q, Wang YX, Wu SL, et al.** Ocular axial length and diabetic retinopathy: the Kailuan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:3689–3695.
 25. **Li Y, Hu P, Li L, Wu X, Wang X, Peng Y.** The relationship between refractive error and the risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2024 Jun 4;11:1354856.
 26. **Thakur S, Verkicharla PK, Kammari P, Rani PK.** Does myopia decrease the risk of diabetic retinopathy in both type-1 and type-2 diabetes mellitus? *Indian J Ophthalmol.* 2021 Nov;69(11):3178-3183.
 27. **Quigley M.** Myopia and diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2010 Oct;117(10):2040.
 28. **Man REK, Sasongko MB, Xie J, et al.** Decreased retinal capillary flow is not a mediator of the protective myopia–diabetic retinopathy relationship. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:6901–6907.
 29. **Lin Z, Li D, Zhai G, Wang Y, Wen L, Ding XX, et al.** High myopia is protective against diabetic retinopathy via thinning retinal vein: A report from Fushun Diabetic Retinopathy Cohort Study (FS-DIRECT). *Diab Vasc Dis Res.* 2020 Jul-Aug;17(4):1479164120940988.
 30. **Delaey C, Van De Voorde J.** Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res.* 2000;32:249–56.
 31. **He M, Chen H, Wang W.** Refractive Errors, Ocular Biometry and Diabetic Retinopathy: A Comprehensive Review. *Current Eye Research.*2020; 46(2): 151–158.
 32. **Jun Shao, Yong Yao.** Negative effects of transthyretin in high myopic vitreous on diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2017,10(12):1864-1869.
 33. **Kulshrestha, A., Singh, N., Moharana, B. et al.** Axial myopia, a protective factor for diabetic retinopathy–role of vascular endothelial growth factor. *Sci Rep.*2022;12(7325).
 34. **Chang Jun Zhang and Zi Bing Jin.** Homeostasis and dyshomeostasis of the retina. *Current Medicine.* 2023;2:4.
- Відомості про авторів та розкриття інформації**
- Автор листування:** Коломійчук С. Г. – filatovbiochem@ukr.net
- Внесок кожного автора в роботу.** Михайцева І. М. – розробка концепції, методології, редагування статті; Амаїєд А. – проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Артьомов О. В. – проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Коломійчук С. Г. – проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, написання статті. Усі автори проаналізували результати та затвердили остаточний варіант рукопису.
- Відмови від відповідальності:** погляди, висловлені в поданій статті, є власними, та не є офіційною позицією установи. Схвалення з питань етики не було потрібним. Форми інформованої згоди не були отримані через ретроспективний характер дослідження.
- Джерела підтримки:** відсутні.
- Конфлікт інтересів.** Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.
- Список скорочень.** фДНК – фрагментована ДНК; ГК – гангліозні клітини; ДР – діабетична ретинопатія; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; СДГ – сукцинатдегідрогеназа; BDNF – нейротрофічний фактор мозку.

Надійшла 04.09.2024