

Могілевський С.Ю.<sup>1,2</sup>, Ковальчук Х.В.<sup>1,2,4</sup>, Зяблицев С.В.<sup>3</sup><sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна<sup>2</sup> Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна<sup>3</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна<sup>4</sup> Медичний центр «Лазер Плюс», м. Львів, Україна

## Прогнозування вікової макулярної дегенерації на підставі визначення функціональної активності рецепторів тромбоцитів

**Резюме.** *Актуальність.* Вікова макулярна дегенерація (ВМД) залишається однією з актуальних медико-соціальних проблем з огляду на її поширеність, зниження зорових функцій і, як наслідок, слабзорість та сліпоту. На підставі аналізу сучасної літератури можна зробити висновок, що встановлення нових прогностичних чинників розвитку ВМД є дуже актуальним завданням. **Мета:** дослідити можливості прогнозування прогресування вікової макулярної дегенерації на підставі визначення функціональної активності рецепторів тромбоцитів (Тц). **Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження 146 хворих (242 ока) із ВМД. Офтальмологічне обстеження проводилось до початку лікування і включало дослідження гостроти зору, тонометрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. Для вивчення функціональної активності рецепторів Тц використовували: АТФ, АДФ, аденозин, фактор активації Тц (ФАТ), адреналін та ізадрин. Оцінку агрегації Тц проводили турбидиметричним методом на аналізаторі Chrono-Log (США). Для аналізу зв'язку стадії ВМД із значенням показників окремих агоністів було використано методи парного кореляційного аналізу та побудови моделей багатофакторної лінійної регресії. **Результати.** Проаналізовано 9 факторних ознак і виявлено 5 значимих факторів ризику, тісно пов'язаних зі стадією ВМД: активність пуринових P2X-, A2A-рецепторів, ФАТ-рецепторів, а також  $\alpha_2$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів. Точність прогнозу стадії в моделі становить 85,6 %. **Висновки.** Функціональна активність P2X-, A2A- і ФАТ-рецепторів,  $\alpha_2$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів Тц є незалежним фактором ризику, асоційованим з високою ймовірністю прогресування ВМД. Розроблена п'ятифакторна лінійна модель зв'язку стадії ВМД з показниками функціональної активності P2X-, A2A- і ФАТ-рецепторів,  $\alpha_2$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів має високу точність прогнозу (85,6 %).

**Ключові слова:** вікова макулярна дегенерація; рецептори тромбоцитів; моделі прогнозування прогресування ВМД

### Вступ

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) залишається однією з актуальних медико-соціальних проблем з огляду на її поширеність, зниження зорових функцій і, як наслідок, слабзорість та сліпоту [1]. На підставі аналізу сучасної літератури можна зробити висновок, що встановлення нових прогностичних чинників розвитку ВМД є дуже актуальним завданням [2, 3]. На-

ступним кроком є розробка математичних моделей прогресування ВМД на підставі визначення демографічних і екологічних предикторів, офтальмологічних, зокрема макулярних, і генетичних показників [4, 5]. Перспективним вважається дослідження особливостей метаболізму клітин та виявлення біологічно активних речовин, які регулюють розвиток патологічного процесу у структурах ока [6, 7].

У цьому контексті вивчення рецепторного апарату тромбоцитів (Тц) уявляється перспективним, оскільки дозволяє аналізувати: а) функціональну активність Тц і своєчасно виявляти їх проагрегантний стан, наслідком чого є порушення мікроциркуляції і, відповідно, трофіки тканин сітківки; б) провідні патогенетичні чинники ВМД (фактори ризику), що впливають на перебіг захворювання і визначають розвиток ускладнень; в) можливість впливу Тц, які секретують біологічно активні речовини: аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), аденозин, іони кальцію, васкулоендотеліальний фактор (VEGF) на клітини сітківки з відповідними рецепторами, особливо при зростанні проникності гематоретинального бар'єра [8–10].

Щодо прогнозування ризику прогресування ВМД можливості цього методологічного підходу використані не повною мірою. Зокрема, немає даних стосовно активності рецепторів Тц та їх взаємодії при прогресуванні ВМД. Не з'ясовано, функціональний стан яких рецепторів відображує зміни сітківки ока при початкових проявах ВМД та при розвитку ексудативної форми захворювання.

**Мета:** дослідити можливості прогнозування прогресування вікової макулярної дегенерації на підставі визначення функціональної активності рецепторів тромбоцитів.

## Матеріали та методи

Дослідження мало проспективний характер і включало 146 хворих (242 ока), у яких за результатами офтальмологічного обстеження та згідно з класифікацією AREDS [11] відзначалися: відсутність виявлення ВМД (1-ша категорія за AREDS) — 35 хворих (48 очей); рання стадія ВМД (2-га категорія) — 36 хворих (68 очей); проміжна стадія (3-тя категорія) — 38 хворих (59 очей) і пізня стадія (4-та категорія) — 37 хворих (67 очей). Офтальмологічне обстеження включало збір анамнезу, візометрію за допомогою комп'ютеризованого фороптера Refractor RT-5100, Nidek (Японія) та проектора оптичних знаків SP-770, Nidek (Японія), тонометрію на пневмотонометрі FT-1000, Tomey (Японія), кераторефрактометрію на авторефрактометрі RT-7000, Tomey (Японія), біомікроскопію на щільній лампі Торсон IS-600 (Японія), офтальмоскопію за допомогою лінзи Digital Wide Field, Volk Optical (США), фотографування очного дна на фундус-камері Visucam 524, Carl Zeiss (Німеччина) та оптичну когерентну томографію на оптичному когерентному томографі REVO NX, Optopol (Польща). Флюоресцентну ангіографію виконували за показаннями у разі підозри на приховану неоваскуляризацію.

Тромбоцити виділяли шляхом центрифугування цитратної периферичної крові пацієнтів і використовували для оцінки функціональної активності рецепторів. У дослідженні застосовували агоністи рецепторів, залучені в патогенез ВМД, зокрема: АТФ, АДФ і аденозин (відповідно, ліганди пуринових P2X-, P2Y-, та A2A-рецепторів); фактор активації тромбоцитів (ФАТ), адреналін та ізадрин (відповідно, ліганди  $\alpha_2$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів). Активність аденозинових A2A-

рецепторів і  $\beta_2$ -адренорецепторів досліджували при сумісній інкубації АДФ з аденозином або АДФ з ізадрином і розраховували як різницю агрегації Тц (АТц), індукованої АДФ, і остаточної АТц, зареєстрованої при спільній інкубації АДФ з аденозином або АДФ з ізадрином. Агоністи (Sigma, США) використовували в ефективній концентрації ( $EC_{50}$ ), що не викликала у 10 здорових волонтерів змін на очному дні (контрольна група), АТц на рівні  $50 \pm 5$  %. Оцінку АТц проводили турбидиметричним методом на аналізаторі Chrono-Log (США). В усіх обстежених отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для аналізу зв'язку стадії ВМД із значенням показників окремих агоністів було використано методи парного кореляційного аналізу (розраховувався показник рангової кореляції Спірмена) та побудови моделей багатофакторної лінійної регресії (узагальнені регресійні моделі). Адекватність моделі оцінювали за скоригованим показником детермінації ( $R^2_{adjusted}$ ). Для оцінки ступеня впливу кожної з факторних ознак у багатофакторній моделі були розраховані частинні коефіцієнти кореляції ( $r_{част}$ ). Статистичний аналіз проводився з використанням пакета EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Японія), що являє собою графічний інтерфейс до R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Австрія).

## Результати та обговорення

При проведенні аналізу було виявлено зв'язок кожної стадії ВМД із значенням показників функціональної активності рецепторів тромбоцитів. Виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок показників АТц, індукованої АТФ та аденозином, зі стадією ВМД ( $\rho = 0,9$  та  $\rho = 0,878$  відповідно;  $p < 0,05$ ). Середньої сили позитивний зв'язок встановлено між стадією та активністю P2Y- і ФАТ-рецепторів, а також тривалістю захворювання ( $r = 0,664$  і  $r = 0,516$  відповідно;  $p < 0,05$ ).

Несподіваним результатом можна вважати залежність стадії захворювання від стану P2X-рецепторів Тц, а не P2Y- і ФАТ-рецепторів. Останні вважаються ключовими регуляторами зростання проагрегантного стану Тц, а отже наявність помірного чи слабкого зв'язку стадії з АТц, індукованою АДФ і ФАТ, свідчить: а) про ризик порушення мікроциркуляції ока; б) наявність особливостей взаємодії рецепторів при кожній стадії ВМД. За цих умов логічно, що аденозин, який забезпечує не тільки антиагрегантну, але й протизапальну дію, є ключовим фактором прогресування ВМД. Тривалість захворювання позитивно корелює зі стадією ВМД (тобто детермінує прогресування ВМД) та функціональним станом досліджених рецепторів: пуринових (P2X-, P2Y- і A2A-), ФАТ- і  $\alpha_2$ -адренорецепторів (табл. 1). Якщо порівняти силу кореляційного зв'язку P2X-рецепторів, то вона зменшувалася в такому порядку: активність A2A-рецепторів > P2Y-рецепторів > ФАТ-рецепторів і  $\alpha_2$ -адренорецепторів. Отже, реактивність P2X-рецепторів сильно модулюється локальними паракринними механізмами за участю аденозинової системи (гальмується) і АДФ (підсилюється).

Стимуляція P2Y-рецепторів може підсилюватися P2X-рецепторами, ФАТ-рецепторами і  $\alpha_2$ -адренорецепторами та обмежуватися A2A-рецептором і  $\beta_2$ -адренорецептором. Отже, секреція БАР з активованих Тц, запалення й активація САС можуть потенціювати ефект стимуляції P2Y-рецепторів, а система «цАМФ — протеїнкіназа А» знижує відтворений ефект АДФ. Стимуляція P2Y-рецепторів виявляє середньої сили зв'язок із стадією та слабку кореляцію з давністю ВМД.

Отже, запалення (яке опосередковано секрецією лейкоцитами ФАТ) і позаклітинний метаболізм пуринів (АТФ, АДФ, АМФ, аденозину) при розвитку гіпоксії та/або ішемії тканин можуть більшою мірою впливати на реактивність P2Y-рецепторів, ніж катехоламіни.

Стимуляція ФАТ-рецепторів (зокрема на Тц) помірно залежить від функціонального стану P2Y-рецептора, слабкою мірою — від активності P2X- і A2A-рецепторів та в незначному ступені — від ізадрину. Отже, вплив медіатора запалення (ФАТ) може суттєво зростати за умов гіперреактивності P2Y-рецептора. Метаболізм пуринів і рівень катехоламінів суттєво не впливають на розвиток запалення при ВМД.

Кореляційний аналіз також свідчить, що результат активації  $\alpha_2$ -адренорецептора слабкою мірою залежить від активації P2X-рецептора, аденозинового A2A-рецептора та незначною мірою — від АДФ. В основі встановлених взаємовідносин рецепторів лежать меха-

нізми, що забезпечують модуляцію рівня внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ .

Активация аденозинових A2A-рецепторів вважається канонічним механізмом обмеження тромбогенезу і запалення. В дослідженні встановлено зв'язок високої сили між станом A2A-рецепторів і P2X-рецепторів, помірної сили — з P2Y-рецептором, слабкої сили — з ФАТ-рецептором і  $\alpha_2$ -адренорецептором. Отже, вплив A2A-рецепторів на активацію інших рецепторів може бути таким: активність P2X-рецептора > активність P2Y-рецептора > активність ФАТ-рецептора =  $\alpha_2$ -адренорецептора. Поданий ланцюг взаємодіючих рецепторів об'єднує одна мета — підвищення рівня внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ . У цьому контексті зростання активності A2A-рецепторів утворення цАМФ і активація протеїнкінази А може трактуватися як компенсаторний механізм у патогенезі ВМД. Стимуляція катехоламінами  $\beta_2$ -адренорецепторів незначною мірою може модулювати лише активність P2Y-рецептора і ФАТ-рецептора.

Наведена складність взаємодії досліджених рецепторів при прогресуванні ВМД диктує необхідність моделювання цього процесу, що дозволило б прогнозувати стадії захворювання.

На першому етапі регресійного аналізу на двофакторних ознаках АТц, індукованої АТФ та аденозином (які були сильно пов'язані зі стадією ВМД), побудована лінійна модель регресії оцінки стадії цього захворювання (табл. 2).

**Таблиця 1. Кореляційна матриця досліджених показників у пацієнтів із ВМД (до аналізу включено пацієнтів із 1–4-ю стадіями захворювання)**

| Змінні         | Стадія | Давність ВМД | P2X-R | P2Y-R  | A2A-R | ФАТ-R  | $\alpha_2$ -AR | $\beta_2$ -AR |
|----------------|--------|--------------|-------|--------|-------|--------|----------------|---------------|
| Стадія ВМД     | –      | 0,508        | 0,9   | 0,664  | 0,878 | 0,516  | 0,375          | –             |
| Давність ВМД   | 0,508  | –            | 0,443 | 0,335  | 0,443 | 0,247  | 0,239          | –             |
| P2X-R          | 0,9    | 0,443        | –     | 0,582  | 0,803 | 0,453  | 0,352          | –             |
| P2Y-R          | 0,664  | 0,335        | 0,582 | –      | 0,563 | 0,608  | 0,184          | –0,181        |
| A2A-R          | 0,878  | 0,443        | 0,803 | 0,563  | –     | 0,392  | 0,343          | –             |
| ФАТ-R          | 0,516  | 0,247        | 0,453 | 0,608  | 0,392 | –      | –              | –0,171        |
| $\alpha_2$ -AR | 0,375  | 0,239        | 0,352 | 0,184  | 0,343 | –      | –              | –             |
| $\beta_2$ -AR  | –      | –            | –     | –0,181 | –     | –0,171 | –              | –             |

**Примітки:** до аналізу включено пацієнтів із 1–4-ю стадіями захворювання; наведено значення показників рангової кореляції Спірмена, що мають статистично значиму відмінність від 0 ( $p < 0,05$ ); P2X-R і P2Y-R — пуринові рецептори; A2A-R — аденозинові рецептори; ФАТ-R — рецептори до фактора активації тромбоцитів;  $\alpha_2$ -AR і  $\beta_2$ -AR — адренорецептори. Позитивна кореляція між ефектами аденозину і АДФ, а також ізадрину і АДФ відображає наявність антиагрегантного ефекту; у всіх інших випадках негативна кореляція між ефектами аденозину/ізадрину та інших лігандів відображає проагрегантний ефект.

**Таблиця 2. Коефіцієнти двофакторної лінійної моделі прогнозування стадії ВМД**

| Змінна                    | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності коефіцієнта від 0, $p$ | Показник частинної кореляції, $r_{\text{част.}}$ |
|---------------------------|------------------------------|--|--|
| Активність P2X-рецепторів | 0,063 $\pm$ 0,005            | < 0,001  | 0,744  |
| Активність A2A-рецепторів | 0,031 $\pm$ 0,003            | < 0,001  | 0,658  |

**Примітка:** частинний коефіцієнт кореляції  $r_{\text{част.}}$  є коефіцієнтом кореляції між залежною Y та незалежною X, змінними після коригування за іншими незалежними змінними.

Двофакторна модель виявилась адекватною, оскільки скорегований коефіцієнт детермінації  $R^2_{adj} = 0,87$  (значення критерію Фішера  $F = 158,0$  при  $p < 0,001$ ) свідчив про сильний зв'язок активності P2X- і A2A-рецепторів зі стадією ВМД.

Сам по собі факт побудови моделі прогнозування стадії ВМД на підставі значень активності двох показників є важливим з практичної точки зору, оскільки мінімізує час і фінансування, необхідні для проведення дослідження. Однак з теоретичної точки зору виникає питання: за наявності виявлених складних взаємин між функціонуючими рецепторами чи не збільшиться точність прогнозу, якщо залучити до аналізу інші досліджені фактори?

Для виділення набору ознак, сильно пов'язаних зі стадією ВМД (Y) в рамках множинної лінійної моделі регресії, було проаналізовано 9 факторних ознак: вік, тривалість захворювання, стать та значення АТЦ, індукованої АТФ, АДФ, аденозином, ФАТ, адреналіном та ізадрином. Для відбору значимих ознак використано метод покрокового відкидання/додавання (Stepwise, при критичному порозі виключення ознаки —  $p_1 > 0,1$  і критичному порозі включення —  $p_2 < 0,05$ ).

В результаті аналізу було виявлено п'ять значимих ознак: активність пуринових P2X-, A2A-рецепторів, ФАТ-рецепторів, а також  $\alpha_2$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів. Лінійна модель, побудована на виділених ознаках, є адекватною, оскільки скорегований коефіцієнт детермінації  $R^2_{adj}$  сягає 0,90 (значення критерію Фішера ( $F$ ) = 260,6 при  $p < 0,001$ ). Отже, в рамках даної моделі підтверджено сильний зв'язок активності цих рецепторів зі стадією ВМД (табл. 3).

Слід зазначити, що у багатофакторній лінійній моделі, як і при парній кореляції, виявлено вираже-

ний позитивний зв'язок функціональної активності P2X- та A2A-рецепторів із стадією ВМД (відповідно,  $r_{\text{част.}} = 0,69$  та  $r_{\text{част.}} = 0,675$  при  $p < 0,05$ ). Водночас, при урахуванні впливу інших факторних ознак, виявлено позитивний кореляційний зв'язок стадії ВМД з активністю ФАТ-рецепторів і  $\alpha_2$ -адренорецепторів, та негативний зв'язок з активністю  $\beta_2$ -адренорецепторів ( $r_{\text{част.}} = -0,257$ ;  $p < 0,05$ ), чого не було виявлено при проведенні парного кореляційного аналізу.

Наведені дані свідчать, що, з одного боку, активність пуринових рецепторів дійсно визначає прогресування захворювання; а з другого — на розвиток кожної стадії впливають запалення і гіперкатехолегія (оскільки ФАТ-рецептори,  $\alpha_2$ - і  $\beta_2$ -адренорецептори модулюють активність P2X- і A2A-рецепторів).

На перший погляд, несподіваним може здатися відсутність у моделі прогресування ВМД показника активності P2Y-рецепторів, які забезпечують зростання функціональної активності Тц внаслідок секреції із щільних гранул АДФ і АТФ, тим більше, що при парній кореляції виявлено кореляційні зв'язки між АТЦ, індукованою АДФ і різними агоністами. А втім, взаємодія P2Y-рецепторів з іншими рецепторами при кожній стадії ВМД суттєво не впливала на прогресування ВМД. Крім того, активація P2Y-рецепторів може нівелюватися ефектами АТФ, ФАТ, адреналіну, аденозину й ізадрину. Що стосується гіперреактивності P2Y<sub>1</sub>- і P2Y<sub>12</sub>-рецепторів, то в кожній стадії даний механізм підтримує стабільний проагрегантний стан Тц, що забезпечує порушення мікроциркуляції і трофіки сітківки ока.

Отримана п'ятифакторна лінійна модель зв'язку стадії вікової макулярної дегенерації (Y) з показниками функціональної активності P2X-рецептора

**Таблиця 3. Коефіцієнти п'ятифакторної лінійної моделі прогнозування стадії ВМД**

| Змінна                                 | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності коефіцієнта від 0, p | Показник частинної кореляції, $r_{\text{част.}}$ |
|--|------------------------------|--|--|
| Активність P2X-рецептора               | 0,053 ± 0,005                | < 0,001  | 0,690  |
| Активність A2A-рецептора               | 0,030 ± 0,003                | < 0,001  | 0,675  |
| Активність ФАТ-рецептора               | 0,016 ± 0,004                | < 0,001  | 0,301  |
| Активність $\alpha_2$ -адренорецептора | 0,019 ± 0,004                | < 0,001  | 0,384  |
| Активність $\beta_2$ -адренорецептора  | -0,013 ± 0,004               | 0,002  | -0,257   |

**Примітка:** частинний коефіцієнт кореляції ( $r_{\text{част.}}$ ) є коефіцієнтом кореляції між залежною Y та незалежною X<sub>i</sub> змінними після коригування за іншими незалежними змінними.

**Таблиця 4. Точність прогнозування стадії ВМД за значенням показника Y, розрахованого у п'ятифакторній лінійній моделі**

| Стадія ВМД | Кількість пацієнтів | Діапазон показника Y | Точність прогнозу, % |
|------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| 1-ша       | 35                  | $Y < 1,5$            | 88,6                 |
| 2-га       | 36                  | $1,5 \leq Y < 2,5$   | 77,8                 |
| 3-тя       | 38                  | $2,5 \leq Y < 3,3$   | 76,3                 |
| 4-та       | 37                  | $Y \geq i$           | 100,0                |
| Усього     | 146                 | —                    | 85,6                 |

(X1), A2A-рецептора (X2), ФАТ-рецептора (X3),  $\alpha_2$ -адренорецептора (X4) і  $\beta_2$ -адренорецептора (X5) може бути виражена рівнянням:

$$Y = -4,05 + 0,053 \cdot X1 + 0,030 \cdot X2 + 0,016 \cdot X3 + 0,019 \cdot X4 - 0,013 \cdot X5. \quad (1)$$

Проведений аналіз свідчить про можливість визначення стадії ВМД за показниками функціональної активності P2X-рецепторів, A2A-рецепторів, ФАТ-рецепторів,  $\alpha_2$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів.

У табл. 4 наведена точність прогнозування стадії ВМД за значенням показника Y, розрахованого за рівнянням (1).

Є сенс порівняти точність прогнозування прогресії ВМД за даними провідних дослідницьких груп, які займаються створенням відповідних моделей. F Grassmann et al. [12] розробили автоматизований комп'ютерний алгоритм класифікації стадій ВМД, заснований на визначенні 13 класів патології сітківки (9 кроків AREDS для виявлення легкої і проміжної форм захворювання, 3 стадії пізньої ВМД і 1 стадія за відсутності проявів ВМД). Алгоритм виявив 84,2 % випадків з ознаками ранньої або пізньої ВМД. K. Shin et al. [13] провели аналіз системних та екологічних факторів ризику ВМД у даної популяції хворих для створення індивідуального алгоритму ризику прогресування ВМД. Індивідуальний алгоритм прогнозування ризику прогресування ВМД розрахований за таким рівнянням:

$$Y = -9,565 + 1,709 (\text{центральна локалізація}) + 0,795 (\text{парацентральна локалізація друз}) + 1,074 (\text{ураження обох очей}) + 0,094 (\text{розмір великих друз}) + 0,614 (\text{кількість друз 10–20}) + 2,278 (\text{кількість друз > 20}) + 0,577 (\text{гіперпігментація}) + 0,725 (\text{гіпопігментація}) + 0,079 (\text{чоловіки}) - 0,025 (\text{вік}) - 0,921 (\text{SMKex}) + 1,574 (\text{SMK}) + 0,363 (\text{загальний білок плазми}) + 1,626 (\text{глобуліни крові}), \quad (2)$$

де SMK означає статус куріння. Значимість критерію для моделі становила 0,84 (0,75–0,92), що вказує на добру прогностичну силу. Y. Peng et al. [14] розробили нейромережеву систему (DeepSeeNet) для класифікації патології сітківки пацієнтів автоматично за шкалою AREDS Simplified Severity Scale на підставі даних двобічної офтальмоскопії. DeepSeeNet краще (точність = 0,671) виконувала класифікацію пацієнтів, ніж офтальмологи (точність = 0,599). З високим значенням AUC (точність = 0,940) модель виявляла великі друз та пігментні відхилення (точність = 0,930). Однак система показала більш низьку ефективність при виявленні пізньої стадії ВМД (точність = 0,967, у факхівців = 0,973).

Отже, точність прогнозування стадії ВМД на основі аналізу активності рецепторів Tц збігається з наведеними в літературі даними при створенні моделей, заснованих на аналізі морфологічних змін сітківки при ВМД і патогенетичних факторів ризику прогресування цієї патології. Однак дослідження Tц *in vitro* має низьку перевагу: а) визначаються конкретні патогенетичні фактори ВМД,

і здійснюється індивідуальна оцінка ризику прогресування захворювання у хворого, без моделювання ситуації, заснованої на дослідженні когорти хворих; б) виключається вплив людського фактора на аналіз офтальмологічних даних, тобто виключається залежність від кваліфікації лікаря-офтальмолога, на що звертають увагу Y. Peng et al. [14]; в) забезпечується швидкість аналізу, реєстрація АТц індукованої займає 20–25 хвилин.

Таким чином, з урахуванням даних літератури стосовно точності прогнозу прогресування ВМД, розробка моделей, заснованих на аналізі функціональної активності рецепторів Tц, уявляється перспективною.

## Висновки

1. Функціональна активність P2X-, A2A- і ФАТ-рецепторів,  $\alpha_2$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів Tц є незалежним фактором ризику, асоційованим з високою ймовірністю прогресування ВМД.

2. Розроблена п'ятифакторна лінійна модель зв'язку стадії ВМД з показниками функціональної активності P2X-, A2A- і ФАТ-рецепторів,  $\alpha_2$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів має високу точність прогнозу (85,6 %).

3. Виявлення осіб високого ризику прогресування ВМД на більш ранній стадії за допомогою запропонованих моделей розрахунку індивідуального розвитку захворювання може сприяти поліпшенню профілактичних і терапевтичних методів лікування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Russakoff D.B., Lamin A., Oakley J.D. et al. Deep learning for prediction of and progression: A Pilot Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019. Vol. 60(2). P. 712-722.
2. Ding Y., Liu Y., Yan Q. et al. Bivariate analysis of age-related macular degeneration progression using genetic risk scores. *Genetics.* 2017. Vol. 206(1). P. 119-133.
3. Robinson D.G., Margrain T.H., Bailey C., Binns A.M. Evaluation of a battery of functional and structural tests as predictors of likely risk of progression of age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019. Vol. 60(2). P. 580-589.
4. Sakai T., Okude S., Tsuneoka H. Foveal threshold and photoreceptor integrity for prediction of visual acuity after intravitreal aflibercept on age-related macular degeneration. *Clin. Ophthalmol.* 2018. Vol. 12. P. 719-725.
5. Heesterbeek T.J., de Jong E.K., Acar I.E. et al. Genetic risk score has added value over initial clinical grading stage in predicting disease progression in age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2019. Vol. 9(1). P. 6611.
6. Chen C., Zhong Y., Wang J. et al. Regulation of Nrf2 by X Box-Binding Protein 1 in Retinal Pigment Epithelium. *Front. Genet.* 2018. Vol. 9. P. 658.
7. Storti F., Klee K., Todorova V. et al. Impaired ABCA1/ABCG1-mediated lipid efflux in the mouse retinal pigment epithelium (RPE) leads to retinal degeneration. *Elife.* 2019. Vol. 8. pii: e45100.
8. Bambace N.M., Levis J.E., Holmes C.E. The effect of P2Y-mediated platelet activation on the release of VEGF and endostatin from platelets. *Platelets.* 2010. Vol. 21(2). P. 85-93.

9. Johnston-Cox H.A., Ravid K. Adenosine and blood platelets. *Purinergic Signal*. 2011 Sep. Vol. 7(3). P. 357-65.

10. Rangasamy S., McGuire P.G., Franco Nitta C. et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2014. Vol. 9(10). e108508.

11. Age-Related Eye Disease Study Research 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 number 8. *Arch. Ophthalmol*. 2001. Vol. 119. P. 1417-36.

12. Grassmann F., Mengelkamp J., Brandl C. et al. A Deep Learning Algorithm for Prediction of Age-Related Eye Disease Study

Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration from Color Fundus Photography. *Ophthalmology*. 2018. Vol. 125(9). P. 1410-1420.

13. Shin K.U., Song S.J., Bae J.H., Lee M.Y. Risk prediction model for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic. Res*. 2017. Vol. 57(1). P. 32-36.

14. Peng Y., Dharssi S., Chen Q. et al. DeepSeeNet: A deep learning model for automated classification of patient-based age-related macular degeneration severity from color fundus photographs. *Ophthalmology*. 2019. Vol. 126(4). P. 565-575.

Отримано/Received 15.07.2019

Рецензовано/Revised 29.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 08.08.2019 ■

Могилевский С.Ю.<sup>1,2</sup>, Ковальчук К.В.<sup>1,2,4</sup>, Зяблицев С.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ України, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Киевская городская клиническая офтальмологическая больница «Центр микрохирургии глаза», г. Киев, Украина

<sup>3</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, г. Киев, Украина

<sup>4</sup> Медицинский центр «Лазер Плюс», г. Львов, Украина

### Прогнозирование возрастной макулярной дегенерации на основании определения функциональной активности рецепторов тромбоцитов

**Резюме. Актуальность.** Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) остается одной из актуальных медико-социальных проблем, учитывая ее распространенность, снижение зрительных функций и, как следствие, слабовидение и слепоту. На основании анализа современной литературы можно сделать вывод, что установление новых прогностических факторов развития ВМД является очень актуальной задачей. **Цель:** исследовать возможности прогнозирования прогрессирования возрастной макулярной дегенерации на основании определения функциональной активности рецепторов тромбоцитов (Тц). **Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование 146 больных (242 глаза) с ВМД. Офтальмологическое обследование проводилось до начала лечения и включало исследование остроты зрения, тонометрию, гониоскопию, биомикроскопию, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию. Для изучения функциональной активности рецепторов Тц использовали АТФ, АДФ, аденозин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), адреналин и изадрин. Оценку агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анали-

заторе Chrono-Log (США). Для анализа связи стадии ВМД со значениями показателей отдельных агонистов были использованы методы парного корреляционного анализа и построения моделей многофакторной линейной регрессии. **Результаты.** Проанализированы 9 факторных признаков и выявлено 5 значимых факторов риска, тесно связанных со стадией ВМД: активность пуриновых P2X-, A2A-рецепторов, ФАТ-рецепторов, а также  $\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов. Точность прогноза стадии ВМД в разработанной модели составляет 85,6%. **Выводы.** Функциональная активность P2X-, A2A- и ФАТ-рецепторов,  $\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов Тц является независимым фактором риска, ассоциированным с высокой вероятностью прогрессирования ВМД. Разработанная пятифакторная линейная модель связи стадии ВМД с показателями функциональной активности P2X-, A2A- и ФАТ-рецепторов,  $\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов имеет высокую точность прогноза (85,6%).

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация; рецепторы тромбоцитов; модели прогнозирования прогрессирования ВМД

S.Yu. Mogilevskyy<sup>1,2</sup>, Kh.V. Kovalchuk<sup>1,2,4</sup>, S.V. Ziblitsev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital «Eye Microsurgery Centre», Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup> Medical center "LAZER Plus", Lviv, Ukraine

### Prediction of age-related macular degeneration based on the definition of platelet receptors functional activity

**Abstract. Background.** Prognosis of the course and complications of the age-related macular degeneration (AMD) is one of the most urgent issues of ophthalmology. Over recent years the researches have focused on identifying such predictive factors. The purpose of the research was to investigate the possibilities of predicting the progression of age-related macular degeneration based on the determination of the functional activity of platelet receptors. **Materials and methods.** A prospective study of 146 patients (242 eyes) with AMD was conducted. Ophthalmologic examination was carried out before the start of treatment and included visual acuity, tonometry, gonioscopy, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical coherent tomography. ATP, ADP, adenosine, platelet-activating factor (PAF), adrenaline and izadrin were used for studying the functional activity of platelet receptors. The platelet aggregation was assessed by turbi-

dimetric method on the analyzer Chrono-Log (USA). To assess the association of the stage of AMD with the value of the aggregation index of platelet-induced agonists, the methods of paired correlation analysis and the construction of multifactorial linear regression models were used. **Results.** Nine factors were analyzed and 5 significant risk factors strongly associated with the AMD stage were identified: the activity of purine P2X-, A2A-receptors, FAT-receptors, as well as  $\alpha_2$ - and  $\beta_2$ -adrenoreceptors. The prediction accuracy of the AMD stage in the developed model is 85.6%. **Conclusions.** Identifying the individuals at high risk of AMD progression at an earlier stage of the disease using models can improve the effectiveness of prophylactic and therapeutic methods.

**Keywords:** age-related macular degeneration; platelet receptors; predictive models for AMD progression