



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Citogenetinių žymenų ir kraujo biocheminių analizių paieška amžine geltonosios dėmės degeneracija sergantiems pacientams

Baigiamasis magistro projektas

Monika Duseikaitė

Projekto autorė

Prof. dr. Rasa Liutkevičienė

Vadovė

Kaunas, 2024



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Citogenetinių žymenų ir kraujo biocheminių analizių paieška amžine geltonosios dėmės degeneracija sergantiems pacientams

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Monika Duseikaitė

Projekto autorė

Prof. dr. Rasa Liutkevičienė

Vadovė

Prof. Alina Smalinskienė

Recenzentė

Kaunas, 2024



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas

Farmacijos fakultetas

Monika Duseikaitė

Citogenetinių žymenų ir kraujo biocheminių analičių paieška amžine geltonosios dėmės degeneracija sergantiems pacientams

Akademinių sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – KTU) ir Lietuvos sveikatos universiteto (toliau – LSMU) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei KTU ir LSMU akademinių etikos kodeksuose nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjusi;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinių nuobaudos pagal KTU ar LSMU galiojančią tvarką ir būsiu pašalinta iš KTU ar LSMU, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinių etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinių etikos pažeidimą.

Monika Duseikaitė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Duseikaitė, Monika. Citogenetinių žymenų ir kraujo biocheminių analizių paieška amžine geltonosios dėmės degeneracija sergantiems pacientams. Baigiamasis magistro projektas / vadovė prof. dr. Rasa Liutkevičienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: amžinė geltonosios dėmės degeneracija, *TEP1*, *TERC*, kraujo biocheminės analizės, polimorfizmai, telomeros.

Kaunas, 2024. 66 p.

Santrauka

Su amžiumi susijusi geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) – progresuojanti liga, pažeidžianti tinklainės geltonosios dėmės sritį ir yra dažniausia, pagrindinė negrįžtamo akumo priežastis pasaulyje, žmonėms vyresniems nei 60 metų. Tai sudėtinga, daugiafaktorinė liga. Su AGDD siejami genai yra susiję su komplemento sistemos moduliacija, užląstelinio matriksu, telomerų trumpėjimu ir lipidų metabolizmu. Didėjantis genetinių mechanizmų supratimas skatina naujų genų variacijų, susijusių su ligos patogenezė, atskleidimą ir analizę. Kritiškai trumpos telomeros sukelia senėjimą, kuris vaidina svarbų vaidmenį AGDD patogenezėje. *TEP1* ir *TERC* genų polimorfizmai veikia telomerazės aktyvumą ir yra susiję su telomerų ilgio pokyčiais. Dauguma neurodegeneracinių ligų yra susijusios su amžiumi, o telomerų trumpėjimas yra svarbus senėjimo veiksnys. Nors AGDD patogenezinis mechanizmas iki šiol nėra pilnai supastas, tačiau yra atliekami laboratoriniai diagnostikos tyrimai, kuriais siekiama nustatyti sąsajas su ligos stadijomis bei patogenezė.

Šio darbo tikslas – nustatyti *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073794) genų polimorfizmų ir kraujo biocheminių analizių sąsajas su amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimu. Tyrimo metu nustatyta, kad *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073794) genų polimorfizmai galėtų būti potencialūs biožymenys siekiant nustatyti AGDD formas. Rezultatai rodo, kad *TEP1* rs1760904 sukelia apsauginį poveikį eksudacinės AGDD atveju, o *TEP1* rs1713418 apsaugo nuo pradinės AGDD pasireiškimui. Be to, *TERC* geno rs35073794 A alelis turi apsauginį poveikį tiek eksudacinės, tiek atrofines AGDD atveju. Taip pat nustatyta, kad pacientams sergantiems pradine ir atrofine AGDD kraujyje yra padidėjęs gliukozės ir trigliceridų kiekis.

Šiuos tyrimus tikslinga atlikti didesnei imčiai ir vystyti tolimesniuose moksliniuose tyrimuose aiškinantis AGDD patogenezę bei su telomeromis susijusių genų pokyčių ir biocheminių kraujo analizių įtaką ligos pasireiškimui.

Duseikaitė, Monika. Search for Cytogenetic Markers and Blood Biochemical Analytes in Patients with Age-Related Macular Degeneration. Master's Final Degree Project / supervisor prof. dr. Rasa Liutkevičienė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.

Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: age-related macular degeneration, *TEP1*, *TERC*, blood biochemical analytes, polymorphisms, telomeres.

Kaunas, 2024. 66 pages.

Summary

Age-related macular degeneration (AMD) is a progressive disease that affects the macular region of the retina and is the most common and leading cause of irreversible blindness in people over the age of 60 worldwide. It is a complex, multifactorial disease. Genes associated with AMD are involved in the modulation of the complement system, extracellular matrix, telomere shortening, and lipid metabolism. The increasing understanding of genetic mechanisms is leading to the discovery and analysis of new gene variations associated with the pathogenesis of the disease. Critically short telomeres lead to aging, which plays an important role in the development of AMD. Polymorphisms in the *TEP1* and *TERC* genes, which influence telomerase activity, are associated with changes in telomere length. Most neurodegenerative diseases are age-related and telomere shortening is an important factor in ageing. Although the pathogenetic mechanism of AMD is still not fully understood, laboratory diagnostic studies are being conducted to discover links to disease staging and pathogenesis.

This study aimed to determine the association of *TEP1* (rs1760904, rs1713418) and *TERC* (rs12696304, rs35073794) gene polymorphisms and biochemical blood analytes with the occurrence of age-related macular degeneration. The study suggests that polymorphisms in the *TEP1* (rs1760904, rs1713418) and *TERC* (rs12696304, rs35073794) genes could be potential biomarkers for the detection of forms of AMD. The results show that *TEP1* rs1760904 has a protective effect in exudative AMD, while *TEP1* rs1713418 has a protective effect in early AMD. In addition, the A allele of the *TERC* gene, rs35073794, has a protective impact on exudative and atrophic AMD. It has also been shown that patients with early and atrophic AMD have elevated blood glucose and triglyceride levels.

These studies should be further developed in future research to elucidate the pathogenesis of AGDD and the impact of telomere-associated gene alterations and biochemical blood analytes on the disease.

Turinys

Santrumpų sąrašas	7
Įvadas.....	8
1. Literatūros apžvalga	9
1.1. Amžinė geltonosios dėmės degeneracija ir jos formos	9
1.2. Epidemiologija	10
1.3. Rizikos veiksniai	10
1.4. Patogenezė	11
1.5. Genetiniai veiksniai	13
1.6. Gydymas.....	13
1.7. TEP1 ir TERC	15
1.8. Kraujo biocheminės analizės.....	17
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	19
2.1. Tyrimo planavimas.....	19
2.2. Tyrimo objektas.....	19
2.3. Tiriamųjų atranka	19
2.4. Tyrimo metodai	20
2.4.1. Deoksiribonukleininės rūgšties išskyrimas	20
2.4.2. DNR koncentracijos matavimas spektrofotometru.....	23
2.4.3. Darbinių DNR tirpalų paruošimas.....	23
2.4.4. Vieno nukleotido polimorfizmų nustatymas tikro laiko polimerazės grandinės reakcijos metodu.	24
2.4.5. Kraujo biocheminių analizių nustatymas	25
2.4.6. Statistinė analizė	26
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	27
3.1. TEP1 rs1760904 ir rs1713418 genotipų ir alelių pasiskirstymas bei polimorfizmų sąsajos su pradinės ir vėlyvosios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimu	28
3.2. TERC rs12696304 ir rs35073794 genotipų ir alelių pasiskirstymas bei polimorfizmų sąsajos su pradinės ir vėlyvosios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimu	34
3.3. Kraujo biocheminių analizių sąsajos su pradinės ir vėlyvosios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimu.....	41
3.4. Rezultatų aptarimas (diskusija)	45
Rekomendacijos.....	50
Išvados	51
Literatūros sąrašas	52
Publikacijų sąrašas	65
Priedai.....	67
1 priedas. Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas	67
2 priedas. Padėka	68

Santrumpų sąrašas

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija;

CAT – katalazė;

DNR – deoksiribonukleininė rūgštis;

DTL – didelio tankio lipoproteinai;

GNV - gyslainės neovaskuliarizacija;

GPx – glutationo peroksidazė;

KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius;

KMI – kūno masės indeksas;

MTL – mažo tankio lipoproteinai;

PLT – trombocitai;

RBC – raudonieji kraujo kūneliai;

RNR – ribonukleininė rūgštis;

ROS - reaktyviosios deguonies rūšys;

SOD – superoksido dismutazė;

TEP1 – telomerazės baltymo 1 komponentas;

TERC – telomerazės RNR komponentas;

TERT – telomerazės atvirkštinė transkriptazė;

TPE – tinklainės pigmentinis epitelis;

VNP – vieno nukleotido polimorfizmas;

WBC – baltieji kraujo kūneliai.

Įvadas

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) – progresuojanti, regėjimui grėsmę kelianti liga, kuri pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms ir dažniausiai yra pagrindinė negrįžtamo akumo priežastis pasaulyje. AGDD sukelia didelės skiriamosios gebos regos funkcijos pablogėjimą pasireiškiantį vėlesnėse ligos stadijose ir yra susijusi su tinklainės ląstelių oksidacija, kuri skatina telomerų trumpėjimą [1, 2]. Tai sudėtinga, daugiafaktorinė liga, kuriai būdinga daug modifikuojamų ir nemodifikuojamų rizikos veiksnių [3]. Nustatyta, kad genetiniai veiksniai paaiškina 46-71 proc. įvairių AGDD stadijų pasireišimą. Su AGDD susiję genai yra susiję su komplemento sistemos moduliacija, užląstelinio matriksu, telomerų trumpėjimu ir lipidų metabolizmu. Tyrėjai, nustatė net 52 koduojančius genų variantus, pasiskirsčiusius 34 lokusuose, kurie yra susiję su AGDD [4, 5]. Pažanga genetikos srityje ir moksliniai tyrimai, leidžiantys nustatyti vis daugiau genų, yra vertinga priemonė, padedanti nustatyti AGDD progresavimo tikimybę. Didėjantis genetinių mechanizmų supratimas skatina naujų genų variacijų, susijusių su ligos patogenezė, atskleidimą ir jų analizę. Telomeros senstant trumpėja ir yra būtinos chromosomų ilgiui išlaikyti. Telomerų ilgį palaiko keli su telomeromis susiję veiksniai, vienas iš jų yra telomerazės fermentas [6]. Telomerazė ir su ja susiję baltymai palaiko telomeras, nes chromosomų galuose prideda telomerinių DNR pasikartojimų. *TERC* geno mutacijos gali sukelti telomerazės funkcijos sutrikimus, susijusius su įvairiomis ligomis, pavyzdžiui, navikais, plaučių fibroze ar priešlaikinio senėjimo sindromais [7]. Manoma, kad *TEP1* veikia kaip struktūrinis baltymas, jungdamasis su *TERC* ir veikdamas kaip reguliacinis subvienetas, tarpininkaujantis telomerazės sąveikai su kitomis molekulėmis. Be to, *TEP1* yra atsakingas už telomerazės struktūros stabilizavimą [8]. Daugybė literatūroje aprašytų laboratorinių diagnostinių tyrimų yra susiję su AGDD ligos atsiradimu arba ligos sunkumu. Nors tikslus patogenezės mechanizmas dar nėra išaiškintas, randamos sąsajos su tokiais parametrais kaip cholesterolio kiekis, gliukozės kiekis, baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių ar trombocitų kiekis kraujyje. Baigiamajame magistro darbe bus analizuojami su šia liga dar netirti *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073794) vieno nukleotido polimorfizmai bei nustatytos kraujo biocheminių analizių sąsajos tiriamiesiems sergantiems AGDD ir kontrolinei, sveikų asmenų, grupei. Tyrimo rezultatais siekiama labiau suprasti, kaip kraujo diagnostikos rodikliai ir genetinės sąsajos paveikia AGDD išsivystymą ir progresavimą. Ateityje, tai gali prisidėti prie ligos prevencijos ir rizikos veiksnių kontroliavimo, personalizuotos medicinos ar įvairių terapijų valdant ligos pasireišimą.

Darbo tikslas – nustatyti *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073794) genų polimorfizmą ir kraujo biocheminių analizių sąsajas su amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireišimu.

Darbo uždaviniai:

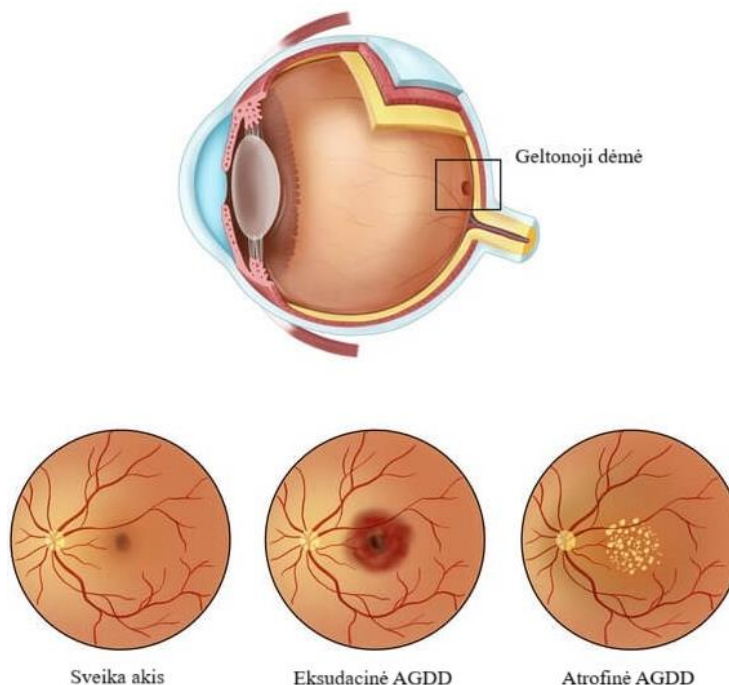
1. nustatyti *TEP1* geno vieno nukleotido polimorfizmą (rs1760904 ir rs1713418) genotipų pasiskirstymą tiriamiesiems ir įvertinti jų sąsajas su pradinės ir vėlyvosios AGDD pasireišimu;
2. nustatyti *TERC* geno vieno nukleotido polimorfizmą (rs12696304 ir rs35073794) genotipų pasiskirstymą tiriamiesiems ir įvertinti jų sąsajas su pradinės ir vėlyvosios AGDD pasireišimu;
3. nustatyti kraujo biocheminių analizių sąsajas tiriamiesiems ir įvertinti su pradinės ir vėlyvosios AGDD pasireišimu.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Amžinė geltonosios dėmės degeneracija ir jos formos

Su amžiumi susijusi geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) – liga, kuri pažeidžia tinklainės geltonosios dėmės sritį [9]. AGDD apima patologinius pokyčius gilesniuose tinklainės geltonosios dėmės sluoksniuose (drūzų formavimasis tarp tinklainės pigmentinio epitelio ir Bruchio membranos) ir aplinkinėse kraujagyslėse, dėl kurių prarandamas centrinis regėjimas [10]. AGDD yra dažniausia pagyvenusių žmonių, vyresnių nei 60 metų, aklumo priežastis išsivysčiusiose šalyse [11].

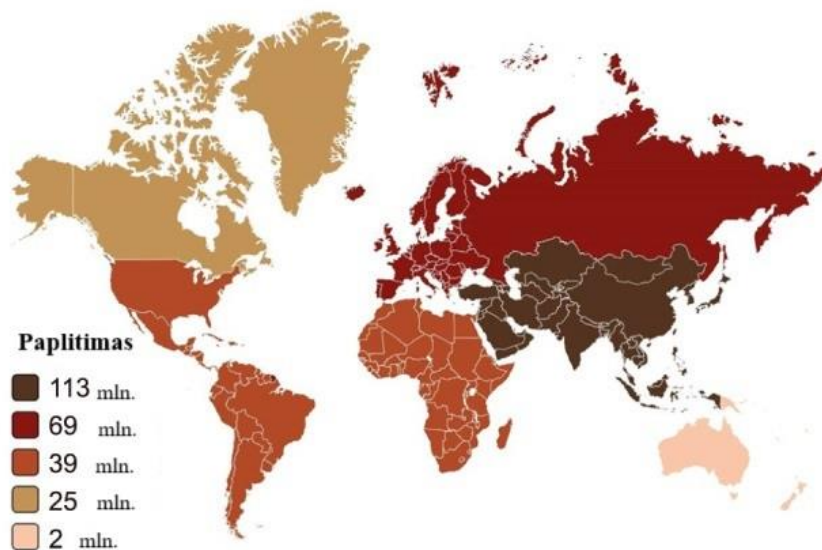
Priklausomai nuo angiogenezės procesų tinklainėje, yra išskiriamos dvi AGDD formos – pradinė ir vėlyvoji. Pradinė AGDD skirstoma į lengvą ir vidutinę. Pradinės AGDD požymiai – įvairaus dydžio drūzų formavimasis ir pigmentiniai pakitimai geltonojoje dėmėje [12]. Vėlyvoji AGDD skirstoma į: atrofinę (arba „sausą“) ir eksudacinę (arba „šlapiąją“), abi ligos stadijos susiję su dideliu progresuojančiu centrinio regėjimo praradimu (žr. 1 pav.) [13]. Sergant atrofine AGDD, atsiranda centrinės geltonosios dėmės atrofija, palaipsniui sunaikinanti tinklainės pigmentinį epitelį (TPE), fotoreceptorius ir kraujagyslinius kapiliarus geltonosios dėmės srityje [14]. Maždaug 10-20 proc. pacientų, sergančių atrofine AGDD, gali progresuoti į eksudacinę AGDD stadiją [15]. Eksudacinė AGDD pasireiškia rečiau, tačiau ši AGDD stadija sukelia nuo 80 proc. iki daugiau nei 90 proc. sunkių regėjimo praradimo atvejų [16]. Eksudacinei AGDD būdinga gyslainės neovaskuliarizacija (GNV), kuomet išsivysto naujos kraujagyslės ir kapiliarai (patologinės gyslainės neovaskulinės membranos), kurie įauga į tinklainę. Iš pataloginių kapiliarų išteka skystis ir kraujas, kas lemia subretinalinio rando atsiradimą, kuris sunaikina fotoreceptorius ir TPE. Visi šie fiziologiniai pokyčiai pažeidžia akies tinklainę ir sukelia regėjimo praradimą [17].



1 pav. AGDD formos [18]

1.2. Epidemiologija

AGDD sergančių žmonių populiacija, atsižvelgiant į rasinius ir etninius skirtumus, nuolat didėja [19]. Tai trečia pagrindinė aklumo priežastis išsivysčiusiose pasaulio šalyse [20]. 2020 metais AGDD sirgo apie 200 milijonų žmonių visame pasaulyje ir yra prognozuojama, kad pasaulio gyventojams senstant, AGDD sergančiųjų skaičius 2040 metais pasieks net 288 mln. [21, 22]. Azijoje gyvena apie 42 proc. pasaulio gyventojų ir manoma, kad iki 2040 metų bendras AGDD sergančių pacientų skaičius pasieks 113 mln. Europoje AGDD paplitimas yra pats didžiausias, numatoma, kad ateityje šiame žemyne bendras sergančiųjų AGDD skaičius aplenkis visas kitas šalis, išskyrus Aziją (žr. 2 pav.) [23]. Iki 2040 m. Europoje pradine AGDD sirgs atitinkamai 14,9-21,5 mln. žmonių, o vėlyva AGDD – 3,9-4,8 mln. [24, 25]. Vidurio ir Rytų Europos regione, apskaičiuotas 50 metų ir vyresnių asmenų AGDD paplitimas 2016 metais svyravo nuo 7,2 proc. Slovakijoje iki 8,6 proc. Lietuvoje [26]. Vokietijoje pradine AGDD sergančių žmonių skaičius nuo 2002 m. iki 2017 m. išaugo nuo 5,7 mln. iki 7 mln., tai rodo, kad atvejų kiekis padidėjo maždaug 23 proc. per 15 metų. Per šį laikotarpį vėlyvosios AGDD formos atvejų skaičius taip pat išaugo, nuo maždaug 360 tūkst. iki 490 tūkst., tai rodo apie 36 proc. padidėjimą. Manoma, kad Vokietijoje pusė visų aklumo ir labai prasto regėjimo atvejų yra susiję su vėlyvąja AGDD forma ir jos pasireiškimu [21]. Galima pabrėžti, kad dėl spartaus gyventojų skaičiaus augimo ir ilgėjančios vidutinės gyvenimo trukmės tikėtina, kad per ateinančius kelis dešimtmečius smarkiai padidės bet kokios AGDD formos paplitimas.



2 pav. Prognozuojamas AGDD pasaulinis paplitimas 2040 metais [19]

1.3. Rizikos veiksniai

AGDD yra daugiafaktorinė liga, apimanti sudėtingą senėjimo, aplinkos rizikos veiksnių ir genetikos sąveiką, kuriai būdinga daug modifikuojamų ir nemodifikuojamų rizikos veiksnių (žr. 1 lentelę) [3]. Amžius yra reikšmingiausias AGDD rizikos veiksnys [27]. Neseniai atlikta, 14 populiacijos tyrimų duomenų, meta analizė atskleidė, kad pradinės AGDD paplitimas padidėjo nuo 3,5 proc. 55-59 metų amžiaus iki 17,6 proc. 85 metų ir vyresnių žmonių amžiaus grupėse. Vėlyvosios AGDD rodikliai atitinkamai padidėjo nuo 0,1 proc. iki 9,8 proc. [3]. Vyresnis amžius yra pagrindinis AGDD rizikos veiksnys, nes senėjimas susijęs su struktūriniais ir funkciniais tinklainės pokyčiais, dėl kurių išsivysto AGDD, ir ilgainiui prisideda prie kitų patologinių rizikos veiksnių papildomo poveikio [28]. Antrasis pagal svarbumą, AGDD riziką skatinantis veiksnys yra rūkymas, kuris nustatyta susijęs su 2-4 kartais

didesne, bet kokios AGDD formos pasireiškimo galimybe [14, 29]. Trečiasis rizikos veiksnys, skatinantis AGDD pasireiškimą – lytis. Nors AGDD būdinga tiek vyrams, tiek moterims, kai kurie atlikti tyrimai rodo, kad moterims labiau progresuoja pradinės ir vėlyvosios AGDD formos [30, 31]. Tačiau kituose atliktuose tyrimuose, mokslininkai teigia, kad tarp lyties ir ligos progresavimo ryšio nėra [32–34]. Galimas šių prieštaringų tyrimų rezultatų paaiškinimas gali būti susijęs su skirtinga atlikta pacientų analize ir ilgesne moterų gyvenimo trukme. Taip pat tyrimai rodo, kad AGDD progresavimas moterims susijęs su lytinių hormonų veikla, pavyzdžiui, estrogenų pokyčiais. Estrogenai turi antioksidacinių ir priešuždegiminių savybių ir reguliuoja signalinius kelius, kurie dalyvauja AGDD patogenezėje [35]. Nustatyta, kad moterims, kurios vartojo pakaitinę hormonų terapiją, sumažėjo AGDD pasireiškimo rizika, [36] taip pat, kurioms menopauzė prasidėjo anksčiau, AGDD pasireiškimo rizika padidėjo [37]. Siekiant geresnio, estrogenų poveikio ir sąsajų su AGDD supratimo, reikia atlikti tolimesnius tyrimus. Ketvirtasis rizikos veiksnys siejamas su AGDD pasireiškimu yra didesnis kūno masės indeksas (KMI) [31, 38, 39]. Nustatyta, kad antsvorį turintys asmenys ($KMI > 30$) turi didesnę riziką susirgti vėlyvąją AGDD forma [40, 41]. Tyrimai taip pat atskleidė, kad antsvorį turinčių žmonių organizme padidėja prouždegiminių veiksnių, tokių kaip komplemento sistemos komponentų ir citokinų, kiekis. Šie prouždegiminiai veiksniai dalyvauja ir reguliuoja uždegiminius procesus ir gali sutrikdyti TPE funkcijas, o tai prisideda prie AGDD vystymosi [42]. Kiti rizikos veiksniai, turintys įtakos AGDD pasireiškimui yra šeimos istorija, širdies ligų anamnezė, hipertenzija, atlikta kataraktos operacija, išsilavinimas, cukrinis diabetas, fizinis aktyvumas ir net rasė [43].

1 lentelė. Modifikuojami ir nemodifikuojami AGDD rizikos veiksniai [3]

Modifikuojami rizikos veiksniai
Rūkymas
KMI
Hipertenzija
Cukrinis diabetas
Cholesterolis
Miokardo infarktas
Didelis alkoholio vartojimas
Fizinis aktyvumas
Kataraktos operacija
Nemodifikuojami rizikos veiksniai
Amžius
Lytis
Rasė
Rainelės spalva
Šeimos istorija
Genų polimorfizmai

1.4. Patogenezė

AGDD patogenezę lemia sudėtinga daugiafaktorinė metabolinių, funkcinių, genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika [44]. Lėtinis uždegimas, lipidų nusėdimas, oksidacinis stresas ir sutrikęs

tarpląstelinio matrikso palaikymas yra stipriai susiję su AGDD patogeneze, nes šie veiksniai skatina lėtinius struktūrinius pokyčius geltonosios dėmės srityje [25]. Organizmui senstant, pradeda išsiskirti medžiagos, kurias įprastai pašalina choriokapiliarai. Tačiau progresuojant TPE disfunkcijai, keičiasi Brucho membranos pralaidumas ir atsiranda klinikinių AGDD simptomų – gelsvų židinių, vadinamų drūzomis, kaupimasis [45]. Pažymėtina, kad Brucho membranos nepakankamumas yra susijęs su kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) padidėjimu, todėl po TPE ir po tinklainės auga netipinės kraujagyslės. Šios naujai susiformavusios kraujagyslės gali sukelti kraujavimą ir randų susidarymą [46]. Drūzos – tarpląstelinės medžiagos nuosėdos, histologiškai skirstomos į kietąsias, kurios yra mažos su aiškiomis ribomis, ir minkštasias, kurios yra didesnės be aiškiai apibrėžtų ribų, šios linkusios jungtis ir didėti (žr. 3 pav.) [47]. Nuosėdos, esančios tarp TPE ir Brucho membranos yra skiriamasis AGDD požymis. Kietosios, mažesnės drūzos, išsidėsčiusios tinklainės periferijoje, dažniausiai siejamos su senėjimu. Tačiau minkštosios, didesnės drūzos yra reikšmingi AGDD rizikos veiksniai. Drūzoms didėjant, didėja ir jų plotas, o kuo plačiau išplitusios TPE hiperpigmentacijos ir hipopigmentacijos zonos geltonojoje dėmėje, tuo didesnė vėlyvosios AGDD rizika [48]. Nustatyta, kad drūzos sudarytos iš lipidų, kurie gaunami iš fotoreceptorių ląstelių ir serumo, baltymų, daugiausiai gaunamų iš kraujagyslinių ląstelių, lipoproteinų B ir E bei glikoproteinų [49]. Imunohistocheminių tyrimų analizė rodo, kad molekuliniai komponentai, tokie kaip įvairūs imunoglobulinai, X faktorius, amiloido P komponentas, amiloidas β , fibrinogenas ir kiti, aptinkami tiek kietose, tiek minkštose drūzose [50].



3 pav. AGDD paciento akyse aptinkamos drūzos

A – Kietoji drūza dešinės akies tinklainėje; B – Minkšta drūza tinklainėje ir jos diametras

Molekuliniu lygmeniu įvairūs AGDD rizikos veiksniai turi bendrą požymį – oksidacinį stresą, kuris, kaip manoma, yra pagrindinis AGDD patologijos komponentas [51]. Oksidacinio streso vaidmuo sergant AGDD dažnai yra susijęs su geltonosios dėmės aplinka ir nuolatinio reaktyviųjų deguonies rūšių (ROS) susidarymu, atsirandančiu dėl didelio deguonies metabolizmo tinklainėje [52]. Kadangi oksidacinis stresas yra susijęs su kitomis numanomomis patogenezėmis ir AGDD rizikos veiksniais, jis gali būti labai svarbus ligos pradžia ir progresavimui. Disbalansas tarp laisvųjų radikalų ir kitų ROS gamybos ir jų gebėjimo suardyti antioksidacines gynybos sistemas, yra svarbiausias AGDD vystymosi veiksnys [53]. Oksiduotų lipoproteinų ir ROS kaupimasis tinklainės, TPE ir gyslainės audiniuose suaktyvina įgimtą imuninę atsaką (žinomą kaip parauždegimas). Kadangi oksidacinis stresas yra pagrindinis AGDD iniciatorius, drūzose susikaupia lipidų oksidacijos produktų ir oksidacinių baltymų modifikacijų bei glikacijos produktų [54].

AGDD atsiranda, kai antioksidacinė sistema nebegali kompensuoti kaupiamosios oksidacinės žalos. Tinklainėje, fotoreceptoriuose ir TPE ląstelėse (ypač geltonosios dėmės srityje) gausu antioksidantų, kurie apima fermentus, tokius kaip superoksido dismutazė (SOD), glutathiono peroksidazė (GPx) ir katalazė (CAT); nefermentiniai antioksidantai (pvz., glutathionas, šlapimo rūgštis, albuminas ir bilirubinas); antioksidantų mikroelementai (vitaminas C, E ir karotinoidai). Antioksidaciniai fermentai, kurie yra endogeninės kilmės ir sudaro pirmąją antioksidacinės gynybos liniją, suteikia objektyvesnę antioksidacinę būklę nei antioksidaciniai mikroelementai, kurie priklauso nuo esamo suvartojimo ir nerodo tikrosios ilgalaikės apsaugos nuo oksidacinio streso būsenos. Antioksidaciniai fermentai (SOD, CAT ir GPx) atlieka gyvybiškai svarbų vaidmenį apsaugant fotoreceptorius ir TPE ląsteles nuo oksidacinės pažeidimos [55]. Sutrikus antioksidacinei sistemai ir susidarius dideliame kiekiui ROS yra pažeidžiama DNR, ypač telomeros [56].

1.5. Genetiniai veiksniai

Genetiniai rizikos veiksniai yra labai svarbūs vystantis AGDD. Įrodyta, kad genetinis paveldėjimas gali sudaryti nuo 45 proc. iki 70 proc. visų AGDD atvejų [57]. Genetinių veiksnių įrodymų atrasta atlikus šeiminius ir dvynių tyrimus. Šeiminiuose tyrimuose nustatyta, kad AGDD dažniau sergo AGDD sergančių pacientų pirmos eilės giminaičiai (23,7 proc.), palyginti su kontrolinių grupių giminaičiais (11,6 proc.) [58]. Analizuojant monozygotinių ir dizygotinių dvynių ligos suderinamumo rodiklius, pradinės ir vėlyvos AGDD paveldėjimas buvo įvertintas atitinkamai 46 proc. ir 71 proc., o tai rodo, kad AGDD pasireiškimo formos gali būti paaiškintos genetiniais veiksniais [4].

Neseniai atlikto, visuminio genomo tyrimo – GWAS (angl. *Genome-wide association study*) duomenimis nustatyta, kad su AGDD yra susiję 34 genetiniai lokusai ir 52 genų variantai [59]. Identifikuoti genai veikia ne tik žinomus AGDD patofiziologinius kelius, bet nustatytos ir naujos sąsajos, įskaitant komplemento aktyvinimą, kolageno sintezę, lipidų metabolizmą ir (arba) cholesterolio pernešimą, receptorių medijuojamą endocitozę, endoderminių ląstelių diferenciaciją ir užląstelinio matrikso organizavimą [60]. Svarbu tai, kad dešimt variantų, esančių septyniuose užląstelinio matrikso genuose (*COL15A1*, *COL8A1*, *MMP9*, *PCOLCE*, *MMP19*, *CTRB1-CTRB2* ir *ITGA7*), buvo susiję tik su vėlyvąja AGDD, o ne su pradine AGDD stadija, ir tai rodo, kad užląstelinio matrikso pertvarkymo keliai tinklainėje ir (arba) TPE suaktyvėja vystantis vėlyvesnėms AGDD stadijoms [59]. Įvairių patofiziologinių mechanizmų analizė gali atskleisti ir dominančio geno reguliatorius ar modulatorius, kurie yra svarbūs ir galimi gydymo taikiniai. Tokio tipo tyrimai dar labiau padės geriau suprasti ryšius tarp genetikos ir ligos mechanizmo bei nustatyti naujus terapinius taikinius [61].

1.6. Gydymas

Pokyčiai susiję su AGDD patogenezė iki šiol nėra iki galo išaiškinti. Iki 2000-ųjų metų pradžios eksudacinės AGDD gydymo galimybės apsiribojo lazerine fotokoaguliacija ir fotodinamine terapija, tačiau dabartinėje klinikinėje praktikoje, atsižvelgiant į naujesnes gydymo galimybes, šios priemonės yra nereikalingos dėl prastų regėjimo rezultatų ir nepageidaujamų reiškinių rizikos [62, 63]. Yra patvirtinta, kad kraujagyslių endotelio augimo faktorius (KEAF) yra pagrindinis patogeninis veiksnys, lemiantis eksudacinės AGDD vystymąsi, paskatino mokslininkus sukurti naujus anti-KEAF gydymo būdus [64]. KEAF sudaro įvairios baltymų šeimos, kaip KEAF-B, KEAF-C ir KEAF-A, kuris yra svarbiausias neovaskuliarizacijos veiksnys ir pagrindinis anti-KEAF vaistų taikiny. Normaliomis fiziologinėmis sąlygomis KEAF kiekis akyse yra mažas, tačiau esant patologijai bei

pažeistose vietose jo kiekis padidėja [65]. Didelis KEAF kiekis TPE ląstelėse stimuliuoja ląstelių barjero vientisumo pažeidimą ir skatina neovaskuliarizaciją [66]. Kadangi šis fiziologinis endotelio ląstelių barjeras reguliuoja kraujagyslių funkcijas, endotelio disfunkcija choriokapiliare svarbi AGDD patogenezėje [67].

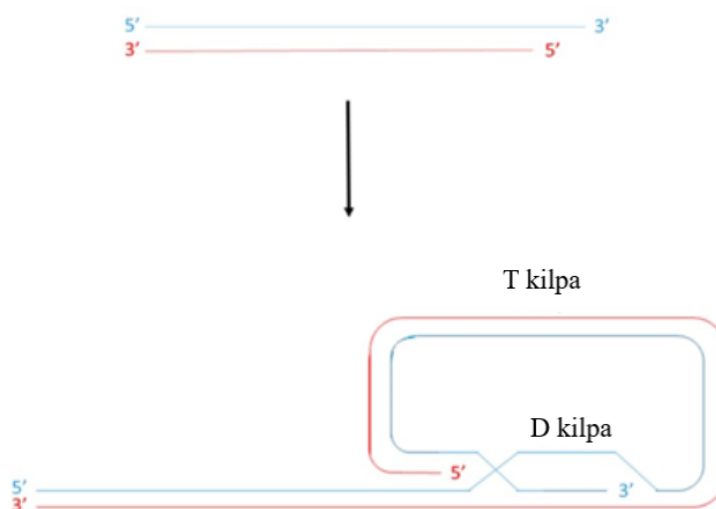
Nors yra farmakologinių eksudacinės AGDD gydymo būdų ir siūlomi įvairūs vaistai šiai ligai gydyti, tačiau efektyvus AGDD gydymo kol kas nėra. Dažniausiai AGDD sergantiems pacientams siūlomas auksinis standartas – KEAF funkcijos ribojimas [10, 68], kuomet anti-KEAF molekulių injekcija suleidžiama į stiklakūnį. Tai nėra veiksmingas gydymo būdas nukreiptas į ligai būdingą degeneraciją, tačiau siekiant išvengti regėjimo funkcijos praradimo ir stabilizuoti ligos progresavimą taikomas AGDD sergantiems pacientams [69–71]. Šiuo metu JAV Maisto ir vaistų administracija (*angl.* Food and Drug Administration (FDA)) AGDD ligai gydyti yra patvirtinusi tik tris vaistus, kurių sudėtyje yra anti-KEAF molekulių. FDA yra patvirtinusi tik Brolicizumabą, Afliberceptą ir Ranibizumabą. Ranibizumabas yra humanizuotas monokloninio antikūno fragmentas, nukreiptas prieš KEAF-A, Brolicizumabas yra humanizuoto antikūno prieš KEAF-A vienos grandinės fragmentas, o Afliberceptas yra tirpus baltymas, nukreiptas prieš KEAF receptorių (KEAFR). Visi šie vaistai pasižymi apsauginiu poveikiu AGDD pacientams, nors naujausi tyrimai rodo, kad Brolicizumabo saugumo ir veiksmingumo rodikliai yra geresni nei Aflibercepto [72], dėl jo gebėjimo prasiskverbti pro tinklainės sluoksnius [71, 73]. Kita vertus, naujausių tyrimų duomenimis, AGDD sergančių pacientų 0,5 mg Ranibizumabo (naudojama klinikinė dozė) gydymas 12 mėnesių, pagerino regėjimo rezultatus. Dar vienas vaistas Faricimabas yra neseniai patvirtintas angiopoetino-2 ir KEAF-A inhibitorius, duodantis daug žadančių rezultatų ilginant laiko intervalus tarp injekcijų į akis [74]. O vaistas Conberceptas jungiasi su KEAF-A, KEAF-B ir C ir yra patvirtintas naudoti Kinijoje [67]. Nepaisant to, kad anti-KEAF gydymas AGDD pacientams yra plačiai rekomenduojamas ir kliniškai taikomas, pagrindinis šio gydymo trūkumas daugiausia susijęs su trumpu anti-KEAF molekulių pusinės eliminacijos laikotarpiu ir dėl to reikalingos pakartotinės injekcijos [68, 75].

Šiuo metu nėra jokių atrofinės AGDD gydymo būdų, tačiau naujaisiais atliekamais bandymais siekiama ištirti naujesnius AGDD gydymo ir profilaktikos preparatus, turinčius kitų terapinių tikslų. Pavyzdžiui, Levodopa buvo tiriama kaip AGDD gydymo priemonė. Šiuose tyrimuose egzogeninis Levodopa apsaugojo nuo AGDD. Iš tikrųjų Levodopa paprastai gaminasi pigmentiniuose audiniuose, pavyzdžiui, TPE, kaip šalutinis melanino sintezės produktas tirozinazėje [76, 77]. Taip pat atliekami klinikiniai tyrimai, kuriuose tiriama kamieninių ląstelių terapija, pagrįsta TPE ląstelių transplantacija, skirta audiniams, pažeistiems GNV arba audinių netekimui dėl atrofijos [78]. Kai kurie papildai, kurių pagrindą sudaro natūralūs vaistai, rekomenduojami pacientams, sergantiems pradine AGDD. Kalbant apie natūralius vaistus, siūlomas pradinės stadijos AGDD prevencijai, dauguma jų remiasi oksidaciniu stresu, kuris yra pagrindinis šios ligos gydymo taikinytis [44]. Dėl TPE ląstelių degeneracijos progresuoja AGDD. Tai turi įtakos lipofuscino ir drūzų kaupimuisi, taigi ir lėtinio uždegimo vystymuisi. Galimos būsimos AGDD prevencijos ir gydymo terapinės strategijos turėtų būti orientuotos į oksidacinio streso ir uždegimo slopinimą [79]. Karotinoidai liuteinas ir zeaksantinas bei Omega-3 lipidai yra natūralūs junginiai, kurių veiksmingumas mažinant AGDD progresavimą yra įrodytas ir kurie apibūdinami kaip alternatyvūs galimi vaistai pradinės AGDD gydymui [80–83]. Taip pat dokozaheksaeno rūgštis (DHA) ir eikozapentaeno rūgštis (EPA) galima gauti iš žuvų ir mikrodumblių, o tinklainės gyvybinės funkcijos priklauso nuo tinklainės lipiduose esančio pakankamo DHA kiekio. DHA vartojimas ir Omega-3 gali turėti įtakos AGDD vystymuisi, nes slopina kraujagyslinio dangalo neovaskuliarizaciją. Trigliceridų lipoproteinai sąveikauja su TPE

ląstelėmis ir atitolina AGDD vystymąsi, Omega-3 pakeičia struktūriškai panašų Omega-6, be to, DHA skatina ląstelių reakcijas ir mobilizuoja ląstelių atsparumą neteisingai sulankstytiems baltymams ir oksidaciniam stresui [84, 85]. Ksantofilai liuteinas ir zeaksantinas yra deguonimi prisotinti karotenoidai, pasižymintys dideliu antioksidaciniu ir priešuždegiminiu poveikiu. Jų galima rasti įvairiuose šaltiniuose, pavyzdžiui, žaliose daržovėse, vaisiuose ir kiaušiniuose, o į tinklainę jie patenka per plazmos lipoproteinus [86]. Šie abu ksantofilai svarbūs regėjimo sveikatai, nes saugo akis nuo kenksmingos mėlynosios ir ultravioletinės šviesos sudarydami apsauginį pigmentinį sluoksnį geltonosios dėmės tinklainėje ir TPE ląstelėse, taip palaikydami tinklainės vientisumą [87, 88]. Daugėja įrodymų, patvirtinančių hipotezę, kad geltonosios dėmės pigmentai karotenoidai liuteinas ir zeaksantinas svarbūs apsaugant nuo AGDD, nes filtruoja mėlynąją šviesą arba slopina laisvuosius radikalus dėl savo antioksidacinio aktyvumo [89]. Tikimasi, kad ateityje ir toliau bus tiriami nauji AGDD gydymo taikiniai, taip pat tikslesni ir mažiau invaziniai diagnostiniai metodai.

1.7. TEP1 ir TERC

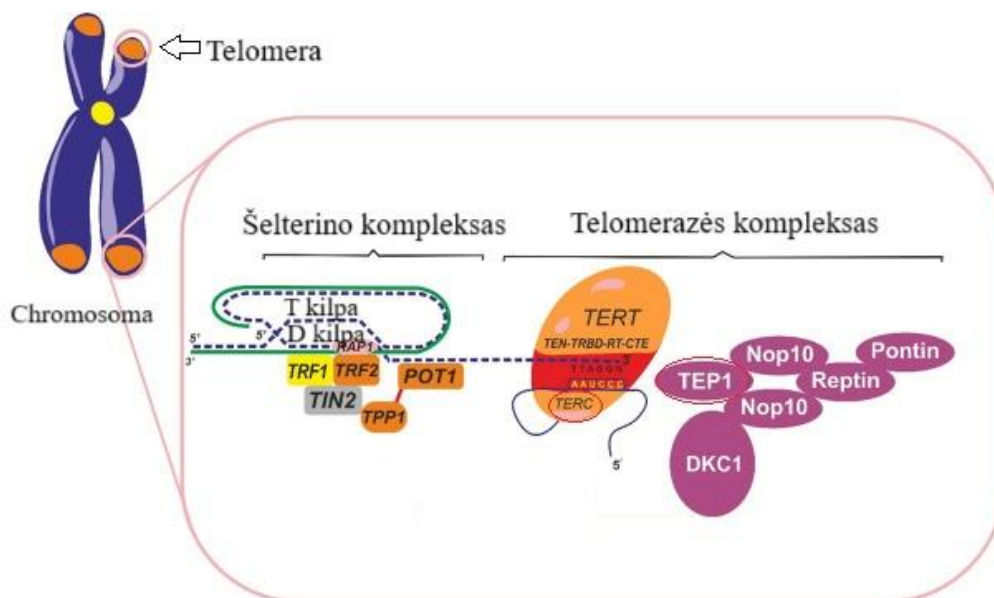
Telomerės – nukleoproteinų struktūros, esančios chromosomų galuose, kurios palaiko genomo stabilumą. Šelterino komplekso baltymams susijungus su telomeroms, eukariotų chromosomų galai yra uždengiami ir apsaugomi nuo degradacijos bei tarpchromosominio susilieimo [90]. Visuose žinduoliuose telomerės sudarytos iš labai konservatyvios, heksamerinės nukleotidų 5'-TTAGGG-3' kartotinės DNR sekos [91]. Šiose, pasikartojančiose, sekose paprastai yra 3 ar daugiau guanino grupių, o juos turinti grandinė, vadinama praturtinta G uodega, visada sudaro 3' chromosomų galą [92]. G-turtinga telomerinės DNR grandinė gali sudaryti sudėtingas telomerų struktūras, G-kvadrupleksus [93]. G-kvadrupleksai atsilenkia ir patenka į DNR dupleksą, o dėl šio proceso, telomerų galuose yra sudaromos didelės kilpinės struktūros, vadinamos telomerų kilpomis arba T kilpomis. Čia viengrandė DNR sukasi ilgu ratu, kurį stabilizuoja telomeras surišantys baltymai. Pačiame T kilpos gale viengrandė telomerės DNR yra laikoma dvigrandės DNR srityje, ši triguba struktūra vadinama poslinkio kilpa arba D kilpa [94]. Kilpos apsaugo telomeras nuo kontrolinio taško atpažinimo, DNR atstatymo ir telomerazės sukkelto telomerų prailginimo mechanizmų. Sudarytos T kilpos svarbios ir telomerų rekombinacijai. Fermento telomerazės aktyvumas gali būti reguliuojamas G-kvadrupleksų, o intramolekuliniai G-kvadrupleksai blokuodami telomerazės aktyvumą *in vitro* taip pat reguliuoja ir telomerų ilgį [95]. Telomerinės DNR kilpos pavaizduotos 4 paveikslėlyje.



4 pav. Telomerinės DNR T ir D kilpos

3' G turtingos gijos galas (mėlynas) išsikiša kaip viengubas telomeros tęsinys. Ši G grandinės iškyša susisuka atgal, sudarydama T formos kilpą ir įsiskverbia į 5' dvigubą telomerinį duplexą, sudarydama D kilpą.

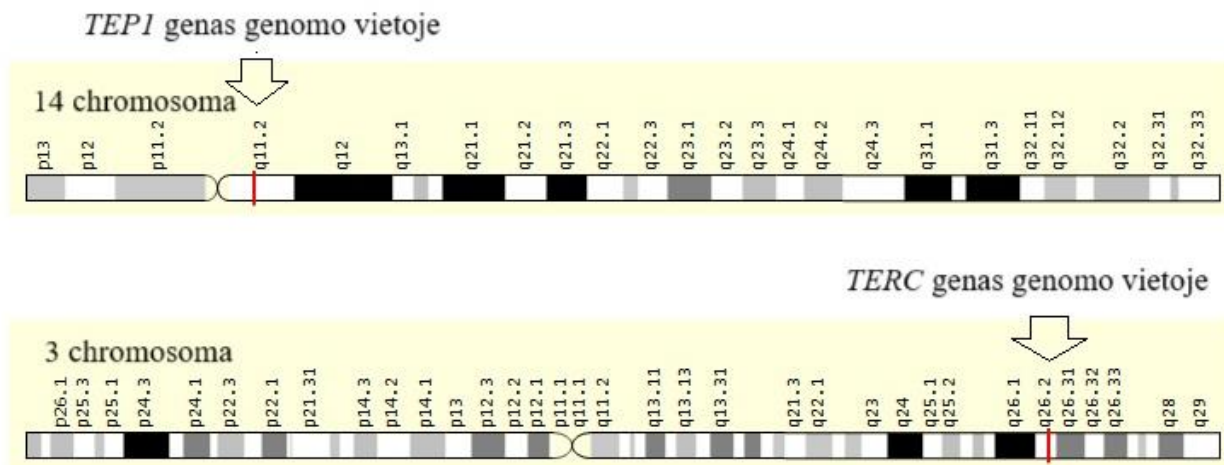
Kritiškai trumpos telomeros sukelia senėjimą, kuris vaidina svarbų vaidmenį AGDD patogenezeje. Senėjimą, nuolatinio ląstelių augimo slopinimo būseną, gali sukelti daugelis veiksnių, svarbių AGDD patogenezei, ir dėl to susidaro su senėjimu susijęs sekrecinis fenotipas (SASP), kuris išskiria augimo faktorius, citokinus, chemokinus, proteazes ir kitas uždegimą ir AGDD sukeliančias molekules. Šis poveikis gali būti sukeltas paveiktoje ląstelėje ir kaimyninėse ląstelėse, todėl progresuoja AGDD fenotipas [96]. Telomeras palaiko fermentas telomerezė – ribonukleoproteinų kompleksas, sudarytas iš telomerezės atvirkštinės transkriptazės (TERT) katalizinio subvieneto, kuris sintezuoja naujus telomerinius pasikartojimus, kopijuodamas savo telomerezės RNR komponentą (TERC) [97]. Telomerezės komplekso struktūra pavaizduota 5 paveikslėlyje. Šis fermentas išreiškiamas žmogaus vystymosi metu ir yra nutildomas daugumoje suaugusiųjų audinių. Daugelis žmogaus somatinių ląstelių tipų išreiškia mažą telomerezės aktyvumą arba visai jo neišreiškia, todėl yra prarandamos telomeros [98].



5 pav. Telomerezės komplekso struktūra [98]

Telomerezės baltymo 1 komponento (*TEP1*) ir *TERT* genų (žr. 6 paveikslėlį) [99, 100] polimorfizmai yra reguliaciniai telomerezės aktyvumą slopinantys baltymai, kurie riboja telomerų ilgėjimą. Šie baltymai, veikdami telomerezės aktyvumą bei veiklą, prisideda prie telomerų ilgio pokyčių. Dauguma neurodegeneracinių ligų siejamos su amžiumi, o telomerų trumpėjimas yra svarbus senėjimo veiksnys [101]. Dėl šios priežasties pasirinkta nustatyti telomerezės komponentų *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERT* (rs12696304, rs35073794) genų vieno nukleotido polimorfizmą (VNP) sąsajas su AGDD pasireiškimu. *TEP1* susijęs su *TERT* ir *TERT* baltymais yra atsakingas už telomerezės aktyvumą. *TEP1* baltymui prisijungus prie *TERC* baltymo, jis atlieka struktūrinio baltymo funkciją ir veikia kaip reguliavimo subvienetas telomerezės sąveikoje su kitomis molekulėmis [102]. *TEP1* genas atsakingas už telomerų ilginimą, dalyvauja formuojantis neuronams ir neleidžia vystytis neuronams turintiems DNR pažeidimų. VNP rs1760904, esantis *TEP1* geno egzone, lemia missense mutaciją, kuri sukelia prolino pakeitimą serinu (Ser1195Pro). Ši mutacija keičia *TEP1* baltymo struktūrą ir daro įtaką fermento telomerezės veiklai [8]. Rs1713418 A>G VNP lokalizuotas *TEP1*

geno 3'UTR regione, baltymas keičia miRNR gebėjimą prisijungti prie tikslinio geno ir lemia geno reguliavimą [103]. *TERC* siejamas su telomerų ilgio reguliacija [8]. Rs12696304 C>G ir rs35073794 A>G VNP yra *TERC* geno pasrovinėje (angl. *downstream*) srityje [104]. Polimorfizmai *TERC* gene, pakeisdami telomerazės komplekso stabilumą arba tiesiogiai paveikdami telomerazės fermentinį aktyvumą, gali skatinti ląstelių senėjimą [101].



6 pav. *TEP1* ir *TERC* genų lokalizacija chromosomose [99, 100]

1.8. Kraujo biocheminės analizės

Literatūroje randama nemažai atliktų laboratorinės diagnostikos tyrimų, kurie siejami su AGDD pasireiškimu ar ligos sunkumu. Nors patogenezinis mechanizmas iki šiol nėra pilnai supastas, lipoproteinų nusėdimas yra siejamas su AGDD ir aterosklerozės patogeneze [105]. Drūzų kaupimasis ir aterosklerozė sukelia ir pradinę, ir vėlyvą AGDD formas. Cholesterolis yra svarbi drūzų sudedamoji dalis ir dalyvauja aterosklerozės patogenezėje [106]. Senstant lipidų dalelės kaupiasi Brucho membranoje, todėl susidaro lipidų sienelė, esanti už bazinio TPE sluoksnio. Lipidų sienelė sutrikdo maistinių medžiagų mainus tarp kapiliarų ir TPE, ir taip pažeidžia tinklainės funkciją [107]. Nustatyta, kad didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL) kiekis gali sukelti atvirkštinį cholesterolio transportavimą ir pagerinti endotelio funkciją, taip sumažinant aterosklerozės riziką. Padidėjęs mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL) kiekis veikia aterosklerozę [108]. Genetiškai lipidų metabolizmas taip pat yra susijęs su AGDD. Buvo nustatytos 4 genų, koduojančių DTL metabolizmo komponentus, genetinės asociacijos: adenoizino trifosfatą surišantis kasetinis transporteris A1 (*ABCA1*), cholesterolio esterio pernešimo baltymas (*CETP*), apolipoproteinas E (*APOE*) ir lipazė C (*LIPC*). *ABCA1* koduoja ląstelių cholesterolio ištekėjimo siurbį, dėl kurio susidaro besiformuojantis DTL. Apolipoproteinas E, užkodotas *APOE* geno, palengvina DTL cholesterolio pasisavinimą. *CETP* keičia cholesterolio esterius ir trigliceridus tarp DTL ir kitų lipoproteinų ir taip daro įtaką DTL dalelių dydžiui. Galiausiai, kepenų lipazė, koduota *LIPC* geno, hidrolizuoja lipoproteinuose esančius trigliceridus ir fosfolipidus MTL ir vaidina svarbų vaidmenį palaikydama DTL kiekį [109].

TPE sudaro išorinį kraujo ir tinklainės barjerą ir palengvina transepitelinį gliukozės transportavimą į išorinę tinklainę. Gliukozė metabolizuojama fotoreceptoriuose per trikarboksirūgšties ciklą (TCA) ir oksidacinį fosforilinimą. Taip pat gliukozė metabolizuojama ir aerobinės glikolizės būdu, kad susidarytų glicerolis fosfolipidų sintezei, kad būtų atnaujinami fotoreceptorių išoriniai segmentai.

Aerobinė glikolizė fotoreceptoriuose taip pat lemia greitą laktato gamybą, kuris TPE transportuojamas iš subretinalinės erdvės į cirkuliaciją. TPE ląstelių absorbuojamas laktatas paverčiamas piruvatu ir metabolizuojamas oksidacinio fosforilinimo. Laktato perteklius TPE yra pernešamas per bazolateralinę membraną į gyslainę [110]. Kartu trys ląstelės veikia kaip simbiotai: TPE tiekia gliukozę iš gyslainės cirkuliacijos į fotoreceptorius, stiebeliai padeda kūgiams ir abu gamina laktatą, kad maitintų TPE. Sergant AGDD, ši mechanizmą sutrikdo lėtinė uždegiminių makrofagų infiltracija. Šios imuninės ląstelės taip pat priklauso nuo aerobinės glikolizės ir konkuruoja dėl gliukozės bei gamina laktatą, kad maitintų TPE [111]. Ši sudėtinga gliukozės metabolizmo sąveika tarp trijų ląstelių tipų yra būtina ląstelių funkcijai ir išlikimui. Normaliomis sąlygomis fotoreceptorių ląstelių sluoksnyje ir TPE net nėra nuolatinių makrofagų. Tačiau sergant AGDD, nuolatiniai ir kraujo kilmės uždegiminiai makrofagai chroniškai įsiskverbia į fotoreceptorių ląstelių sluoksnį [112]. Taigi, gliukozė yra svarbus angliavandenis, kuris yra transportuojamas per TPE ir absorbuojamas fotoreceptoriuose, kad gamintų energiją per TCA ciklą ir oksidacinį fosforilinimą mitochondrijose.

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, absoliutus baltųjų kraujo kūnelių (WBC), neutrofilų ir limfocitų skaičius ir jų santykis gali tinkamai atspindėti lėtinės uždegiminės ligas [113]. Ulančyk ir bendraautorių, atlikta analizė, suskirstyta pagal AGDD formas, parodė, kad pradinėje AGDD grupėje buvo didesnė raudonųjų kraujo kūnelių (RBC) koncentracija ir mažesnis trombocitų (PLT) aktyvumas nei vėlyvosios AGDD formos grupėje (atitinkamai $p=0,03$ ir $p=0,04$) [114]. Taip pat, yra nustatyta, kad padidėjęs bendras baltųjų kraujo kūnelių (WBC) skaičius rodo uždegimą organizme, o tai yra susijęs ir su ankstyvu AGDD vystymusi. Naujausi rezultatai rodo, kad sisteminiai imuniniai pokyčiai gali turėti įtakos AGDD patogenezei. Be padidėjusio komplemento komponentų ir priešuždegiminių citokinų koncentracijos AGDD sergančių pacientų serume, buvo pranešta apie leukocitų, ypač monocitų, pokyčius sergant AGDD [115]. Dėl šių pokyčių veniniame kraujyje, mes nusprendėme, tiriamiesiems taip pat atlikti kraujo diagnostikos tyrimų analizę.

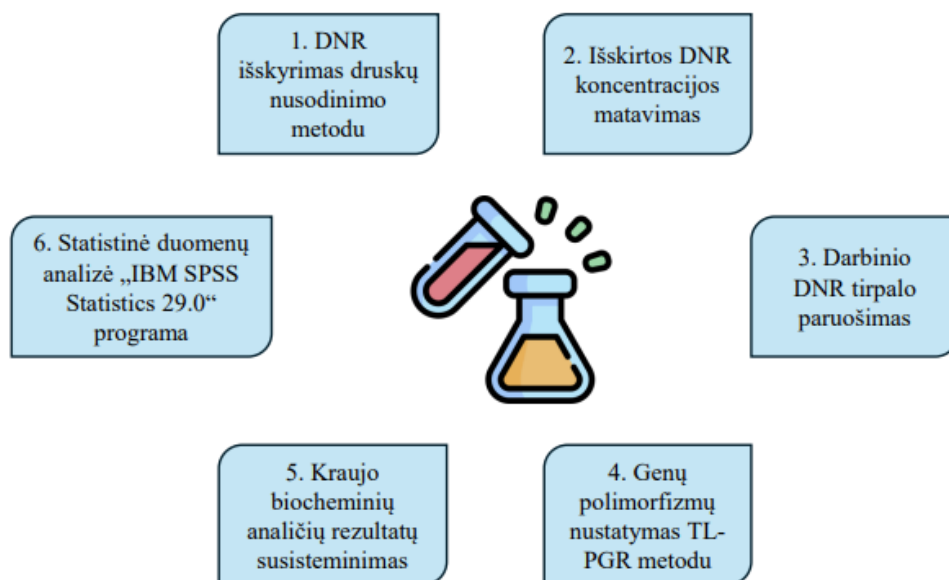
2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Tyrimo planavimas

Baigiamojo magistro projekto tyrimai atlikti LSMU Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorijoje, o tiriamieji tirti LSMUL KK Akių ligų klinikoje.

Pirmasis baigiamojo magistro projekto tyrimo etapas – problemos aktualumo analizė ir informacijos apie pradinės, eksudacinės ir atrofines AGDD patogenezę rinkimas įvairiose mokslinėse duomenų bazėse. Tyrimui pasirinkti *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073) genų VNP ir kraujo biocheminės analizės (cholesterolis (DTL, MTL, bendras), gliukozė, trigliceridai (TG), eritrocitai (RBC), leukocitai (WBC) ir trombocitai (PLT)).

Antrasis baigiamojo magistro projekto tyrimo etapas – laboratorijos įrangos įvertinimas, reikalingų reagentų užsakymas ir tyrimų atlikimas. Gavus Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą (Nr. BE-2-48), suplanavus eksperimentinę darbo eigą (žr. 7 pav.) ir gavus reikalingus reagentus, buvo pradėti vykdyti baigiamojo magistro darbo tyrimai.



7 pav. Baigiamojo magistro darbo eksperimentinė darbo eiga

2.2. Tyrimo objektas

Atliekant baigiamojo magistro projekto tyrimus buvo ištirti *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073) VNP tiriamiesiems asmenims, sergantiems pradine, eksudacine ir atrofine AGDD, ir kontrolinei, oftalmologiškai sveikų asmenų grupei. Taip pat tiriamiesiems buvo atliktas kraujo biocheminių analizių (cholesterolio (DTL, MTL, bendro), gliukozės, trigliceridų (TG), eritrocitų (RBC), leukocitų (WBC) ir trombocitų (PLT)) sąsajų nustatymas.

2.3. Tiriamųjų atranka

Visi asmenys, dalyvavę moksliniame tyrime, pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Tiriamieji buvo suskirstyti į keturias grupes.

Pirmoji grupė sudaryta iš pacientų, sergančių pradine AGDD (n = 120), kurių amžius buvo nuo 45 iki 92 metų. Grupę sudarė 58 (48,3 proc.) moterys ir 62 (51,7 proc.) vyrai.

Antroji grupė sudaryta iš pacientų, sergančių eksudacine AGDD (n = 120), kurių amžius buvo nuo 49 iki 85 metų. Grupę sudarė 52 (43,3 proc.) moterys ir 68 (56,7 proc.) vyrai.

Trečioji grupė sudaryta iš pacientų, sergančių atrofine AGDD (n = 50), kurių amžius buvo nuo 50 iki 97 metų. Grupę sudarė 28 (56 proc.) moterys ir 22 (44 proc.) vyrai.

Ketvirtoji grupė sudaryta iš oftalmologiškai sveikų asmenų (n = 200), kurių amžius buvo nuo 60 iki 94 metų. Grupę sudarė 100 (50 proc.) moterys ir 100 (50 proc.) vyrai.

2.4. Tyrimo metodai

2.4.1. Deoksiribonukleininės rūgšties išskyrimas

Deoksiribonukleininės rūgšties (DNR) išskyrimui kraujas buvo surinktas į vakuuminius mėgintuvėlius su antikoaguliantu EDTA (etilendiamintetraacetatu). Antikoaguliantas naudojamas apsaugoti DNR nuo degradacijos ir mikrokrešulių susidarymo. DNR buvo išskirta iš periferinio veninio kraujo baltųjų kraujo ląstelių – leukocitų.

Pirmuosiuose DNR skyrimo etapuose svarbiausia, naudojant skirtingus buferius, inaktyvinti nukleazes (fermentus, ardančius DNR arba RNR). Rekomenduojama, kad visi DNR išskyrimo etapai būtų vykdomi žemoje temperatūroje, apie 0 °C, o išskirtą DNR rekomenduojama laikyti -80 °C temperatūroje ir prieš naudojimą atšildyti.

Tyrimė naudotas druskų nusodinimo metodas (angl. *DNA salting-out*) siekiant gauti tinkamas DNR koncentracijas. Druskų nusodinimo metodas paremtas: ląstelių surinkimu centrifuguojant, ląstelių suspendavimu buferiniame tirpale, ląstelių membranų suardymu plovikliais, baltymų hidrolize naudojant proteinazę K, baltymų pašalinimu chloroformu ir DNR išsodinimu šaltu etanolium. DNR išskyrimui naudoti reagentai, priemonės ir įranga nurodyti 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė. DNR išskyrimui reikalingi reagentai

Nr.	Reagentai	Reagentų tiekėjai	Panaudojimas
1.	155 mM amonio chloridas (NH ₄ Cl)	Carl Roth GmbH + Co, Vokietija	I lizės buferiui
2.	10 mM kalio bikarbonatas (KHCO ₃)	Sigma-ALORICH Chemie GmbH, Vokietija	I lizės buferiui
3.	1 mM ir 2 mM etilendiamino – tetraacetatas (EDTA)	Carl Roth GmbH + Co, Vokietija	I ir II lizės buferiui
4.	10 mM tris – vandenilio chloridas (Tris HCl)	Carl Roth GmbH + Co, Vokietija	II lizės buferiui
5.	400 mM natriochloridas (NaCl)	Merck KgaA, Vokietija	II lizės buferiui
6.	SDS (natrio duodecilsulfatas)	AppliChem, Vokietija	DNR skyrimui
7.	Chloroformas stabilizuotas su 155 ppm anilenu	Scharlau Chemie S.A., Ispanija	DNR skyrimui
8.	Proteinazė K	Thermo Fisher Scientific, Lietuva	DNR skyrimui
9.	96 proc. ir 70 proc. etilo alkoholis	AB „Stumbras“, Lietuva	DNR skyrimui
10.	NaCl	Merck KgaA, Vokietija	DNR skyrimui

11.	TE buferis	Carl Roth GmbH + Co, Vokietija	DNR tirpinimui
-----	------------	--------------------------------	----------------

2 lentelė. DNR išskyrimui naudotos priemonės ir įranga

Nr.	Priemonės ir įranga	Tiekėjai
1.	Automatinės pipetės <i>Eppendorf Research 1 – 1000 µl</i>	<i>Eppendorf AG</i> , Vokietija
2.	Pipetinių antgalių 1 – 1000 µl	<i>Eppendorf AG</i> , Vokietija
3.	Mikrocentrifuga <i>Eppendorf Centrifuge</i>	<i>Eppendorf AG</i> , Vokietija
4.	Centrifuga <i>Fisher Accuspin Micro 17R</i>	<i>ThermoFisher Scientific</i> , Vokietija
5.	Centrifuga <i>Microspin 12</i>	<i>Biosan</i> , Latvija
6.	Centrifuginiai mėgintuvėliai, 15 ml talpos	<i>Ratiolab GmbH</i> , Vokietija
7.	1,5 ml talpos eppendorf tipo mėgintuvėliai	<i>Eppendorf AG</i> , Vokietija
8.	Termomaišyklė <i>Thermo-Shaker TS-100</i>	<i>Biosan</i> , Latvija
9.	Elektroninės svarstyklės <i>KERN 440 – 35N</i>	<i>KERN</i> , Vokietija
10.	pH-metras <i>Mettler Toledo Five Easy FE 20</i>	<i>Mettler Toledo</i> , Šveicarija
11.	Magnetinė maišyklė <i>BioSan Bio Magnetic Stirrer MMS-3000</i>	<i>Biosan</i> , Latvija
12.	Traukos spinta <i>Airstream Class II biohazard Safety Cabinet</i>	<i>ESCO</i> , Singapūras
13.	Stoveliai 1,5 ml mėgintuvėliams	
14.	Vienkartinės pirštinės	

Lizės pirmojo buferio paruošimas.

Naudojami reagentai:

1. 155 mM amonio chloridas (NH_4Cl), (8,29 g litrui tirpalo);
2. 10 mM kalio bikarbonatas (KHCO_3), (1 g litrui tirpalo);
3. 1 mM etilendiaminotetraacetatas (EDTA), (292,20 mg litrui tirpalo).

Tirpalo paruošimo eiga.

1. Pasvėrus visus reagentus, juos supilti į 1 litro talpos kolbą ir užpilti distiliuotu vandeniu iki kolbos menisko.
2. Tirpalą maišyti magnetine maišykle, kol visi reagentai visiškai ištirpsta.
3. Su pH-metru išmatuoti gauto buferio pH. Dėl NaOH (natrio šarmo) bei HCl (druskos rūgšties) tirpalų sąveikos reikia pasiekti reikiamą buferio pH 7,4.
4. Pagaminus tirpalą, jį privaloma atšaldyti iki 4 °C ir laikyti šaldytuve.

Lizės antrojo buferio paruošimas.

Naudoti reagentai:

1. 400 mM natriochloridas (NaCl), (23,37 g litrui tirpalo);
2. 2 mM etilendiamino – tetraacetatas (EDTA), (584,4 mg litrui tirpalo);
3. 10 mM tris – vandenilio chloridas (Tris HCl), (1,576 g litrui tirpalo).

Tirpalo paruošimo eiga.

1. Pasvėrus visus reagentus, juos supilti į 1 litro talpos kolbą ir užpilti distiliuotu vandeniu iki kolbos menisko.
2. Tirpalą maišyti magnetine maišykle, kol visi reagentai visiškai ištirpsta.
3. Su pH-metru išmatuoti gauto buferio pH. Dėl NaOH bei HCl tirpalų sąveikos reikia pasiekti reikiamą buferio pH 8,2.
4. Pagamintą tirpalą laikyti kambario temperatūroje.

10 proc. Natrio duodecilsulfato (SDS) tirpalo paruošimas.

Tirpalo paruošimo eiga.

1. SDS miltelius (50 g) suberti į graduotą kolbą ir užpilti distiliuotu vandeniu iki 500 ml žymos.
2. Tirpalą maišyti magnetine maišykle, kol visi milteliai visiškai ištirpsta.
3. Pagamintą 10 proc. SDS tirpalą laikyti kambario temperatūroje.

6M NaCl tirpalo paruošimas.

Tirpalo paruošimo eiga.

1. NaCl miltelius (175,38 g) suberti į graduotą kolbą ir užpilti distiliuotu vandeniu iki 500 ml žymos.
2. Tirpalą maišyti magnetine maišykle. Nuosėdos visiškai neištirpsta, nes gaunamas persotintas tirpalas.
3. Pagamintą 6M NaCl tirpalą laikyti kambario temperatūroje.

Metodo eiga:

1. Kraujas atšildomas ir 3 ml kraujo iš vakuuminių mėgintuvėlių su EDTA perpilama į 15 ml mėgintuvėlius.
2. Vykdoma eritrocitų hemolizė užpylus 6 ml šalto lizės I buferio, centrifuguojama 6 minutes 3000 aps (RCF) 4 °C.
3. Supernatantas nupilamas iki nuosėdų (nusėdusių ant mėgintuvėlio dugno leukocitų). Daromi 4–5 tokie plovimai, kol supernatantas tampa skaidrus.
4. Paskutinį kartą centrifugavus supernatantas nupilamas iki nuosėdų ir mėgintuvėliai kelioms sekundėms apverčiami ant popierinio rankšluosčio, kad būtų pašalinti supernatanto likučiai.
5. Ant leukocitų užpilama 2,4 ml lizės II buferio ir pavartoma, kad nuo dugno atkibtų nuosėdos. Tuomet užpilama 150 µl 10 proc. SDS ir 5 µl proteinazės K, viskas išmaišoma. Mėginiai inkubuojami 56 °C temperatūroje 10 min. Lizės II buferis suardo ląstelių sienes, SDS veikia kaip detergentas, suardantis ląstelių ir branduolių lipidines membranas, o proteinazė K hidrolizuoja baltymus.
6. Po inkubacijos pridedama 1 ml NaCl (6 M) ir išmaišoma. Tuo metu denatūruojasi baltymai, tirpsta likę lipidai, cholesterolis.
7. Traukos spintoje įpilama 1 ml chloroformo ir uždengus išmaišoma.
8. Centrifuguojama 5 min 3200 aps. (RCF) 16 °C. Susidaro dvifazis tirpalas: apatinė organinė fazė tai likę baltymai, o viršutinė – vandeninė fazė, kurioje yra DNR ir druskos. Fazės skiria denatūruotų baltymų plėvelė.
9. Viršutinė fazė, kurioje yra DNR automatine pipete su steriliu antgaliu nusiurbama į naujus mėgintuvėlius.

10. DNR precipitacija (išsodinimas) vyksta paveikus šaltu 96 proc. etanoliu, jo pilama santykiu 1:1. Kadangi DNR netirpsta alkoholyje, ji iškrenta į nuosėdas – lengvai pavarčius mėgintuvėlį susidaro DNR „siūlai“.

11. DNR siūlai steriliu antgaliu nusiurbiami į ependorfinius mėgintuvėlius su 70 proc. etanoliu (200 µl) ir centrifuguojami 1–2 min 14680 aps. (RCF).

12. Nucentrifugavus, etanolis atsargiai nusiurbiamas, paliekama tik DNR. Mėgintuvėliai dedami į termomaišyklę (37 °C) ir laikomi, kad išgaruotų etanolis.

13. Ant DNR užpilama 100 µl eliucijos buferio ir paliekama kambario temperatūroje, kad ištirptų DNR (ilgiau tirpsta, jei yra likusių baltymų priemaišų, kurias reikia išvalyti).

14. Kitą dieną spektrofotometru išmatuojamos DNR koncentracijos ir mėgintuvėliai su DNR neribotam laikui dedami į -20 °C temperatūrą.

2.4.2. DNR koncentracijos matavimas spektrofotometru

Tolimesniems tyrimams su DNR ir tikro laiko polimerazės grandininėi reakcijai (TL-PGR), reikia pamatuoti išskirtos DNR koncentraciją. Tiksliai pamatuota DNR koncentracija ir jos grynumas yra svarbūs veiksniai, nulemiantys sėkmingų rezultatų gavimą. Koncentracija pamatuojama spektrofotometru „Cary 60 UV – Vis“ (*Agilent Technologies*, JAV). DNR, RNR, oligonukleotidų ir mononukleotidų kiekis nustatomas vandeniniuose tirpaluose. Vietoj gryno vandens dažnai naudojami buferiniai tirpalai. DNR kiekis nustatomas matuojant tirpalo optinį tankį tam tikrame ultravioletinių (UV) bangų ilgyje. Esant 260 nm bangos ilgiui, ties kuriuo DNR sugeria šviesą, yra nustatoma DNR koncentracija. DNR grynumas yra įvertinamas prie 260 nm ir 280 nm bangų ilgių. 260 nm ilgio UV šviesos bangas absorbuoja nukleino rūgštys (DNR ir RNR), o 280 nm – baltymai. Švarių DNR tirpalų optinių tankių santykis turi būti apie 1,8. Jeigu optinis tankis yra didesnis nei 1,8, tai DNR tirpale yra baltymų priemaišų, o jei mažesnis nei 1,8 – RNR priemaišų. Nukrypimai nuo šių rodiklių gali paveikti tolimesnių tyrimų rezultatus. Dėl šios priežasties reikalinga kuo grynesnė ir švaresnė DNR.

2.4.3. Darbinių DNR tirpalų paruošimas

Norint užtikrinti tyrimų tikslumą, paruošiami vienodos koncentracijos darbiniai DNR tirpalai. Tirpalai paruošiami naudojantis (1) formule:

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2; \quad (1)$$

C_1 – pradinė DNR koncentracija;

V_1 – pradinis DNR tūris;

C_2 – galutinė DNR koncentracija;

V_2 – galutinis DNR tūris.

Norint gauti 100 µl (V_2) DNR tirpalo tūrį, o galutinė DNR koncentracija būtų lygi 20 µg/ml (C_2). Sužinome, kiek reikia paimti DNR, išvedant (2) formulę:

$$V_1 = \frac{C_2 \times V_2}{C_1} = \frac{20 \mu\frac{g}{ml} \times 100 \mu\frac{g}{ml}}{x \mu\frac{g}{ml}}. \quad (2)$$

Kai sužinomas reikalingas DNR kiekis, apskaičiuojamas eliucijos buferio kiekis (3):

$$V_{(eliucijos\ buferio)} = 100 \mu l - x_{(apskaičiuotas\ DNR\ kiekis)}. \quad (3)$$

2.4.4. Vieno nukleotido polimorfizmų nustatymas tikro laiko polimerazės grandinės reakcijos metodu

TEP1 (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073) genų polimorfizmų tyrimai buvo atlikti tikro laiko polimerazės grandinės reakcijos (TL-PGR) metodu.

TL-PGR etapai

I etapas – DNR denatūracija. 94–95 °C temperatūroje yra vykdomas vandenilinių jungčių nutraukimas tarp azotinių bazių, dėl to DNR grandinės yra atskiriamos viena nuo kitos. Pirmojo etapo trukmė 15 s.

II etapas – Pradmenų hibridizacija. 40–60 °C pradmenys, dėl vandenilinių jungčių, jungiasi prie komplementarių dauginamos DNR atkarpų. Šio etapo trukmė – 1 min.

III etapas – Elongacija. 72 °C temperatūroje reakciją katalizuoja fermentas Taq polimerazė, kuri sintetina komplementarią tiriamųjų DNR grandinę. Taq polimerazė prijungia PGR mišinyje esančius mononukleotidus.

Visų trijų etapų cikliškas kartojimas lemia eksponentišką DNR kiekio dvigubėjimą.

TL-PGR principas

490 tiriamųjų mėginiai buvo genotipuoti TL-PGR gausintuvu „StepOne Plus“ (*Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific*, Singapūras). Naudoti *Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific* (JAV) įmonės kurti genotipavimui skirti pradmenys ir molekuliniai fluorescenciniai žymenys. TL-PGR mišinio sudėtis pateikiama 3 lentelėje. Kiekvienai reakcijai buvo naudojama 1,5 µl išskirtos genomines tiriamųjų DNR ir 8,5 µl PGR reakcijos mišinio. PGR reakcijos sąlygos pateikiamos 4 lentelėje.

3 lentelė. TL-PGR mišinio sudėtis

Reagentai	1 pvz., µl	96 pvz., µl
TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (<i>Applied Biosystems</i> , Lietuva)	5 µl	480 µl
<i>Applied Biosystems</i> genotipavimo rinkinys C__1772362_20 C__8921332_10 C__407063_10 C__58097851_10	0,25 µl	24 µl
Sterilus H ₂ O (<i>Thermo Fisher Scientific</i> , Lietuva)	3,25 µl	312 µl
Iš viso (PGR mišinio)	8,5 µl	816 µl
DNR	1,5 µl	
Iš viso	10 µl	

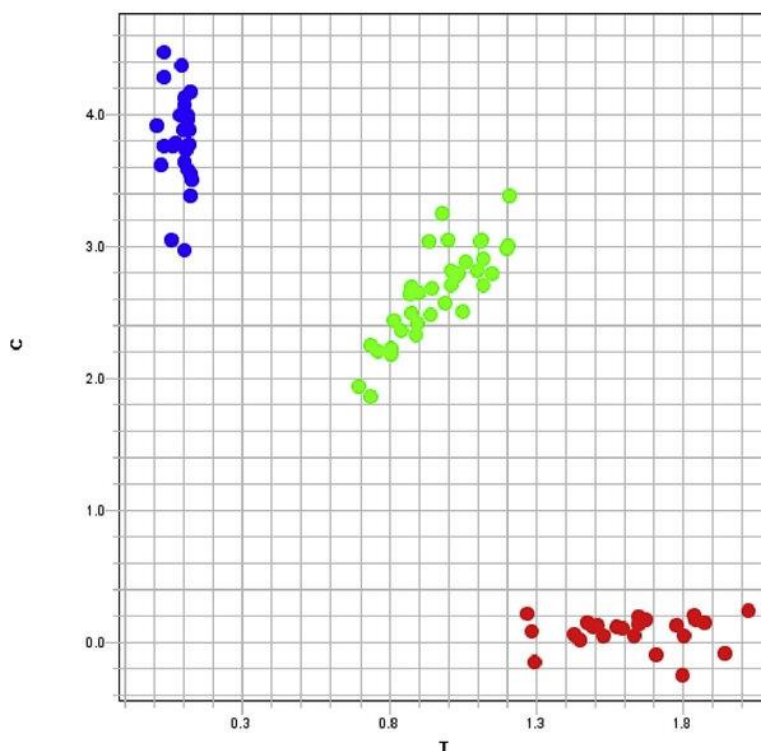
4 lentelė. Optimalios TL-PGR programos genotipavimo sąlygos

Polimorfizmas	RT-PGR sąlygų protokolai
<i>TEP1</i> rs1760904	95 °C 10 min

<i>TEP1</i> rs1713418	45 ciklai:
<i>TERC</i> rs12696304	92 °C 15 s
<i>TERC</i> rs35073794	60 °C 60 s

TL-PGR metodo eiga:

1. Paruoštas TL–PGR mišinys supilstomas po 8,5 µl į visus 96 plokštelės šulinėlius. Į 95 šulinėlius pilama po 1,5 µl tiriamųjų DNR. Į 96-ą šulinėlį, kaip neigiama kontrolė yra pilamas vanduo be nukleazių.
2. Plokštelė yra užklijuojama tam pritaikyta optine plėvele ir centrifuguojama. Nucentrifugavus plokštelė dedama į TL–PGR termociklerį ir nustatoma genotipavimo programa tiriamiems polimorfizms nustatyti.
3. Gauti genotipavimo rezultatai pateikiami 8 paveikslėlyje. Programa nustato asmenų genotipus pagal skirtingus detektorių fluorescencijos intensyvumo santykius. Programa analizuodama kiekvieną plokštelės šulinėlį, visus mėginius pavaizduoja atskirais taškais alelių atsiskyrimo grafike. X ašyje VIC fluorescenciniais dažais pažymėtas molekulinis žymuo, o Y ašyje FAM fluorescenciniais dažais pažymėtas molekulinis žymuo. Žalios spalvos taškais žymimi heterozigotiniai genotipai. Gauti genotipavimo rezultatai naudojami atliekant statistinius skaičiavimus.



8 pav. Genotipavimo programos rezultatai

Įvairių spalvų taškai reiškia skirtingus genotipus: mėlynos ir raudonos spalvos taškai – homozigotai, žalios spalvos taškai – heterozigotai, juodos spalvos kvadratas – neigiama kontrolė.

2.4.5. Kraujo biocheminių analizių nustatymas

Kraujo biocheminių analizių rezultatai, baigiamajam magistro darbo tyrimui, gauti iš LSMUL Kauno Klinikų, Hematologijos ir bendrosios citologijos laboratorijos ir Klinikinės chemijos ir genetikos laboratorijos atlikus 2015-2016 m. projektą pavadinimu „Analysis of biomarkers, discovered by

research using *S. pombe*, in human blood“. Projekto metu buvo bendradarbiaujama su Okinawa Institutu, o šio projekto vadovė Rasa Liutkevičienė.

Kraujo biocheminės analizės, kaip (cholesterolis (DTL, MTL, bendras), gliukozė ir trigliceridai (TG) nustatyti atlikus kraujo biocheminį tyrimą. Eritrocitų (RBC), leukocitų (WBC) ir trombocitų (PLT) duomenys gauti atlikus veninio kraujo tyrimą automatizuotu būdu, tėkmės citometrijos metodu (angl. *Flow cytometry*). Gavus duomenis ir susisteminus visus pacientų rezultatus, atlikta statistinė palyginamoji analizė.

2.4.6. Statistinė analizė

Baigiamojo magistro darbo tyrimo rezultatai buvo apskaičiuoti naudojant statistinę kompiuterinę programą *IBM SPSS Statistics 29.0.2.0*. Gauti duomenys pateikiami realiaisiais skaičiais (procentais), mediana ir tarpkvartilinio pločio (IQR) vertėmis. Dviejų nepriklausomų grupių skirtumams nustatyti naudotas Mano-Vitnio U (angl. *Mann-Whitney U-test*) analizės metodas, kai duomenys nebuvo normaliai pasiskirstę, o esant normaliam duomenų pasiskirstymui buvo naudotas Stjudento T testas (angl. *Student's t-test*). Daugiau nei dviejų grupių palyginimui naudojome neparametrinį Kruskal-Valio (angl. *Kruskal-Wallis*) testą. Nagrinėjamų genų polimorfizmų pasiskirstymai kontrolinėje grupėje buvo vertinami remiantis Hardžio-Veinbergo (angl. *Hardy-Weinberg*) pusiausvyros dėsniu [116].

TEP1 (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073794) genotipų pasiskirstymo, alelių dažnių bei statistinio patikimumo parametrus apskaičiuoti taikytas Pirsono (angl. *Pearson*) Chi kvadrato (χ^2) testas. Atlikus dvinarę logistinę regresiją, įvertintas galimybių santykis (GS) AGDD pasireikšti, atsižvelgiant į genetinius paveldėjimo modelius sudarytus pagal genotipų derinius. Genetiniai modeliai (kodominantinis: heterozigotai vs. laukinio tipo homozigotai ir homozigotai vs. laukinio tipo homozigotai; dominantinis: homozigotai su retesniu aleliu ir heterozigotai vs. laukinio tipo homozigotai; recesyvinis: homozigotai su retesniu aleliu vs. laukinio tipo homozigotai ir heterozigotai; viršdominantinis: heterozigotai vs. laukinio tipo homozigotai ir homozigotai su retesniu aleliu; adityvinis modelis buvo naudojamas nustatyti kiekvieno retesnio alelio įtaką AGDD išsivystymui). Tokia analizė atlikta atskiroms AGDD grupėms, nurodant GS su 95 proc. patikimumo intervalu (PI). Atrofinei AGDD logistinė regresija atlikta koreguojant amžių, kadangi atrofines AGDD grupės tiriamieji buvo statistiškai reikšmingai senesni nei kontrolinės grupės. Tinkamiausias paveldėjimo modelis nustatomas pagal Akaike informacinį kriterijų (AIK), kurio mažiausia vertė parodo tinkamiausią paveldėjimo modelį. Statistiškai reikšmingi skirtumai ir sąsajos buvo nustatomi tuomet, kai p reikšmė $< 0,05$.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

Atliktame atvejo ir kontrolės tyrime dalyvavo 490 asmenų, kurie buvo suskirstyti į keturias grupes: pradinę AGDD (n=120), eksudacinę AGDD (n=120), atrofinę AGDD (n=50) sergančių asmenų grupes ir kontrolinę grupę (n=200). Suformavus tiriamųjų grupes atliktas *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073794) VNP genotipavimas. Sergančiųjų pradinę AGDD grupę sudaryta iš 120 asmenų: 62 vyrų (51,7 proc.) ir 58 moterų (48,3 proc.). Sergančiųjų amžiaus vidurkis 71,24 metai. Sergančiųjų eksudacine AGDD grupę sudaryta iš 120 asmenų: 68 vyrų (56,7 proc.) ir 52 moterų (43,3 proc.). Sergančiųjų amžiaus mediana 73 metai. Sergančiųjų atrofinę AGDD grupę sudaryta iš 50 asmenų: 22 vyrų (44 proc.) ir 28 moterų (56 proc.). Sergančiųjų amžiaus vidurkis 77,74 metai. Kontrolinė grupę sudaryta iš 200 oftalmologiskai sveikų asmenų: 100 vyrų (50 proc.) ir 100 moterų (50 proc.). Kontrolinės grupės amžiaus mediana 71 metai.

Tiriamųjų grupės pagal lytį statistiškai reikšmingai nesiskyrė (pradinę AGDD vs. kontrolinė grupė $p=0,733$, eksudacinę AGDD vs. kontrolinė grupė $p=0,248$ ir atrofinę AGDD vs. kontrolinė grupė $p=0,448$). Lyginant grupes pagal amžių, pradinę ir eksudacinę vs. kontrolinė grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė (visos $p > 0,05$), tačiau nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp atrofinės AGDD grupės vs. kontrolinės grupės ($p < 0,001$). Dėl šios priežasties tolimesnė analizė atrofinės AGDD modifikuota pagal amžių. Demografiniai duomenys pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Demografiniai duomenys

Charakteristika	Grupė				p reikšmė
	Pradinė AGDD (n=120)	Eksudacinė AGDD (n=120)	Atrofinė AGDD (n=50)	Kontrolinė grupė (n=200)	
Vyrai, n (proc.)	62 (51,7)	68 (56,7)	22 (44)	100 (50)	0,773*
Moterys, n (proc.)	58 (48,3)	52 (43,3)	28 (56)	100 (50)	0,248** 0,448***
Amžiaus mediana (IQR)	-	73 (10)	-	71 (4)	0,088**
Amžiaus vidurkis (SD)	71,24 (8,519)	-	77,74 (8,905)	71,33 (5,226)	0,914* < 0,001***

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; IQR – interkvartilinis plotis; SD – standartinis nuokrypis; p* – pradinę AGDD lyginant su kontroline grupe; p** – eksudacinę AGDD lyginant su kontroline grupe; p*** – atrofinę AGDD lyginant su kontroline grupe; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Įvertinus visų, baigiamajame magistro darbe tirtų polimorfizmų genotipų pasiskirstymą pagal Hardžio-Veinbergo pusiausvyros dėsnį (HWE), rezultatai parodė, kad genotipų pasiskirstymai atitiko Hardžio-Veinbergo dėsnį (visos $p > 0,05$) (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Hardžio-Veinbergo pusiausvyros analizė

Genas, VNP	Alelių dažnis		Genotipo pasiskirstymas	p reikšmė
<i>TEP1</i> rs1760904	A (0,5)	G (0,5)	47/106/47	0,396
<i>TEP1</i> rs1713418	G (0,4)	A (0,6)	34/92/74	0,555
<i>TERC</i> rs12696304	G (0,262)	C (0,738)	12/81/107	0,515

TERC rs35073794	A (0,112)	G (0,888)	0/45/155	0,073
-----------------	-----------	-----------	----------	-------

3.1. *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 genotipų ir alelių pasiskirstymas bei polimorfizmų sąsajos su pradinės ir vėlyvosios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimu

Pirmasis baigiamojo magistro darbo uždavinys – nustatyti *TEP1* geno vieno nukleotido polimorfizmą (rs1760904 ir rs1713418) genotipų pasiskirstymą tiriamiesiems ir įvertinti jų sąsajas su pradinės ir vėlyvosios AGDD pasireiškimu.

Atlikus *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 genotipų ir alelių pasiskirstymo analizę, nustatyta, kad *TEP1* rs1760904 A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis eksudacine AGDD sergančių asmenų grupėje, lyginant su kontroline grupe (41,7 proc. vs. 50 proc., $p=0,040$). Atlikus *TEP1* rs1713418 genotipų ir alelių analizę, nustatyta, kad GG genotipas yra statistiškai reikšmingai retesnis pradinę AGDD sergančių asmenų grupėje, lyginant su kontroline grupe (5,8 proc. vs. 17,0 proc., $p=0,013$). Taip pat *TEP1* rs1713418 G alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis pradinę AGDD sergančių asmenų grupėje, lyginant su kontroline grupe (30,4 proc. vs. 40 proc., $p=0,014$). *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 polimorfizmų genotipų ir alelių pasiskirstymas tarp atrofinės AGDD ir kontrolinės grupių, statistiškai reikšmingai nesiskyrė (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 genotipų ir alelių pasiskirstymas pacientų, sergančių pradinę, eksudacine ir atrofinę AGDD bei sveikų asmenų grupėse

VNP	Genotipas/ alelis	Pradinė AGDD (n=120) (proc.)	Eksudacinė AGDD (n=120) (proc.)	Atrofinė AGDD (n=50) (proc.)	Kontrolinė grupė, (n=200) (proc.)	p reikšmė
<i>TEP1</i> (rs1760904)	GG	28 (23,3)	38 (31,7)	8 (16)	47 (23,5)	0,840* 0,103** 0,519***
	GA	67 (55,8)	64 (53,3)	29 (58)	106 (53)	
	AA	25 (20,8)	18 (15)	13 (26)	47 (23,5)	
	Iš viso:	120 (100)	120 (100)	50 (100)	200 (100)	
	Alelis:					0,759*
	G	123 (51,3)	140 (58,3)	45 (45)	200 (50)	0,040**
<i>TEP1</i> (rs1713418)	A	117 (48,7)	100 (41,7)	55 (55)	200 (50)	0,370***
	AA	54 (45)	36 (30)	16 (32)	74 (37)	0,013* 0,220** 0,256***
	AG	59 (49,2)	55 (45,8)	29 (58)	92 (46)	
	GG	7 (5,8)	29 (24,2)	5 (10)	34 (17)	
	Iš viso:	120 (100)	120 (100)	50 (100)	200 (100)	
	Alelis:					0,014*
	A	167 (69,6)	127 (52,9)	61 (61)	240 (60)	0,079**
	G	73 (30,4)	113 (47,1)	39 (39)	160 (40)	0,855***

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; p* – pradinę AGDD lyginant su kontroline grupe; p** – eksudacinę AGDD lyginant su kontroline grupe; p*** – atrofinę AGDD lyginant su kontroline grupe; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus dvinarę logistinę regresiją nustatėme, kad *TEP1* geno rs1760904 vieno nukleotido polimorfizmo AA genotipas, lyginant su GG genotipu 2,1 karto mažina eksudacinės AGDD pasireišimo galimybę ($GS=0,474$; 95 proc. PI: 0,237-0,946; $p=0,034$). Taip pat šio polimorfizmo A alelis 1,4 karto mažina eksudacinės AGDD pasireišimo galimybę ($GS=0,695$; 95 proc. PI: 0,496-0,975; $p=0,034$). Atlikus *TEP1* rs1760904 geno polimorfizmo dvinarę logistinę regresiją, pacientams, sergantiems pradinę ir atrofinę AGDD, statistiškai reikšmingi skirtumai nenustatyti (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. *TEP1* (rs1760904) dvinarės logistinės regresijos analizė sergančiųjų pradinę, eksudacine ir atrofinę

AGDD ir kontrolinėje grupėse

TEP1 (rs1760904)				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	1,061 (0,607-1,856)	0,836	427,049
	AA vs. GG	0,893 (0,455-1,752)	0,742	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	1,009 (0,591-1,723)	0,973	425,399
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	0,857 (0,495-1,493)	0,580	425,092
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	1,121 (0,711-1,767)	0,623	425,158
Adityvinis	A	0,947 (0,678-1,323)	0,749	425,298
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	0,747 (0,440-1,267)	0,279	422,769
	AA vs. GG	0,474 (0,237-0,946)	0,034	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,663 (0,400-1,098)	0,110	422,870
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	0,574 (0,316-1,045)	0,069	421,939
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	1,013 (0,644-1,595)	0,954	425,397
Adityvinis	A	0,695 (0,496-0,975)	0,034	420,888
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	1,478 (0,585-3,735)	0,408	215,728
	AA vs. GG	1,252 (0,430-3,643)	0,680	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	1,406 (0,575-3,438)	0,455	213,886
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	0,934 (0,421-2,071)	0,866	214,440
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	1,303 (0,653-2,597)	0,453	213,899
Adityvinis	A	1,093 (0,657-1,819)	0,732	214,351

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Analizuojant *TEP1* geno rs1713418 polimorfizmo dvinarės logistinės regresijos rezultatus, nustatėme, kad *TEP1* rs1713418 mažina pradinės AGDD pasireiškimo galimybę pagal kodominantinį, recesyvinį bei adityvinį modelius (3,5 karto (GS=0,282; 95 proc. PI: 0,116-0,684; $p=0,005$), 3,3 karto (GS=0,302; 95 proc. PI: 0,130-0,706; $p=0,006$), 1,5 karto (GS=0,648; 95 proc. PI: 0,457-0,917; $p=0,014$), atitinkamai). Atlikus šio polimorfizmo dvinarę logistinę regresiją tarp eksudacine ir atrofinė AGDD sergančių pacientų ir kontrolinės grupės, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatėme (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. *TEP1* (rs1713418) dvinarės logistinės regresijos analizė sergančiųjų pradine, eksudacine ir atrofinė AGDD ir kontrolinėje grupėse

TEP1 (rs1713418)				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. AA	0,879 (0,544-1,420)	0,598	417,845
	GG vs. AA	0,282 (0,116-0,684)	0,005	
Dominantinis	AG+GG vs. AA	0,718 (0,453-1,137)	0,158	423,409
Recesyvinis	GG vs. AA+AG	0,302 (0,130-0,706)	0,006	416,124
Viršdominantinis	AG vs. AA+GG	1,135 (0,722-1,786)	0,583	425,099
Adityvinis	G	0,648 (0,457-0,917)	0,014	419,232

Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. AA	1,229 (0,731-2,067)	0,437	424,401
	GG vs. AA	1,753 (0,929-3,311)	0,083	
Dominantinis	AG+GG vs. AA	1,370 (0,844-2,225)	0,203	423,756
Recesyvinis	GG vs. AA+AG	1,556 (0,891-2,717)	0,120	423,008
Viršdominantinis	AG vs. AA+GG	0,993 (0,631-1,564)	0,977	425,400
Adityvinis	G	1,314 (0,959-1,801)	0,090	422,502
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. AA	1,597 (0,755-3,380)	0,221	213,241
	GG vs. AA	0,653 (0,194-2,199)	0,492	
Dominantinis	AG+GG vs. AA	1,344 (0,652-2,771)	0,423	213,816
Recesyvinis	GG vs. AA+AG	0,494 (0,161-1,515)	0,218	212,774
Viršdominantinis	AG vs. AA+GG	1,783 (0,892-3,563)	0,101	211,735
Adityvinis	G	0,981 (0,594-1,619)	0,939	214,463

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Tęsiant tyrimo analizę, buvo įvertintos vieno nukleotido polimorfizmų (*TEP1* rs1760904 ir rs1713418) sąsajos su pradinės, eksudacinės ir atrofinės AGDD pasireiškimu atsižvelgiant į tiriamųjų asmenų lytį.

Išanalizavus *TEP1* rs1760904 genotipų (GG, GA ir AA) pasiskirstymą atsižvelgiant į lytį, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp eksudacine AGDD sergančių ir kontrolinės grupės moterų: 36,5 proc., 59,6 proc. ir 3,8 proc. vs. 26 proc., 51 proc. ir 23 proc., atitinkamai ($p=0,009$). Taip pat šio polimorfizmo A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis eksudacine AGDD sergančių moterų grupėje, lyginant su kontroline grupe (33 proc. vs. 48,5 proc., $p=0,013$). Atlikus *TEP1* rs1713418 genotipų ir alelių analizę moterims, nustatyta, kad GG genotipas yra statistiškai reikšmingai retesnis pradinė AGDD sergančių moterų grupėje, lyginant su kontroline grupe (1,7 proc. vs. 19 proc., $p=0,007$). Taip pat *TEP1* rs1713418 G alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis pradinė AGDD sergančių moterų grupėje, lyginant su kontroline grupe (29,3 proc. vs. 41,5 proc., $p=0,030$). *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 polimorfizmų genotipų ir alelių pasiskirstymas tarp atrofinė AGDD sergančių ir kontrolinės grupės moterų, statistiškai reikšmingai nesiskyrė (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 genotipų ir alelių pasiskirstymas pacienčių, sergančių pradinė, eksudacine ir atrofinė AGDD bei sveikų moterų grupėse

Moterys						
VNP	Genotipas/alelis	Pradinė AGDD (n=58) (proc.)	Eksudacinė AGDD (n=52) (proc.)	Atrofinė AGDD (n=28) (proc.)	Kontrolinė grupė, (n=100) (proc.)	p reikšmė
<i>TEP1</i> (rs1760904)	GG	15 (25,9)	19 (36,5)	4 (14,3)	26 (26)	0,819* 0,009** 0,423***
	GA	32 (55,2)	31 (59,6)	16 (57,1)	51 (51)	
	AA	11 (19)	2 (3,8)	8 (28,6)	23 (23)	
	Iš viso:	58 (100)	52 (100)	28 (100)	100 (100)	
	Alelis:					0,738*
<i>TEP1</i> (rs1713418)	G	62 (53,4)	69 (66,3)	24 (42,9)	103 (51,5)	0,013** 0,252***
	A	54 (46,6)	35 (33,7)	32 (57,1)	97 (48,5)	
	Iš viso:	116 (100)	104 (100)	56 (100)	200 (100)	
<i>TEP1</i> (rs1713418)	AA	25 (43,1)	13 (25)	10 (35,7)	36 (36)	0,007* 0,358**
	AG	32 (55,2)	26 (50)	14 (50)	45 (45)	

GG	1 (1,7)	13 (25)	4 (14,3)	19 (19)	0,823***
Iš viso:	58 (100)	52 (100)	28 (100)	100 (100)	
Alelis:					0,030*
A	82 (70,7)	52 (50)	34 (60,7)	117 (58,5)	0,157**
G	34 (29,3)	52 (50)	22 (39,3)	83 (41,5)	0,765***

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; p* – pradinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p** – eksudacinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p*** – atrofinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus dvinarę logistinę regresiją moterims nustatėme, kad *TEP1* geno rs1760904 AA genotipas, lyginant su GG genotipu 8,4 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę moterims (GS=0,119; 95 proc. PI: 0,025-0,567; $p=0,008$). Taip pat, šio polimorfizmo AA genotipas, lyginant su GG+AG genotipais, pagal recesyvinį modelį, 7,5 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę moterims (GS=0,134; 95 proc. PI: 0,030-0,593; $p=0,008$). Pagal adityvinį modelį, A alelis 2 kartus mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (GS=0,495; 95 proc. PI: 0,289-0,848; $p=0,010$). Atlikus *TEP1* geno rs1760904 polimorfizmo dvinarę logistinę regresiją, moterims, sergančioms pradine ir atrofine AGDD, statistiškai reikšmingi skirtumai nenustatyti (žr. 11 lentelę).

11 lentelė. *TEP1* (rs1760904) dvinarės logistinės regresijos analizė sergančiųjų moterų pradine, eksudacine ir atrofine AGDD ir kontrolinėje grupėje

<i>TEP1</i> (rs1760904)				
Moterys				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	1,088 (0,502-2,359)	0,832	211,331
	AA vs. GG	0,829 (0,318-2,163)	0,702	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	1,007 (0,481-2,107)	0,985	209,734
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	0,784 (0,350-1,752)	0,553	209,376
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	1,183 (0,618-2,263)	0,613	209,478
Adityvinis	A	0,921 (0,575-1,475)	0,731	209,617
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	0,832 (0,396-1,745)	0,626	187,977
	AA vs. GG	0,119 (0,025-0,567)	0,008	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,10 (0,297-1,254)	0,179	195,504
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	0,134 (0,030-0,593)	0,008	186,214
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	1,418 (0,720-2,796)	0,313	196,270
Adityvinis	A	0,495 (0,289-0,848)	0,010	190,314
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	2,146 (0,588-7,837)	0,248	116,727
	AA vs. GG	2,266 (0,535-9,589)	0,267	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	2,184 (0,628-7,594)	0,219	114,736
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	1,291 (0,458-3,645)	0,629	116,173
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	1,343 (0,532-3,391)	0,533	116,010
Adityvinis	A	1,441 (0,732-2,836)	0,291	115,269

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Analizuojant *TEP1* geno rs1713418 polimorfizmo dvinarės logistinės regresijos rezultatus, nustatėme, kad *TEP1* rs1713418 mažina pradinės AGDD pasireiškimo galimybę moterims pagal kodominantinį, recesyvinį bei adityvinį modelius (13,2 karto (GS=0,076; 95 proc. PI: 0,010-0,603; p=0,015), 13,3 karto (GS=0,075; 95 proc. PI: 0,010-0,575; p=0,013), 1,8 karto (GS=0,565; 95 proc. PI: 0,339-0,942; p=0,029), atitinkamai). Atlikus šio polimorfizmo dvinarę logistinę regresiją tarp eksudacinę ir atrofine AGDD sergančių ir kontrolinės grupės moterų, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatėme (žr. 12 lentelę).

12 lentelė. *TEP1* (rs1713418) dvinarės logistinės regresijos analizė sergančiųjų moterų pradinę, eksudacinę ir atrofine AGDD ir kontrolinėje grupėse

<i>TEP1</i> (rs1713418)				
Moterys				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. AA	1,024 (0,517-2,026)	0,946	199,049
	GG vs. AA	0,076 (0,010-0,603)	0,015	
Dominantinis	AG+GG vs. AA	0,743 (0,383-1,438)	0,377	208,957
Recesyvinis	GG vs. AA+AG	0,075 (0,010-0,575)	0,013	197,054
Viršdominantinis	AG vs. AA+GG	1,504 (0,785-2,883)	0,219	208,212
Adityvinis	G	0,565 (0,339-0,942)	0,029	204,717
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. AA	1,600 (0,721-3,550)	0,248	197,206
	GG vs. AA	1,895 (0,734-4,892)	0,187	
Dominantinis	AG+GG vs. AA	1,687 (0,798-3,568)	0,171	195,356
Recesyvinis	GG vs. AA+AG	1,421 (0,637-3,170)	0,391	196,569
Viršdominantinis	AG vs. AA+GG	1,222 (0,625-2,392)	0,558	196,953
Adityvinis	G	1,388 (0,869-2,216)	0,170	195,396
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. AA	1,143 (0,418-3,126)	0,794	117,670
	GG vs. AA	0,634 (0,150-2,669)	0,534	
Dominantinis	AG+GG vs. AA	0,987 (0,381-2,558)	0,978	116,402
Recesyvinis	GG vs. AA+AG	0,588 (0,157-2,198)	0,430	115,739
Viršdominantinis	AG vs. AA+GG	1,311 (0,522-3,295)	0,564	116,070
Adityvinis	G	0,863 (0,449-1,658)	0,658	116,205

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus, *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 polimorfizmų, genotipų ir alelių analizę tarp pradinę, eksudacinę ir atrofine AGDD sergančių ir kontrolinės grupės vyrų, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatėme (žr. 13 lentelę).

13 lentelė. *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 genotipų ir alelių pasiskirstymas pacientų, sergančių pradinę, eksudacinę ir atrofine AGDD bei sveikų vyrų grupėse

Vyrai						
VNP	Genotipas/ alelis	Pradinė AGDD (n=62)	Eksudacinė AGDD (n=68)	Atrofinė AGDD (n=22)	Kontrolinė grupė, (n=100)	p reikšmė

		(proc.)	(proc.)	(proc.)	(proc.)	
<i>TEP1</i> (rs1760904)	GG	13 (21)	19 (27,9)	4 (18,2)	21 (21)	0,977* 0,564** 0,934***
	GA	35 (56,5)	33 (48,5)	13 (59,1)	55 (55)	
	AA	14 (22,6)	16 (23,5)	5 (22,7)	24 (24)	
	Iš viso:	62 (100)	68 (100)	22 (100)	100 (100)	
	Alelis:					0,903* 0,504** 0,926***
	G	61 (49,2)	71 (52,2)	21 (47,7)	97 (48,5)	
<i>TEP1</i> (rs1713418)	A	63(50,8)	65 (47,8)	23 (52,3)	103 (51,5)	
	AA	29 (46,8)	23 (33,8)	6 (27,3)	38 (38)	0,439* 0,375** 0,160***
	AG	27 (43,5)	29 (42,6)	15 (68,2)	47 (47)	
	GG	6 (9,7)	16 (23,5)	1 (4,5)	15 (15)	
	Iš viso:	62 (100)	68 (100)	22 (100)	100 (100)	
	Alelis:					0,198* 0,245** 0,986***
	A	85 (69,6)	75 (55,1)	27 (61,4)	123 (61,5)	
	G	39 (30,4)	61 (44,9)	17 (38,6)	77 (38,5)	

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; p* – pradinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p** – eksudacinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p*** – atrofine AGDD lyginant su kontroline grupe; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Šių polimorfizmų dvinarė logistinė regresija, tarp pradinė, eksudacinė ir atrofine AGDD sergančių ir kontrolinės grupės vyrų, taip pat statistiškai reikšmingų skirtumų neatskleidė (žr. 14 ir 15 lenteles).

14 lentelė. *TEP1* (rs1760904) dvinarės logistinės regresijos analizė sergančių vyrų pradinė, eksudacinė ir atrofine AGDD ir kontrolinėje grupėse

<i>TEP1</i> (rs1760904)				
Vyrai				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	1,028 (0,457-2,314)	0,947	219,535
	AA vs. GG	0,942 (0,362-3,450)	0,903	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	1,002 (0,460-2,182)	0,996	217,582
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	0,924 (0,436-1,959)	0,836	217,539
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	1,061 (0,560-2,008)	0,857	217,550
Adityvinis	A	0,969 (0,602-1,559)	0,898	217,566
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	0,663 (0,311-1,412)	0,287	229,628
	AA vs. GG	0,737 (0,304-1,787)	0,499	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,686 (0,335-1,402)	0,301	227,700
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	0,974 (0,472-2,010)	0,944	228,760
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	0,771 (0,416-1,431)	0,410	228,085
Adityvinis	A	0,856 (0,547-1,339)	0,495	228,297
Atrofine AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	0,828 (0,226-3,038)	0,776	98,409
	AA vs. GG	0,463 (0,086-2,496)	0,370	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,717 (0,203-2,536)	0,606	97,109
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	0,535 (0,136-2,099)	0,370	96,489
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	1,223 (0,425-3,520)	0,709	97,226

Adityvinis	A	0,689 (0,306-1,549)	0,367	96,542
------------	---	---------------------	-------	--------

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

15 lentelė. *TEP1* (rs1713418) dvinarės logistinės regresijos analizė sergančių vyrų pradine, eksudacine ir atrofine AGDD ir kontrolinėje grupėse

<i>TEP1</i> (rs1713418)				
Vyrai				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. AA	0,753 (0,383-1,481)	0,411	217,909
	GG vs. AA	0,524 (0,181-1,517)	0,234	
Dominantinis	AG+GG vs. AA	0,697 (0,367-1,325)	0,271	216,372
Recesyvinis	GG vs. AA+AG	0,607 (0,222-1,659)	0,331	216,588
Viršdominantinis	AG vs. AA+GG	0,870 (0,460-1,645)	0,668	217,399
Adityvinis	G	0,733 (0,455-1,180)	0,202	215,921
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. AA	1,019 (0,509-2,042)	0,957	228,835
	GG vs. AA	1,762 (0,735-4,224)	0,204	
Dominantinis	AG+GG vs. AA	1,199 (0,629-2,285)	0,581	228,458
Recesyvinis	GG vs. AA+AG	1,744 (0,796-3,820)	0,165	226,838
Viršdominantinis	AG vs. AA+GG	0,839 (0,451-1,560)	0,578	228,455
Adityvinis	G	1,280 (0,832-1,968)	0,262	227,498
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. AA	2,348 (0,718-7,677)	0,158	96,614
	GG vs. AA	0,794 (0,081-7,766)	0,843	
Dominantinis	AG+GG vs. AA	2,038 (0,630-6,592)	0,234	95,850
Recesyvinis	GG vs. AA+AG	0,462 (0,055-3,844)	0,475	96,753
Viršdominantinis	AG vs. AA+GG	2,463 (0,819-7,401)	0,108	94,657
Adityvinis	G	1,247 (0,563-2,762)	0,586	97,071

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

3.2. *TERC* rs12696304 ir rs35073794 genotipų ir alelių pasiskirstymas bei polimorfizmų sąsajos su pradine ir vėlyvosios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimu

Antrasis baigiamojo magistro darbo uždavinys – nustatyti *TERC* geno vieno nukleotido polimorfizmų (rs12696304 ir rs35073794) genotipų pasiskirstymą tiriamiesiems ir įvertinti jų sąsajas su pradine ir vėlyvosios AGDD pasireiškimu.

Atlikus *TERC* rs12696304 ir rs35073794 genotipų ir alelių analizę, nebuvo nustatytas *TERC* rs35073794 AA genotipas, o GG genotipas yra statistiškai reikšmingai dažnesnis pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių asmenų grupėje, lyginant su kontroline grupe (94,2 proc., 97,5 proc., 96 proc. vs. 77,5 proc., $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p=0,003$, atitinkamai). Taip pat šio polimorfizmo A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių asmenų grupėje, lyginant su kontroline grupe (2,9 proc., 1,2 proc., 2 proc. vs. 11,2 proc., $p < 0,001$, $p < 0,001$ ir $p < 0,001$).

$p=0,004$, atitinkamai). *TERC* rs12696304 genotipų ir alelių pasiskirstymas tarp sergančių pradine, eksudacine ir atrofine AGDD grupės asmenų, statistiškai reikšmingai nesiskyrė (žr. 16 lentelę).

16 lentelė. *TERC* rs12696304 ir rs35073794 genotipų ir alelių pasiskirstymas pacientų, sergančių pradine, eksudacine ir atrofine AGDD bei sveikų asmenų grupėse

VNP	Genotipas/ alelis	Pradinė AGDD (n=120) (proc.)	Eksudacinė AGDD (n=120) (proc.)	Atrofinė AGDD (n=50) (proc.)	Kontrolinė grupė, (n=200) (proc.)	p reikšmė
<i>TERC</i> (rs12696304)	CC	57 (47,5)	60 (50)	24 (48)	107 (53,5)	0,333*
	CG	51 (42,5)	53 (44,2)	22 (44)	81 (40,5)	0,810**
	GG	12 (10)	7 (5,8)	4 (8)	12 (6)	0,741***
	Iš viso:	120 (100)	120 (100)	50 (100)	200 (100)	
	Alelis:					0,173*
	C	165 (68,8)	173 (72,1)	70 (70)	295 (73,8)	0,645**
<i>TERC</i> (rs35073794)	G	75 (31,2)	67 (27,9)	30 (30)	105 (26,2)	0,449***
	GG	113 (94,2)	117 (97,5)	48 (96)	155 (77,5)	< 0,001*
	GA	7 (5,8)	3 (2,5)	2 (4)	45 (22,5)	< 0,001**
	AA	-	-	-	-	0,003***
	Iš viso:	120 (100)	120 (100)	50 (100)	200 (100)	
	Alelis:					< 0,001*
	G	233 (97,1)	237 (98,8)	98 (98)	355 (88,8)	< 0,001**
	A	7 (2,9)	3 (1,2)	2 (2)	45 (11,2)	0,004***

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; p* – pradinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p** – eksudacinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p*** – atrofinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus *TERC* geno rs12696304 polimorfizmo dvinarę logistinę regresiją, tarp pradine, eksudacine ir atrofine sergančių pacientų, ir kontrolinės grupės, statistiškai reikšmingi skirtumai nenustatyti (žr. 17 lentelę).

17 lentelė. *TERC* rs12696304 dvinarės logistinės regresijos analizė sergančiųjų pradine, eksudacine ir atrofine AGDD ir kontrolinėje grupėse

<i>TERC</i> (rs12696304)				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	CG vs. CC	1,182 (0,735-1,901)	0,491	425,247
	GG vs. CC	1,877 (0,793-4,446)	0,152	
Dominantinis	CG+GG vs. CC	1,272 (0,808-2,001)	0,299	424,320
Recesyvus	GG vs. CC+CG	1,741 (0,756-4,010)	0,193	423,721
Viršdominantinis	CG vs. CC+GG	1,086 (0,686-1,718)	0,725	425,277
Adityvinis	G	1,285 (0,898-1,837)	0,170	423,519
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	CG vs. CC	1,167 (0,730-1,865)	0,519	426,981
	GG vs. CC	1,040 (0,389-2,784)	0,837	
Dominantinis	CG+GG vs. CC	1,151 (0,731-1,810)	0,544	425,032
Recesyvus	GG vs. CC+CG	0,971 (0,371-2,537)	0,951	425,397
Viršdominantinis	CG vs. CC+GG	1,162 (0,735-1,837)	0,520	424,987
Adityvinis	G	1,095 (0,755-1,588)	0,634	425,174
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK

Kodominantinis	CG vs. CC GG vs. CC	1,245 (0,613-2,530) 2,272 (0,560-9,218)	0,545 0,251	215,088
Dominantinis	CG+GG vs. CC	1,341 (0,678-2,651)	0,399	213,755
Recesyvinis	GG vs. CC+CG	2,058 (0,528-8,024)	0,299	213,454
Viršdominantinis	CG vs. CC+GG	1,142 (0,575-2,270)	0,705	214,325
Adityvinis	G	1,369 (0,782-2,399)	0,272	213,272

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIC – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus *TERC* geno rs35073794 polimorfizmo dvinarės logistinės regresijos analizę, modelių nustatyti nepavyko, kadangi buvo nustatyti tik du rs35073794 polimorfizmo GG ir GA genotipai. Tačiau, galime pabrėžti, kad kiekvienas A alelis mažina pradinės, eksudacinės ir atrofinės AGDD pasireišimo galimybę (4,7 karto (GS=0,213; 95 proc. PI: 0,093-0,491; $p < 0,001$), 11,4 karto (GS=0,088; 95 proc. PI: 0,027-0,291; $p < 0,001$), 5,2 karto (GS=0,192; 95 proc. PI: 0,042-0,879; $p=0,034$), atitinkamai) (žr. 18 lentelę).

18 lentelė. *TERC* rs35073794 dvinarės logistinės regresijos analizė sergančiųjų pradine, eksudacine ir atrofine AGDD ir kontrolinėje grupėse

<i>TERC</i> (rs35073794)				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG AA vs. GG	0,213 (0,093-0,491) -	< 0,001 -	410,005
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,213 (0,093-0,491)	< 0,001	408,005
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	-	-	-
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	0,213 (0,093-0,491)	< 0,001	408,005
Adityvinis	A	0,213 (0,093-0,491)	< 0,001	408,005
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG AA vs. GG	0,088 (0,027-0,291) -	< 0,001 -	398,190
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,088 (0,027-0,291)	< 0,001	396,190
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	-	-	-
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	0,088 (0,027-0,291)	< 0,001	396,190
Adityvinis	A	0,088 (0,027-0,291)	< 0,001	396,190
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG AA vs. GG	0,192 (0,042-0,879) -	0,034 -	209,862
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,192 (0,042-0,879)	0,034	207,862
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	-	-	-
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	0,192 (0,042-0,879)	0,034	207,862
Adityvinis	A	0,192 (0,042-0,879)	0,034	207,862

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Tęsiant tyrimo analizę, taip pat buvo įvertintos vieno nukleotido polimorfizmų (*TERC* rs12696304 ir rs35073794) sąsajos su pradine, eksudacinės ir atrofinės AGDD pasireišimu atsižvelgiant į tiriamųjų asmenų lytį.

Atlikus *TERC* rs12696304 ir rs35073794 genotipų ir alelių analizę, nebuvo nustatytas *TERC* rs35073794 AA genotipas, o GG genotipas yra statistiškai reikšmingai dažnesnis pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių moterų grupėse, lyginant su kontroline moterų grupe (93,1 proc., 98,1

proc., 92,9 proc. vs. 74 proc., $p=0,003$, $p < 0,001$, $p=0,033$, atitinkamai). Taip pat šio polimorfizmo A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis pradine, eksudacine ir atrofinė AGDD sergančių moterų grupėse, lyginant su kontroline grupe (3,4 proc., 1 proc., 3,6 proc. vs. 13 proc., $p=0,005$, $p < 0,001$ ir $p=0,045$, atitinkamai). *TERC* rs12696304 genotipų ir alelių pasiskirstymas tarp sergančių pradine, eksudacine ir atrofinė AGDD moterų, lyginant su kontrolinės grupės moterimis, statistiškai reikšmingai nesiskyrė (žr. 19 lentelę).

19 lentelė. *TERC* rs12696304 ir rs35073794 genotipų ir alelių pasiskirstymas pacienčių, sergančių pradine, eksudacine ir atrofinė AGDD bei sveikų moterų grupėse

Moterys						
VNP	Genotipas/ alelis	Pradinė AGDD (n=58) (proc.)	Eksudacinė AGDD (n=52) (proc.)	Atrofinė AGDD (n=28) (proc.)	Kontrolinė grupė, (n=100) (proc.)	p reikšmė
<i>TERC</i> (rs12696304)	CC	31 (53,4)	28 (53,8)	12 (42,9)	54 (54)	0,877* 0,997** 0,516***
	CG	21 (36,2)	20 (38,5)	14 (50)	38 (38)	
	GG	6 (10,3)	4 (7,7)	2 (7,1)	8 (8)	
	Iš viso:	58 (100)	52 (100)	28 (100)	100 (100)	
	Alelis:					0,781* 0,988** 0,449***
	C	83 (71,6)	76 (73,1)	38 (67,9)	146 (73)	
<i>TERC</i> (rs35073794)	G	33 (28,4)	28 (26,9)	18 (32,1)	54 (27)	0,003* < 0,001** 0,033***
	GG	54 (93,1)	51 (98,1)	26 (92,9)	74 (74)	
	GA	4 (6,9)	1 (1,9)	2 (7,1)	26 (26)	
	AA	-	-	-	-	
	Iš viso:	58 (100)	52 (100)	28 (100)	100 (100)	0,005* < 0,001** 0,045***
	Alelis:					
	G	112 (96,6)	103 (99)	54 (96,4)	174 (87)	
	A	4 (3,4)	1 (1)	2 (3,6)	26 (13)	

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; p* – pradinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p** – eksudacinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p*** – atrofinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus *TERC* geno rs12696304 polimorfizmo dvinarę logistinę regresiją, tarp pradine, eksudacine ir atrofinė AGDD sergančių moterų, ir kontrolinės grupės, statistiškai reikšmingi skirtumai nenustatyti (žr. 20 lentelę).

20 lentelė. *TERC* rs12696304 dvinarės logistinės regresijos analizė sergančiųjų moterų pradine, eksudacine ir atrofinė AGDD ir kontrolinėje grupėse

<i>TERC</i> (rs12696304)				
Moterys				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	CG vs. CC	0,963 (0,482-1,923)	0,914	211,478
	GG vs. CC	1306 (0,415-4,113)	0,648	
Dominantinis	CG+GG vs. CC	1,022 (0,534-1,956)	0,947	209,730
Recesyvinis	GG vs. CC+CG	1,327 (0,437-4,034)	0,618	209,489
Viršdominantinis	CG vs. CC+GG	0,926 (0,474-1,811)	0,822	209,684
Adityvinis	G	1,070 (0,653-1,755)	0,788	209,662
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	CG vs. CC	1,015 (0,500-2,061)	0,967	199,290
	GG vs. CC	0,964 (0,267-3,482)	0,956	

Dominantinis	CG+GG vs. CC	1,006 (0,514-1,971)	0,986	197,296
Recesyvinis	GG vs. CC+CG	0,958 (0,275-3,345)	0,947	197,292
Viršdominantinis	CG vs. CC+GG	1,020 (0,512-2,032)	0,956	197,293
Adityvinis	G	0,996 (0,589-1,685)	0,989	197,296
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	CG vs. CC	1,790 (0,685-4,679)	0,235	116,596
	GG vs. CC	2,420 (0,351-16,674)	0,369	
Dominantinis	CG+GG vs. CC	1,853 (0,730-4,705)	0,194	114,689
Recesyvinis	GG vs. CC+CG	1,833 (0,285-11,800)	0,524	116,018
Viršdominantinis	CG vs. CC+GG	1,624 (0,645-4,090)	0,304	115,345
Adityvinis	G	1,668 (0,782-3,556)	0,186	114,652

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIC – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus *TERC* geno rs35073794 polimorfizmo dvinarės logistinės regresijos analizę moterims, modelių nustatyti taip pat nepavyko, kadangi buvo nustatyti tik du rs35073794 polimorfizmo GG ir GA genotipai. Tačiau, galime pabrėžti, kad kiekvienas A alelis moterims mažina pradinės ir eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (4,7 karto (GS=0,211; 95 proc. PI: 0,070-0,639; $p=0,006$), 17,9 karto (GS=0,056; 95 proc. PI: 0,007-0,424; $p=0,005$), atitinkamai) (žr. 21 lentelę).

21 lentelė. *TERC* rs35073794 dvinarės logistinės regresijos analizė sergančiųjų moterų pradine, eksudacine ir atrofine AGDD ir kontrolinėje grupėse

<i>TERC</i> (rs35073794)				
Moterys				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	0,211 (0,070-0,639)	0,006	201,868
	AA vs. GG	-	-	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,211 (0,070-0,639)	0,006	199,868
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	-	-	-
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	0,211 (0,070-0,639)	0,006	199,868
Adityvinis	A	0,211 (0,070-0,639)	0,006	199,868
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	0,056 (0,007-0,424)	0,005	181,585
	AA vs. GG	-	-	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,056 (0,007-0,424)	0,005	179,585
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	-	-	-
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	0,056 (0,007-0,424)	0,005	179,585
Adityvinis	A	0,056 (0,007-0,424)	0,005	179,585
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG	0,305 (0,062-1,490)	0,142	115,745
	AA vs. GG	-	-	
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,305 (0,062-1,490)	0,142	113,745
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	-	-	-
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	0,305 (0,062-1,490)	0,142	113,745
Adityvinis	A	0,305 (0,062-1,490)	0,142	113,745

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIC – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus *TERC* rs12696304 ir rs35073794 genotipų ir alelių analizę vyrams, taip pat nebuvo nustatytas *TERC* rs35073794 AA genotipas, o GG genotipas yra statistiškai reikšmingai dažnesnis pradinė, eksudacine ir atrofinė AGDD sergančių vyrų grupėse, lyginant su kontroline vyrų grupe (95,2 proc., 97,1 proc., 100 proc. vs. 81 proc., $p=0,011$, $p=0,002$, $p=0,026$, atitinkamai). Taip pat šio polimorfizmo A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis pradinė ir eksudacine AGDD sergančių vyrų grupėse, lyginant su kontroline grupe (2,4 proc., 1,5 proc., vs. 9,5 proc., $p=0,013$ ir $p=0,002$, atitinkamai). *TERC* rs12696304 genotipų ir alelių pasiskirstymas tarp sergančių pradinė, eksudacine ir atrofinė AGDD vyrų, lyginant su kontrolinės grupės vyrais, statistiškai reikšmingai nesiskyrė (žr. 22 lentelę).

22 lentelė. *TERC* rs12696304 ir rs35073794 genotipų ir alelių pasiskirstymas pacientų, sergančių pradinė, eksudacine ir atrofinė AGDD bei sveikų vyrų grupėse

Vyrai						
VNP	Genotipas/ alelis	Pradinė AGDD (n=62) (proc.)	Eksudacinė AGDD (n=68) (proc.)	Atrofinė AGDD (n=22) (proc.)	Kontrolinė grupė, (n=100) (proc.)	p reikšmė
<i>TERC</i> (rs12696304)	CC	26 (41,9)	32 (47,1)	12 (54,5)	53 (53)	0,201*
	CG	30 (48,4)	33 (48,5)	8 (36,4)	43 (43)	0,751**
	GG	6 (9,7)	3 (4,4)	2 (9,1)	4 (4)	0,563***
	Iš viso:	62 (100)	68 (100)	22 (100)	100 (100)	
	Alelis:					0,105*
	C	82 (66,1)	97 (71,3)	32 (72,7)	149 (74,5)	0,518**
<i>TERC</i> (rs35073794)	G	42 (33,9)	39 (28,7)	12 (27,3)	51 (25,5)	0,807***
	GG	59 (95,2)	66 (97,1)	22 (100)	81 (81)	0,011*
	GA	3 (4,8)	2 (2,9)	-	19 (19)	0,002**
	AA	-	-	-	-	0,026***
	Iš viso:	62 (100)	68 (100)	22 (100)	100 (100)	
	Alelis:					0,013*
	G	121 (97,6)	134 (98,5)	44 (100)	181 (90,5)	0,002**
	A	3 (2,4)	2 (1,5)	0 (0)	19 (9,5)	***

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; p* – pradinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p** – eksudacinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p*** – atrofinė AGDD lyginant su kontroline grupe; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus *TERC* geno rs12696304 polimorfizmo dvinarę logistinę regresiją, tarp pradinė, eksudacine ir atrofinė AGDD sergančių vyrų, ir kontrolinės grupės, statistiškai reikšmingi skirtumai nenustatyti (žr. 23 lentelę).

23 lentelė. *TERC* rs12696304 dvinarės logistinės regresijos analizė sergančių vyrų pradinė, eksudacine ir atrofinė AGDD ir kontrolinėje grupėse

<i>TERC</i> (rs12696304)				
Vyrai				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	CG vs. CC	1,422 (0,734-2,756)	0,297	216,433
	GG vs. CC	3,058 (0,793-11,788)	0,105	
Dominantinis	CG+GG vs. CC	1,561 (0,824-2,959)	0,172	215,701
Recesyvinis	GG vs. CC+CG	2,571 (0,696-9,505)	0,157	215,526
Viršdominantinis	CG vs. CC+GG	1,243 (0,658-2,348)	0,503	217,134
Adityvinis	G	1,575 (0,931-2,662)	0,090	214,679
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK

Kodominantinis	CG vs. CC GG vs. CC	1,271 (0,676-2,389) 1,242 (0,261-5,911)	0,456 0,785	230,192
Dominantinis	CG+GG vs. CC	1,269 (0,684-2,352)	0,450	228,193
Recesyvinis	GG vs. CC+CG	1,108 (0,240-5,114)	0,896	228,748
Viršdominantinis	CG vs. CC+GG	1,250 (0,673-2,321)	0,480	228,266
Adityvinis	G	1,210 (0,710-2,063)	0,484	228,274
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	CG vs. CC GG vs. CC	0,835 (0,278-2,510) 1,854 (0,232-14,783)	0,748 0,560	98,848
Dominantinis	CG+GG vs. CC	0,934 (0,329-2,650)	0,898	97,350
Recesyvinis	GG vs. CC+CG	1,996 (0,262-15,222)	0,505	96,952
Viršdominantinis	CG vs. CC+GG	0,785 (0,268-2,301)	0,659	97,169
Adityvinis	G	1,067 (0,452-2,519)	0,882	97,344

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Atlikus *TERC* geno rs35073794 polimorfizmo dvinarės logistinės regresijos analizę vyrams, modelių nustatyti taip pat nepavyko, kadangi buvo nustatyti tik du rs35073794 polimorfizmo GG ir GA genotipai, atrofinė AGDD sergantiems vyrams buvo nustatytas tik vienas GG genotipas. Tačiau, galime pabrėžti, kad kiekvienas A alelis vyrams mažina pradinės ir eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (4,6 karto (GS=0,217; 95 proc. PI: 0,061-0,767; $p=0,018$), 7,8 karto (GS=0,129; 95 proc. PI: 0,029-0,575; $p=0,007$), atitinkamai) (žr. 24 lentelę).

24 lentelė. *TERC* rs35073794 dvinarės logistinės regresijos analizė sergančių vyrų pradinė, eksudacinė ir atrofinė AGDD ir kontrolinėje grupėse

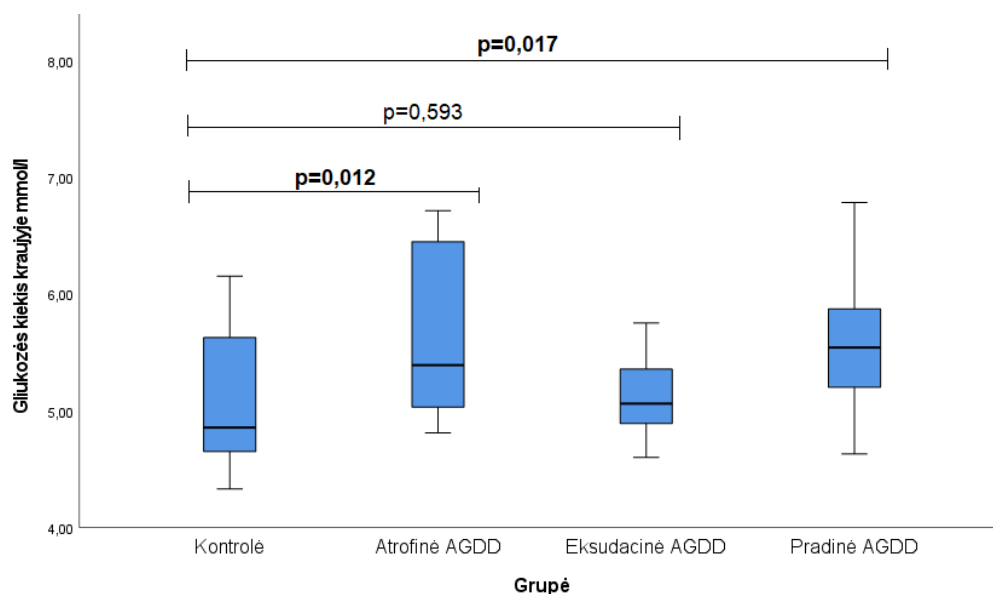
<i>TERC</i> (rs35073794)				
Vyrai				
Pradinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG AA vs. GG	0,217 (0,061-0,767) -	0,018 -	212,135
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,217 (0,061-0,767)	0,018	210,135
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	-	-	-
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	0,217 (0,061-0,767)	0,018	210,135
Adityvinis	A	0,217 (0,061-0,767)	0,018	210,135
Eksudacinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG AA vs. GG	0,129 (0,029-0,575) -	0,007 -	219,461
Dominantinis	AG+AA vs. GG	0,129 (0,029-0,575)	0,007	217,461
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	-	-	-
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	0,129 (0,029-0,575)	0,007	217,461
Adityvinis	A	0,129 (0,029-0,575)	0,007	217,461
Atrofinė AGDD				
Modelis	Genotipas/Alelis	GS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
Kodominantinis	AG vs. GG AA vs. GG	- -	- -	-
Dominantinis	AG+AA vs. GG	-	-	-
Recesyvinis	AA vs. GG+AG	-	-	-
Viršdominantinis	AG vs. GG+AA	-	-	-
Adityvinis	A	-	-	-

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinumo intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus; p reikšmė – reikšmingumo lygis; skirtumai laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

3.3. Kraujo biocheminių analizių sąsajos su pradinės ir vėlyvosios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimu

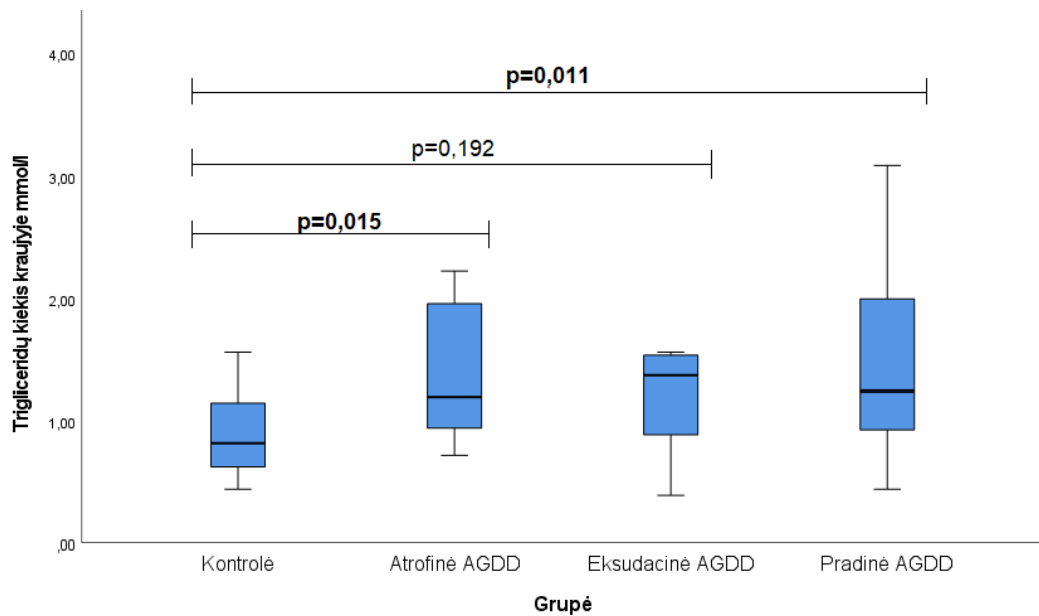
Trečiasis baigiamojo magistro darbo uždavinys – nustatyti kraujo biocheminių analizių sąsajas tiriamiesiems ir įvertinti su pradinės ir vėlyvosios AGDD pasireiškimu.

Palyginus gliukozės kiekį kraujyje sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams, nustatėme, kad tiriamiesiems, sergantiems atrofine ir pradine AGDD, gliukozės kiekis kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei kontrolinės grupės tiriamiesiems (mediana (IQR): 5,390 (1,45) vs. 4,855 (1), $p=0,012$; 5,540 (0,72) vs. 4,885 (1), $p=0,017$) (žr. 9 pav.).



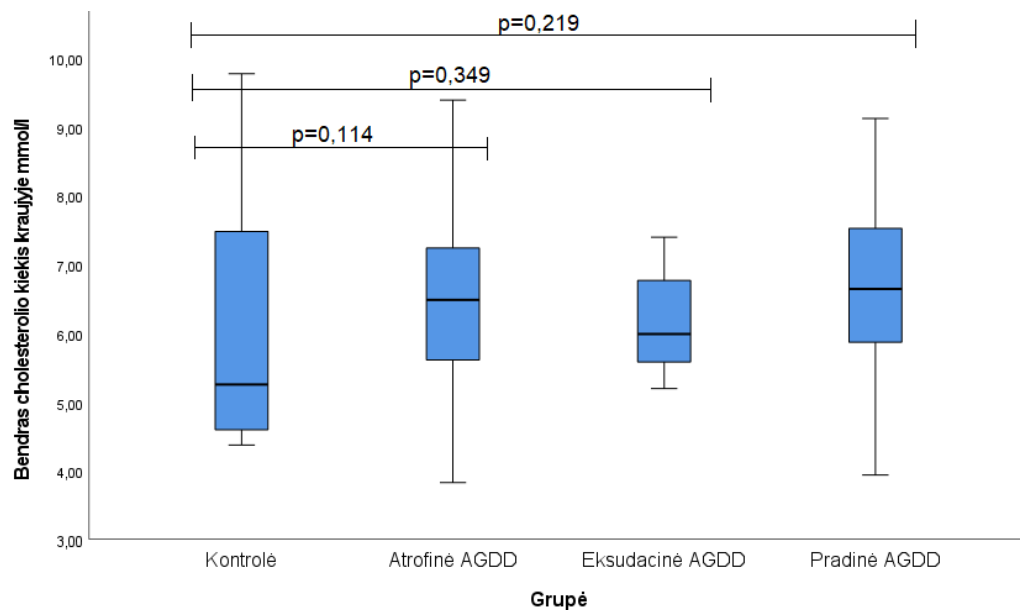
9 pav. Gliukozės kiekio kraujyje palyginimas sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams
Naudotas Mann-Whitney U testas

Palyginus trigliceridų kiekį kraujyje sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams, nustatėme, kad tiriamiesiems, sergantiems atrofine ir pradine AGDD, trigliceridų kiekis kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei kontrolinės grupės tiriamiesiems (mediana (IQR): 1,200 (1,23) vs. 0,822 (0,57), $p=0,015$; 1,245 (1,12) vs. 0,822 (0,57), $p=0,011$) (žr. 10 pav.).

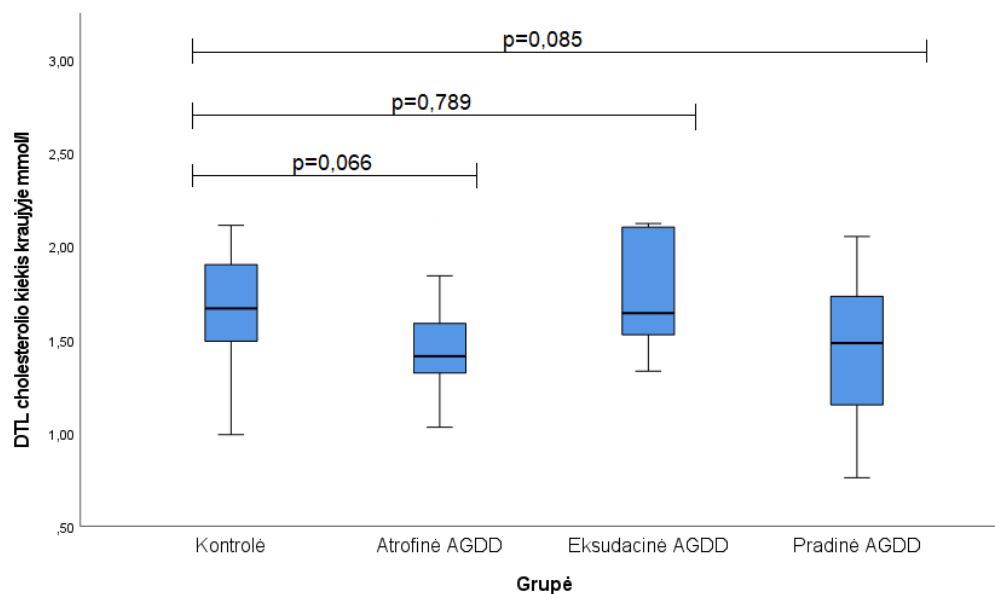


10 pav. Trigliceridų kiekio kraujyje palyginimas sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams
Naudotas Mann-Whitney U testas

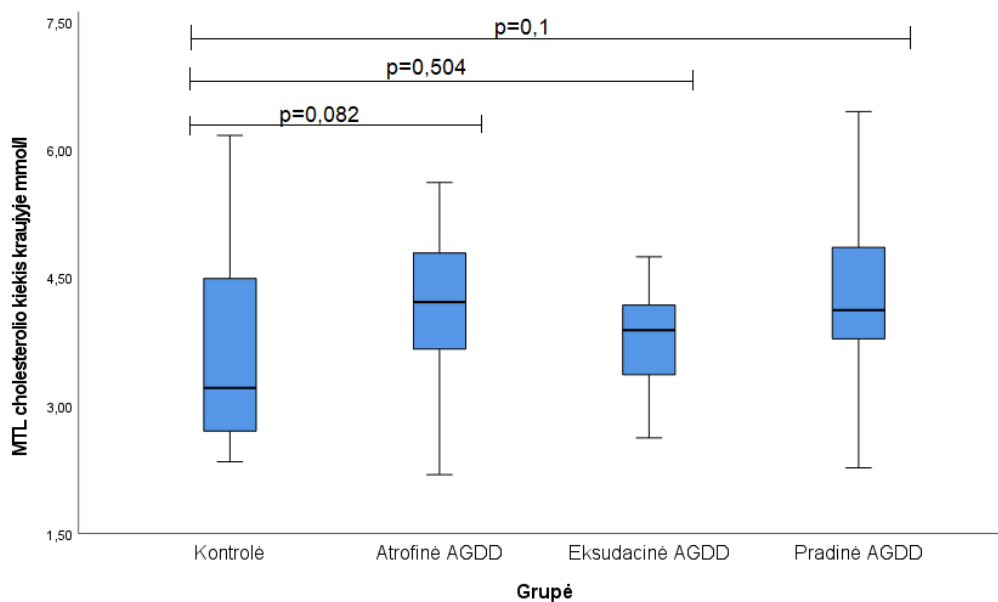
Tęsiant tyrimą, taip pat palyginome kontrolinės ir AGDD grupių bendrą, DTL ir MTL cholesterolio kiekius kraujyje, tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatėme (žr. 11 pav., 12 pav., 13 pav., atitinkamai).



11 pav. Bendro cholesterolio kiekio kraujyje palyginimas sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams
Naudotas Mann-Whitney U testas

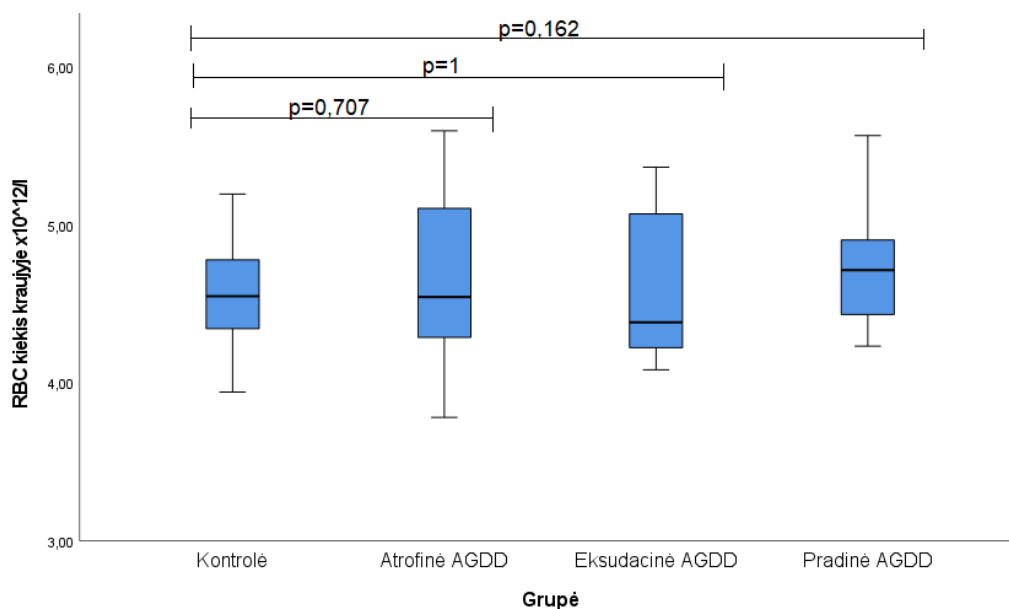


12 pav. Didelio tankio lipoproteinų kiekio kraujyje palyginimas sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams
Naudotas Mann-Whitney U testas

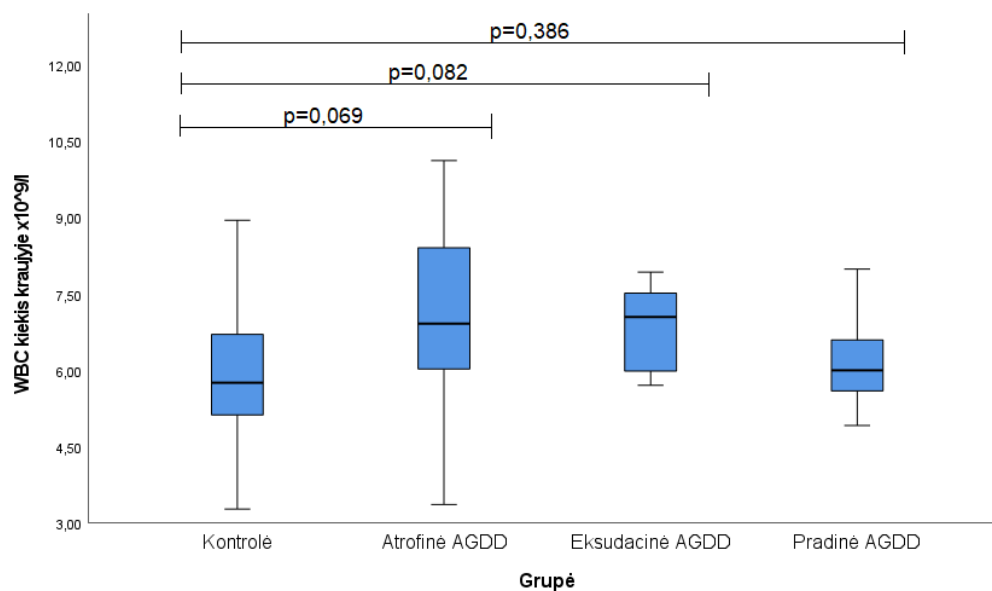


13 pav. Mažo tankio lipoproteinų kiekio kraujyje palyginimas sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams
Naudotas Mann-Whitney U testas

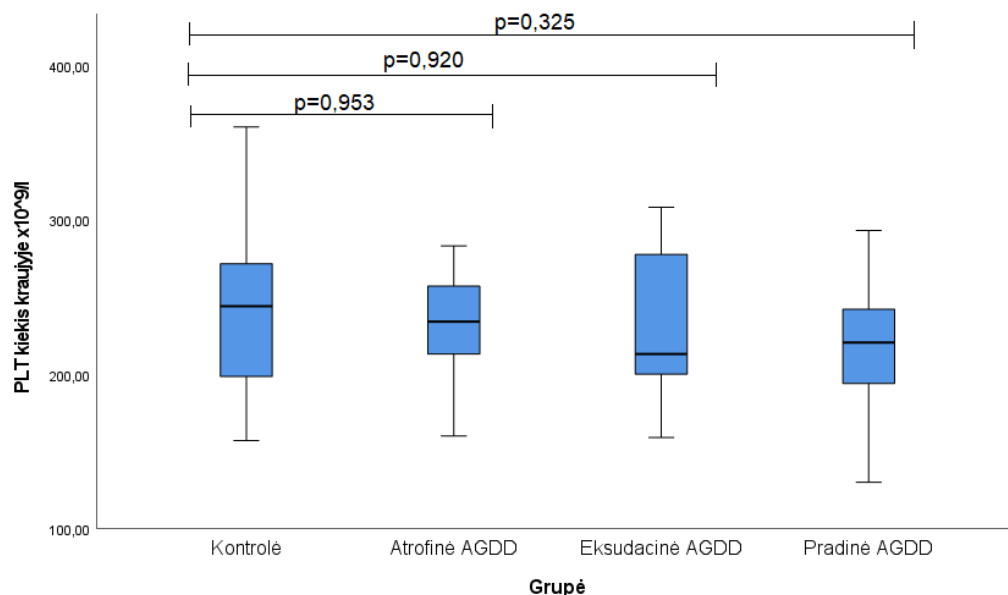
Tiriamiesiems sergantiems pradine, eksudacine ir atrofine AGDD ir kontrolinei grupei atlikti ir RBC, WBC ir PLT kiekių palyginimai kraujyje, tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatėme (žr. 14 pav., 15 pav., 16 pav., atitinkamai).



14 pav. Raudonųjų kraujo kūnelių kiekio kraujyje palyginimas sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams
Naudotas Mann-Whitney U testas



15 pav. Baltųjų kraujo kūnelių kiekio kraujyje palyginimas sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams
Naudotas Mann-Whitney U testas



16 pav. Trombocitų kiekio kraujyje palyginimas sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams
Naudotas Mann-Whitney U testas

3.4. Rezultatų aptarimas (diskusija)

Šiuo tyrimu siekėme nustatyti *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073794) vieno nukleotido polimorfizmų bei kraujo biocheminių analizių sąsajas su AGDD patogenezė. Iš viso buvo ištirti 490 asmenys, iš kurių 120 pradine AGDD, 120 eksudacine AGDD ir 50 atrofine AGDD sergantiems pacientams bei 200 oftalmologiskai sveikiems tiriamiesiems. Mūsų žiniomis, mokslinėje literatūroje nėra duomenų, kuriuose būtų analizuojamos tiesioginės AGDD sąsajos su pasirinktais genų polimorfizmais.

Keletas tyrimų nustatė, kad lėtinis uždegimas ir komplemento aktyvacija dalyvauja formuojantis drūzoms ir vystantis AGDD [117, 118]. Be to, uždegimas, mitochondrijų disfunkcija ir oksidacinis stresas yra susiję ne tik su fiziologiniu senėjimu, bet ir su AGDD patogenezė [119]. DNR pažeidimai, kuriuos sukelia didelis ROS kiekis, susijęs su oksidaciniu stresu uždegimo metu, veikia telomerinę DNR. Telomerų pažeidimas bei trumpėjimas yra ne tik fiziologinis senėjimo procesas, bet ir padidėjusi mirtingumo, širdies ir kraujagyslių ligų, inkstų ligų ir 2 tipo diabeto rizika [120]. *TEP1* baltymas yra telomerazės ribonukleoproteinų komplekso sudedamoji dalis ir yra atsakingas už naujų sintetinių telomerų sekų pridėjimą prie chromosomų galų. Rumšaitės ir bendraautorių duomenimis *TEP1* geno rs1760904 ir rs1713418 atlikta haplotipų analizė atskleidė, kad rs1760904-G-rs1713418-A haplotipas buvo susijęs su 1,7 karto didesne išsėtinės sklerozės (IS) pasireišimo galimybe (GS= 1,74; 95 proc. PI: 1,18-2,56; p=0,006). Be to, tyrime nustatytas rs1760904-A-rs1713418-G haplotipas buvo susijęs su 1,9 karto didesne IS pasireišimo galimybe (GS=1,92; 95 proc. PI: 1,14-3,24; p=0,014). Mokslininkų atlikta genotipų ir alelių analizė atskleidė, kad *TEP1* rs1713418 GG genotipas buvo susijęs su 2,2 karto didesne IS pasireišimo galimybe vyresniems nei 44 metų asmenims, palyginti su AG ir AA genotipais (GS=2,191; 95 proc. PI: 1,020-4,708; p=0,044) [121]. Pastebėtina, kad IS yra lėtinė uždegiminė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kuriai būdinga demielizacija, gliozė, neuroaksonų pažeidimas ir uždegimas [122]. Mokslininkai taip pat yra nustatę, kad *TEP1* rs1713418 AG+AA genotipai, lyginant su AA genotipu, 1,3 karto didina prostatos vėžio pasireišimo galimybę jaunesniems nei 69 metų asmenims (GS=1,32; 95 proc. PI: 1,02 – 1,70; p=0,034). To paties

polimorfizmo AG+GG genotipai, lyginant su AA genotipu, 1,4 karto mažina prostatos vėžio pasireiškimo galimybę vyresniems nei 69 metų asmenims (GS=0,71; 95 proc. PI: 0,55 – 0,92; p=0,010) [103]. Sun su bendraautorais nustatė, kad *TEP1* rs1713418 1,3 karto didina kiaušidžių vėžio pasireiškimo galimybę moterims (GS=1,33; 95 proc. PI: 1,08 – 1,65; p=0,009) [123]. Kancerogenezę ir naviko progresavimą skatina per didelis arba nuolatinis uždegimas, aktyvindamas uždegimines molekules [124]. Liutkevičienė su bendraautorais nustatė, kad pacientai, sergantys Lėberio paveldima regos nervo neuropatija (LPRNN) bei turintys *TEP1* rs1760904 GA genotipą, turi statistiškai reikšmingai ilgesnes leukocitų telomeras nei kontrolinių asmenų (mediana (IQR): 4,505 (15,405) vs. 0,696 (0,549), p<0,001). Taip pat LPRNN pacientams, turintiems *TEP1* rs1713418 AA (mediana (IQR): 3,474 (16,635) vs. 0,506 (0,682), p=0,011) ir AG genotipus (mediana (IQR): 7,940 (12,964) vs. 0,644 (0,565), p < 0,001) nustatytos ilgesnės telomeros [125]. LPRNN yra viena dažniausių ligų, kurias sukelia mitochondrijų deoksiribonukleorūgšties (mtDNA) mutacijos [126]. Simptominė LPRNN liga sukelia progresuojantį, negrįžtamą regėjimo aštrumo praradimą, įskaitant visišką aklumą, ir smarkiai paveikia sergančiųjų gyvenimo kokybę [127]. Mūsų atliktame tyrime nustatyta, kad *TEP1* rs1713418 GG genotipas yra statistiškai reikšmingai retesnis pradine AGDD sergančių asmenų grupėje, lyginant su kontroline grupe (5,8 proc. vs. 17,0 proc., p=0,013). *TEP1* rs1713418 G alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis pradine AGDD sergančių asmenų grupėje, lyginant su kontroline grupe (30,4 proc. vs. 40 proc., p=0,014). Taip pat nustatėme, kad *TEP1* rs1760904 AA genotipas, lyginant su GG genotipu 2,1 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (GS=0,474; 95 proc. PI: 0,237-0,946; p=0,034). Šio polimorfizmo A alelis 1,4 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (GS=0,695; 95 proc. PI: 0,496-0,975; p=0,034). Analizuojant *TEP1* geno rs1713418 dvinarės logistinės regresijos rezultatus, nustatėme, kad *TEP1* rs1713418 mažina pradinės AGDD pasireiškimo galimybę pagal kodominantinį, recesyvinį bei adityvinį modelius (3,5 karto (GS=0,282; 95 proc. PI: 0,116-0,684; p=0,005), 3,3 karto (GS=0,302; 95 proc. PI: 0,130-0,706; p=0,006), 1,5 karto (GS=0,648; 95 proc. PI: 0,457-0,917; p=0,014), atitinkamai).

Tyrime įvertinome ir *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 sąsajas su pradinės, eksudacinės ir atrofines AGDD pasireiškimu atsižvelgiant į tiriamųjų asmenų lytį. Gauti rezultatai parodė, kad *TEP1* rs1760904 genotipų (GG, GA ir AA) pasiskirstymas atsižvelgiant į lytį, statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp eksudacine AGDD sergančių ir kontrolinės grupės moterų (p=0,009). Šio polimorfizmo A alelis statistiškai reikšmingai retesnis eksudacine AGDD sergančių moterų grupėje, lyginant su kontroline grupe (33 proc. vs. 48,5 proc., p=0,013). Nustatyta, kad *TEP1* rs1713418 GG genotipas yra statistiškai reikšmingai retesnis pradine AGDD sergančių moterų grupėje, lyginant su kontroline grupe (1,7 proc. vs. 19 proc., p=0,007). *TEP1* geno rs1760904 AA genotipas, lyginant su GG genotipu 8,4 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę moterims (GS=0,119; 95 proc. PI: 0,025-0,567; p=0,008). Taip pat, šio polimorfizmo AA genotipas, lyginant su GG+AG genotipais, pagal recesyvinį modelį, 7,5 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę moterims (GS=0,134; 95 proc. PI: 0,030-0,593; p=0,008). Pagal adityvinį modelį, A alelis 2 kartus mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (GS=0,495; 95 proc. PI: 0,289-0,848; p=0,010). *TEP1* rs1713418 mažina pradinės AGDD pasireiškimo galimybę moterims pagal kodominantinį, recesyvinį bei adityvinį modelius (13,2 karto (GS=0,076; 95 proc. PI: 0,010-0,603; p=0,015), 13,3 karto (GS=0,075; 95 proc. PI: 0,010-0,575; p=0,013), 1,8 karto (GS=0,565; 95 proc. PI: 0,339-0,942; p=0,029), atitinkamai). Rudnikos ir bendraautorių atliktoje meta analizėje mokslininkai nustatė, kad su AGDD susijusių tyrimų pogrupyje, kuriame duomenys buvo pateikti pagal lytį, vėlyvosios AGDD

diagnozės buvo šiek tiek dažnesnės moterims, palyginti su vyrais (GS=1,13; 95 proc. PI: 1,01-1,28). Eksudacinės AGDD paplitimas taip pat buvo didesnis tarp moterų, palyginti su vyrais (GS=1,24; 95 proc. PI: 0,99-1,54) [128]. Moterų akių sveikatos skirtumai vyrauja dėl daugybės priežasčių, iš kurių kai kurios yra žinomos, o kai kurios dar nenustatytos. Skirtumai atsiranda dėl įvairių biologinių, elgsenos ir (arba) suvokimo, kultūrinių bei visuomeninių veiksnių [129]. Apskritai moterų gyvenimo trukmė yra ilgesnė nei vyrų, o tai gali paaiškinti dažnesnį moterų sergamumą AGDD [9]. Statistiškai reikšmingų skirtumų negavome atlikus *TEP1* rs1760904 ir rs1713418 genotipų ir alelių pasiskirstymo bei dvinarės logistinės regresijos analizės tarp pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių ir kontrolinės grupės vyrų. Nors lyčių skirtumai pasireiškia per visą vyrų ir moterų gyvenimo trukmę, akių fiziologiją ir patologiją veikiantys lyčių skirtumai paprastai skirstomi į dvi kategorijas: tai su reprodukcine sistema susiję skirtumai (dažniausiai dėl hormonų ir hormonų signalų poveikio) ir su reprodukcine sistema nesusiję skirtumai. Moterų akių ligų sutrikimai patenka į abi kategorijas. Tačiau apie akių ligų etiologiją šių dviejų kategorijų ir jų skirtumus žinome nepakankamai, kad galėtume jas aptarti. Reikia atlikti daugiau tyrimų, kad suprastume, kaip hormoniniai ir nehormoniniai požymiai prisideda prie moterų ir vyrų akių ligų, taip pat kaip šie veiksniai sąveikauja tarpusavyje [129].

Džouns su bendraautorais nustatė, kad *TERC* rs10936599 ir rs2293607 VNP yra susiję su ilgesnėmis telomeromis ir didesne storosios žarnos vėžio rizika, o galimas mechanizmas – sumažėjęs ląstelių senėjimo ar žūties lygis [130]. 2021 metais atliktame tyrime nustatyta, kad tiriamieji turintys *TERC* rs12696304 ir rs10936599 VNP CC genotipą turi didesnę lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) pasireiškimo galimybę (rs12696304 1,6 karto, $p=0,011$; ir rs10936599 1,5 karto, $p=0,044$). Tyrime taip pat analizuojant *TERC* rs12696304 (C>G) ir rs10936599 (C>T) genotipų bendrą poveikį, CC/CC genotipų derinys buvo susijęs su didesne LOPL rizika ($p<0,0001$). Pažymėtina, kad LOPL būdinga negrįžtama kvėpavimo takų obstrukcija, susijusi su lėtiniu vietiniu ir sisteminiu uždegimu bei oksidaciniu stresu [131]. Skarabino su bendraautorais nustatė, kad *TERC* rs12696304 turi įtakos Alzheimerio ligos išsivystymui ($p=0,03$) [132]. Pagrindiniai Alzheimerio ligos patologiniai požymiai yra ne tik amiloido- β plokštelės ir neurofibriliniai susipainiojimai, bet ir neurouždegimas, pakitęs atsparumas insulinui, oksidacinis stresas ir smegenų kraujagyslių sutrikimai [133]. Taip pat yra nustatyta, kad *TERC* rs12696304 polimorfizmo GG genotipas statistiškai reikšmingai dažnesnis LPRNN grupėje ($p=0,041$), o *TERC* rs12696304 polimorfizmo C alelis statistiškai reikšmingai retesnis LPRNN grupėje ($p < 0,001$) [125]. Khaldi ir bendraautorai nustatė, kad *TERC* rs16847897 CC ir rs12696304 GG genotipai kartu reikšmingai padidino antro tipo cukrinio diabeto riziką ($p=0,004$) [134]. Mūsų atliktame tyrime nebuvo rasti statistiškai reikšmingi skirtumai ir sąsajos tarp pradinės, eksudacinės ir atrofines AGDD pacientų bei *TERC* rs12696304 VNP.

Mokslininkai nustatė, kad *TERC* rs35073794 susijęs su 2,4 karto padidėjusia inkstų ląstelių karcinomos (ILK) pasireiškimo galimybe pagal adityvinį modelį (GS=2,39; 95 proc. PI: 0,99-5,80; $p=0,047$) ir 2,6 karto pagal kodominantinį modelį (GS=2,61; 95 proc. PI: 1,01-6,76; $p=0,045$) [135]. Gedvilaitė ir bendraautorai nustatė, kad *TERC* rs35073794 AG genotipas buvo dažnesnis pacientams, sergantiems hipofizės adenoma (HA), nei kontrolinėje grupėje (84,9 vs. 57,6; $p < 0,001$), o GG genotipas buvo retesnis pacientams, sergantiems HA, nei kontrolinėje grupėje (0,8 vs. 42,4; $p < 0,001$) [7]. Mūsų tyrime nustatyta, kad *TERC* rs35073794 GG genotipas statistiškai reikšmingai dažnesnis pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių asmenų grupėje, lyginant su kontroline grupe (94,2 proc., 97,5 proc., 96 proc. vs. 77,5 proc., $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p=0,003$, atitinkamai). *TERC* rs35073794 kiekvienas A alelis mažina pradinės, eksudacinės ir atrofines AGDD pasireiškimo galimybę (4,7 karto ($p < 0,001$), 11,4 karto ($p < 0,001$), 5,2 karto ($p=0,034$), atitinkamai). Taip pat

GG genotipas statistiškai reikšmingai dažnesnis pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių moterų grupėse, lyginant su kontroline moterų grupe (93,1 proc., 98,1 proc., 92,9 proc. vs. 74 proc., $p=0,003$, $p < 0,001$, $p=0,033$, atitinkamai). A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių moterų grupėse, lyginant su kontroline grupe ($p=0,005$, $p < 0,001$ ir $p=0,045$, atitinkamai). Mokslininkai nustatė, kad AG genotipas pagal kodominantinį modelį, AG+AA genotipai pagal dominuojantį modelį, AG genotipas pagal dominuojantį modelį ir G alelis pagal adityvų modelį padidino HA išsivystymo galimybę 79 kartus (GS=78,736; 95 proc. PI: 10,872-570,221; $p < 0,001$), 92 kartus (GS=91,981; 95 proc. PI: 12,717-665,277; $p < 0,001$), 4 kartus (GS=4,144; 95 proc. PI: 2,439-7,040; $p < 0,001$), 114 kartų (GS=114,329; 95 proc. PI: 15,941-819,982; $p < 0,001$), atitinkamai) [7]. Yra nustatyta, kad *TERC* rs35073794 yra susijęs su 2,4 karto mažesne IS pasireiškimo galimybe pagal kodominantinį, dominantinį, kodominantinį ir adityvinį modelius (atitinkamai $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Tyrime atlikta haplotipų analizė parodė, kad haplotipas rs12696304-C-rs35073794-A statistiškai reikšmingai susijęs su dvigubai mažesne galimybe susirgti IS ($p=0,008$), o rs12696304-G-rs35073794-A haplotipas statistiškai reikšmingai susijęs su 5,3 karto mažesne galimybe susirgti išsėtine skleroze ($p < 0,001$) [121]. Mūsų tyrime nustatyta, kad *TERC* rs35073794 kiekvienas A alelis moterims mažina pradinės ir eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (4,7 karto (GS=0,211; 95 proc. PI: 0,070-0,639; $p=0,006$), 17,9 karto (GS=0,056; 95 proc. PI: 0,007-0,424; $p=0,005$), atitinkamai). Tiriant vyrus, nustatėme, kad GG genotipas yra statistiškai reikšmingai dažnesnis pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių vyrų grupėse, lyginant su kontroline vyrų grupe ($p=0,011$, $p=0,002$, $p=0,026$, atitinkamai). Taip pat šio polimorfizmo A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis pradine ir eksudacine AGDD sergančių vyrų grupėse, lyginant su kontroline grupe ($p=0,013$ ir $p=0,002$, atitinkamai) ir kiekvienas A alelis vyrams mažina pradinės ir eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (4,6 karto (GS=0,217; 95 proc. PI: 0,061-0,767; $p=0,018$), 7,8 karto (GS=0,129; 95 proc. PI: 0,029-0,575; $p=0,007$), atitinkamai).

Keletas tyrimų parodė, kad diabetas yra AGDD rizikos veiksnys [136, 137]. Hiperglikemija ir dislipidemija cukriniu diabetu sergantiems pacientams sutrikdo tinklainės homeostazę, sukeldama uždegimines TPE reakcijas, įskaitant oksidacinį stresą. Dėl diabeto TPE ląstelių sluoksniuose ir fotoreceptoriuose gali kauptis labai stabilūs pažengusios glikacijos galutiniai produktai (GGP). Nustatyta, kad GGP kaupiasi AGDD sergančių pacientų akyse Brucho membranoje, drūzose, neovaskulinėse membranose ir TPE ląstelėse [138]. Budniko ir bendraautorijų atliktame tyrime statistiškai reikšmingas skirtumas tarp AGDD ir kontrolinės grupių, kuriems nustatyti gliukozės sutrikimai, pastebėtas C1qTNF1 baltymo atveju; pacientų, sergančių AGDD, raiška buvo gerokai didesnė nei kontrolinės grupės asmenims ($p=0,02$) [139]. C1qTNF1 gali būti pagrindinis makrofagų lipidų apykaitos ir uždegiminių reakcijų integracijos tarpininkas, taip pat jis gali būti susijęs su jautrumu insulinui ir gliukozės homeostaze [140]. Neseniai atliktame tyrime, mokslininkai nustatė, kad atrofines ir eksudacines AGDD dažnis tarp diabetu sergančių pacientų padidėjo, palyginti su normalios glikemijos grupės pacientais. Nustatyta, kad rizika didėjo, kai diabeto trukmė buvo 5 metai ir daugiau. Eksudacinės AGDD rizika buvo didesnė tarp naujai cukriniu diabetu sergančių pacientų. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad didelis gliukozės kiekis kraujyje, jo negydant, gali sukelti regėjimui pavojingą eksudacinę AGDD [141]. Mūsų atlikta kraujo biocheminių analizių analizė atskleidė, kad tiriamiesiems, sergantiems pradine ir atrofine AGDD, gliukozės kiekis kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei kontrolinės grupės tiriamiesiems (mediana (IQR): 5,390 (1,45) vs. 4,855 (1), $p=0,012$; 5,540 (0,72) vs. 4,885 (1), $p=0,017$), atitinkamai). Pina su bendraautoriais nustatė, kad

AGDD buvo reikšmingai susijusi su padidėjusiu MTL cholesteroliu (GS=1,02; 95 proc. PI: 1,0001-1,03; p=0,049) bei WBC kiekio vertėmis (GS=0,71; 95 proc. PI: 0,56-0,88; p=0,02) [142]. Lipidų pokyčiai taip pat siejami su AGDD vystymusi. Su amžiumi Brucho membranoje kaupiasi cholesterolis tose vietose, kur vėliau susiformuoja bazinės linijinės nuosėdos ir drūzos. Be to, esterifikuotas ir neesterifikuotas cholesterolis sudaro ne mažiau kaip 40 proc. kietųjų drūzų tūrio. Didelis bendrojo sisteminio cholesterolio kiekis ankstyvajame vidutiniame amžiuje gali turėti įtakos pradiniam AGDD vystymuisi, ypač pacientams, kuriems vėliau išsivysto didelės drūzos [143]. Savo tyrime palyginus trigliceridų kiekį kraujyje sveikiems ir AGDD sergantiems pacientams, nustatėme, kad tiriamiesiems, sergantiems atrofine ir pradine AGDD, trigliceridų kiekis kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei kontrolinės grupės (mediana (IQR): 1,200 (1,23) vs. 0,822 (0,57), p=0,015; 1,245 (1,12) vs. 0,822 (0,57), p=0,011). Taip pat tęsiant tyrimą, palyginome kontrolinės ir AGDD grupių bendrą, DTL, MTL cholesterolio, RBC, WBC ir PLT kiekius kraujyje, tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatėme.

Taigi, atliktas tyrimas ir rezultatai atskleidžia, jog *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073794) genų polimorfizmai galėtų būti potencialūs biožymenys siekiant nustatyti AGDD formas. Rezultatai rodo, kad *TEP1* rs1760904 sukelia apsauginį poveikį eksudacinės AGDD atveju, o *TEP1* rs1713418 apsaugo nuo pradinės AGDD. Be to, *TERC* geno rs35073794 A alelis turi apsauginį poveikį tiek eksudacinės, tiek atrofines AGDD atveju. Taip pat nustatyta, kad pacientams sergantiems pradine ir atrofine AGDD kraujyje yra padidėjęs gliukozės ir trigliceridų kiekis. Tikslesniam *TEP1* (rs1760904, rs1713418) ir *TERC* (rs12696304, rs35073794) genų polimorfizmų ir kraujo biocheminių analizių sąsajų su AGDD pasireiškimu įvertinimui reikalingi tyrimai su didesnėmis imtimis. Šiuos tyrimus tikslinga vystyti tolimesniuose moksliniuose tyrimuose aiškinantis AGDD patogenezę bei su telomeromis susijusių genų pokyčių ir biocheminių kraujo analizių įtaką ligos pasireiškimui.

Rekomendacijos

1. Tęsiant tyrimą, rekomenduotina padidinti tiriamųjų imtis.
2. Atlikti TEP1 ir TERC baltymų koncentracijos serume nustatymą ELISA metodu ir palyginti baltymų koncentracijas pacientams sergantiems pradine, eksudacine, atrofine AGDD ir kontrolinės grupės tiriamiesiems. Tirti tokius asmenis, kurie yra gydomi vaistais (pvz. anti-KEAF injekcijomis ir kt.). Atrasti sąsajas su gydymo poveikiu.
3. Įtraukti į tyrimą rizikos veiksnius, tokius kaip rūkymas, alkoholio vartojimas ar specialybė ir palyginti jų sąsajas su skirtingomis AGDD pasireiškimo stadijomis bei tiriamais genais.
4. Atlikti pasirinktų miRNR raiškų nustatymą ir palyginti su baltymų koncentracijomis skirtingose tiriamųjų AGDD grupėse bei su genotipų ir alelių pasiskirstymu.

Išvados

1. *TEP1* rs1760904 A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis eksudacine AGDD sergančių asmenų grupėje. *TEP1* rs1760904 AA genotipas, lyginant su GG genotipu 2,1 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę, o A alelis 1,4 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę. *TEP1* rs1760904 A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis eksudacine AGDD sergančių moterų grupėje. *TEP1* geno rs1760904 AA genotipas, lyginant su GG genotipu 8,4 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę moterims. Taip pat šio polimorfizmo AA genotipas, pagal recesyvinį modelį, 7,5 karto mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę, o A alelis 2 kartus mažina eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę moterims. *TEP1* rs1713418 GG genotipas ir G alelis yra statistiškai reikšmingai retesni pradine AGDD sergančių asmenų grupėje. *TEP1* rs1713418 mažina pradinės AGDD pasireiškimo galimybę pagal kodominantinį, recesyvinį bei adityvinį modelius (3,5 karto, 3,3 karto ir 1,5 karto, atitinkamai). *TEP1* rs1713418 GG genotipas ir G alelis yra statistiškai reikšmingai retesni pradine AGDD sergančių moterų grupėje. *TEP1* rs1713418 mažina pradinės AGDD pasireiškimo galimybę pagal kodominantinį, recesyvinį bei adityvinį modelius moterims (13,2 karto, 13,3 karto ir 1,8 karto, atitinkamai).
2. *TERC* rs35073794 GG genotipas yra statistiškai reikšmingai dažnesnis pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių asmenų grupėje bei moterų ir vyrų grupėse. Šio polimorfizmo A alelis yra statistiškai reikšmingai retesnis pradine, eksudacine ir atrofine AGDD sergančių asmenų grupėje, taip pat grupes lyginant pagal lytį. *TERC* geno rs35073794 kiekvienas A alelis mažina pradinės, eksudacinės ir atrofines AGDD pasireiškimo galimybę (4,7 karto, 11,4 karto, 5,2, atitinkamai). Kiekvienas A alelis moterims mažina pradinės ir eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (4,7 karto ir 17,9 karto). Kiekvienas A alelis vyrams mažina pradinės ir eksudacinės AGDD pasireiškimo galimybę (4,6 karto ir 7,8 karto).
3. Tiriamiesiems, sergantiems atrofine ir pradine AGDD, gliukozės kiekis kraujyje ir trigliceridų kiekis kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesni nei kontrolinės grupės ($p=0,017$ ir $p=0,011$).

Literatūros sąrašas

1. FLORES, R., CARNEIRO, Â., VIEIRA, M., TENREIRO, S., SEABRA, M. C. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica*. Interaktyvus. 2021, 244(6), 495–511. Prieiga per: <https://doi.org/10.1159/000517520>. [žiūrėta 2024-04-30].
2. BLASIAK, J., SZCZEPANSKA, J., FILA, M., PAWLOWSKA, E., KAARNIRANTA, K. Potential of Telomerase in Age-Related Macular Degeneration-Involvement of Senescence, DNA Damage Response and Autophagy and a Key Role of PGC-1 α . *International journal of molecular sciences*. Interaktyvus. 2021, 22(13), 7194. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/ijms22137194>. [žiūrėta 2024-04-30].
3. HEESTERBEEK, T. J., LORÉS-MOTTA, L., HOYNG, C. B., LECHANTEUR, Y. T. E., den HOLLANDER, A. I. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*. Interaktyvus. 2020, 40(2), 140-170. Prieiga per: <https://doi.org/10.1111/opo.12675>. [žiūrėta 2024-04-30].
4. SEDDON, J. M., COTE, J., PAGE, W. F., AGGEN, S. H., NEALE, M. C. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol*. Interaktyvus. 2005, 123(3), 321-7. Prieiga per: <https://doi.org/10.1001/archophth.123.3.321>. [žiūrėta 2024-04-30].
5. FRITSCH, L. G., IGL, W., BAILEY, J. N., GRASSMANN, F., SENGUPTA, S., ir kiti. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights the contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. Interaktyvus. 2016, 48(2), 134-43. Prieiga per: <https://doi.org/10.1038/ng.3448>. [žiūrėta 2024-04-30].
6. PELLATT, A. J., WOLFF, R. K., TORRES-MEJIA, G., JOHN, E. M., HERRICK, J. S., ir kiti. Telomere length, telomere-related genes, and breast cancer risk: the breast cancer health disparities study. *Genes Chromosomes Cancer*. Interaktyvus. 2013, 52(7), 595-609. Prieiga per: <https://doi.org/10.1002/gcc.22056>. [žiūrėta 2024-04-30].
7. GEDVILAITE, G., VILKEVICIUTE, A., GLEBAUSKIENE, B., KRIAUCIUNIENE, L., LIUTKEVICIENE, R. Molecular Markers of Telomerase Complex for Patients with Pituitary Adenoma. *Brain Sci*. Interaktyvus. 2022, 25, 12(8), 980. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/brainsci12080980>. [žiūrėta 2024-04-30].
8. DUAN, X., WANG, H., YANG, Y., WANG, P., ZHANG, H., ir kiti. Genetic variants in telomerase-associated protein 1 are associated with telomere damage in PAH-exposed workers. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. Interaktyvus. 2021, Volume 223, 202, ISSN 0147-6513. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112558>. [žiūrėta 2024-04-30].
9. MITCHELL, P., LIEW, G., GOPINATH, B., WONG, T. Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. Interaktyvus. 2018, 392(10153), 1147–59. Prieiga per: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31550-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31550-2). [žiūrėta 2023-10-15].
10. THOMAS, C. J., MIRZA, R. G., GILL, M. K. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. Interaktyvus. 2021, 105(3), 473–91. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.01.003>. [žiūrėta 2023-10-15].
11. LITWIŃSKA, Z., SOBUŚ, A., ŁUCZKOWSKA, K., GRABOWICZ, A., MOZOLEWSKA-PIOTROWSKA, K., ir kiti. The Interplay Between Systemic Inflammatory Factors and

- MicroRNAs in Age-Related Macular Degeneration. *Front. Aging Neurosci.* Interaktyvus. 2019, 11, 286. Prieiga per: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00286>. [žiūrėta 2023-10-15].
12. KLEIN, R., MEUER, S. M., MYERS, C. E., BUITENDIJK, G. H., ROCHTCHINA, E., ir kiti. Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. *Ophthalmic Epidemiol.* Interaktyvus. 2014, 21(1), 14–23. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/09286586.2013.867512>. [žiūrėta 2023-10-16].
 13. SHUGHOURY, A., SEVGI, D. D., CIULLA, T. A. Molecular Genetic Mechanisms in Age-Related Macular Degeneration. *Genes.* Interaktyvus. 2022, 13(7), 1233. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/genes13071233>. [žiūrėta 2023-10-16].
 14. KEENAN, T. D., AGRÓN, E., DOMALPALLY, A., CLEMONS, T. E., van ASTEN, F., ir kiti. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration: AREDS2 report number 16. *Ophthalmology.* Interaktyvus. 2018, 125(12), 1913–28. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.028>. [žiūrėta 2023-10-16].
 15. MATHENGE, W. Age-related macular degeneration. *Community Eye Health.* Interaktyvus. 2014, 27(87), 49-50. Prieiga per: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918464/>. [žiūrėta 2023-10-17].
 16. FABRE, M., MATEO, L., LAMAA, D., BAILLIF, S., PAGÈS, G., ir kiti. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules.* Interaktyvus. 2022, 10, 27(16), 5089. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/molecules27165089>. [žiūrėta 2023-10-17].
 17. PUGAZHENDHI, A., HUBBELL, M., JAIRAM, P., AMBATI, B. Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *International journal of molecular sciences.* Interaktyvus, 2021, 22(3), 1170. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/ijms22031170>. [žiūrėta 2023-10-17].
 18. PERALTA, S., KATTOUF, V., STOKKERMANS, T. J. Age-related macular degeneration (AMD). *All About Vision.* Interaktyvus. 2024. Prieiga per: <https://www.allaboutvision.com/conditions/amd.htm?fbclid=IwAR2yUIJiUN8kJIRyTCGW0hp49gldYBY19y10-UPTssK0-BY4g63qYY16m40>. [žiūrėta 2024-04-30].
 19. AMINI, M. A., KARBASI, A., VAHABIRAD, M., KHANAGHAEI, M., ALIZAMIR, A. Mechanistic Insight into Age-Related Macular Degeneration (AMD): Anatomy, Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Prevention, Implications, and Treatment Strategies to Pace AMD Management. *Chonnam Med J.* Interaktyvus. 2023, 59(3), 143-159. Prieiga per: <https://doi.org/10.4068/cmj.2023.59.3.143>. [žiūrėta 2024-03-04].
 20. SERGEJEVA, O., BOTOV, R., LIUTKEVIČIENĖ, R., KRIAUCIŪNIENĖ, L. Genetic factors associated with the development of age-related macular degeneration. *Medicina.* Interaktyvus. 2016, 52(2), 79–88. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.02.004>. [žiūrėta 2024-03-04].
 21. STAHL, A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Deutsches Arzteblatt international.* Interaktyvus. 2020, 117(29-30), 513–520. Prieiga per: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0513>. [žiūrėta 2024-03-04].
 22. WONG, W. L., SU, X., LI, X., CHEUNG, C. M., KLEIN, R., ir kiti. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global health.* Interaktyvus. 2014, 2(2), e106–e116. Prieiga per: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1). [žiūrėta 2024-03-04].

23. KAWASAKI, R., YASUDA, M., SONG, S. J., CHEN, S. J., JONAS, J. B., ir kiti. *Ophthalmology*. Interaktyvus. 2010, 117(5), 921–927. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.10.007>. [žiūrėta 2024-03-04].
24. COLIJN, J. M., BUITENDIJK, G. H. S., PROKOFYEVA, E., ALVES, D., CACHULO, M. L., ir kiti. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. Interaktyvus. 2017, 124(12), 1753–1763. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.035>. [žiūrėta 2024-03-04].
25. FLECKENSTEIN, M., KEENAN, T. D. L., GUYMER, R. H., CHAKRAVARTHY, U., SCHMITZ-VALCKENBERG, S., ir kiti. Age-related macular degeneration. *Nature reviews. Disease primers*. Interaktyvus. 2021, 7(1), 31. Prieiga per: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00265-2>. [žiūrėta 2024-03-04].
26. JAKI MEKJAVIĆ, P., JÜRATĖ BALČIŪNIENĖ, V., ČEKLIĆ, L., ERNEST, J., JAMRICHOVA, Z., ir kiti. The Burden of Macular Diseases in Central and Eastern Europe—Implications for Healthcare Systems. *Value in Health Regional Issues*. Interaktyvus. 2019, Volume 19, 1-6. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.11.002>. [žiūrėta 2024-03-04].
27. SHIM, S. H., KIM, S. G., BAE, J. H., YU, H. G., SONG, S. J., ir kiti. Risk Factors for Progression of Early Age-Related Macular Degeneration in Koreans. *Ophthalmic epidemiology*. Interaktyvus. 2016, 23(2), 80–87. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/09286586.2015.1129425>. [žiūrėta 2024-03-10].
28. HALLAK, J. A., de SISTERNES, L., OSBORNE, A., YASPAN, B., RUBIN, D. L., ir kiti. Imaging, Genetic, and Demographic Factors Associated With Conversion to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology*. Interaktyvus. 2019, 137(7), 738–744. Prieiga per: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.0868>. [žiūrėta 2024-03-10].
29. MCGUINNESS, M. B., KARAHALIOS, A., SIMPSON, J. A., GUYMER, R. H., ROBMAN, L. D., ir kiti. Past physical activity and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *The British journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2016, 100(10), 1353–1358. Prieiga per: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307663>. [žiūrėta 2024-03-10].
30. JOACHIM, N., MITCHELL, P., ROCHTCHINA, E., TAN, A. G., WANG, J. J. Incidence and progression of reticular drusen in age-related macular degeneration: findings from an older Australian cohort. *Ophthalmology*. Interaktyvus. 2014, 121(4), 917–925. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.043>. [žiūrėta 2024-03-10].
31. MERLE, B. M. J., SILVER, R. E., ROSNER, B., SEDDON, J. M. Associations Between Vitamin D Intake and Progression to Incident Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. Interaktyvus. 2017, 58(11), 4569–4578. Prieiga per: <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21673>. [žiūrėta 2024-03-10?].
32. TIKELLIS, G., ROBMAN, L. D., DIMITROV, P., NICOLAS, C., MCCARTY, C. A., ir kiti. Characteristics of progression of early age-related macular degeneration: the cardiovascular health and age-related maculopathy study. *Eye*. Interaktyvus. 2007, 21(2), 169–176. Prieiga per: <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702151>. [žiūrėta 2024-03-12].
33. JOACHIM, N., MITCHELL, P., KIFLEY, A., ROCHTCHINA, E., HONG, T., ir kiti. Incidence and progression of geographic atrophy: observations from a population-based cohort.

- Ophthalmology*. Interaktyvus. 2013, 120(10), 2042–2050. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.03.029>. [žiūrėta 2024-03-12].
34. SAKURADA, Y., SUGIYAMA, A., KIKUSHIMA, W., YONEYAMA, S., TANABE, N., ir kiti. Pseudodrusen pattern and development of late age-related macular degeneration in the fellow eye of the unilateral case. *Japanese journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2019, 63(5), 374–381. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s10384-019-00680-9>. [žiūrėta 2024-03-12].
 35. KAARNIRANTA, K., MACHALIŃSKA, A., VERÉB, Z., SALMINEN, A., PETROVSKI, G., ir kiti. Estrogen signalling in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Current eye research*. Interaktyvus. 2015, 40(2), 226–233. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.925933>. [žiūrėta 2024-03-12].
 36. FRASER-BELL, S., WU, J., KLEIN, R., AZEN, S. P., VARMA, R., ir kiti. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2006, 141(1), 79–87. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.08.024>. [žiūrėta 2024-03-12].
 37. VINGERLING, J. R., DIELEMANS, I., WITTEMAN, J. C., HOFMAN, A., GROBBEE, D. E., ir kiti. Macular degeneration and early menopause: a case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*. Interaktyvus. 1995, 310(6994), 1570–1571. Prieiga per: <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6994.1570>. [žiūrėta 2024-03-12].
 38. JONASSON, F., FISHER, D. E., EIRIKSDOTTIR, G., SIGURDSSON, S., KLEIN, ir kiti. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology*. Interaktyvus. 2014, 121(9), 1766–1772. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.03.013>. [žiūrėta 2024-03-12].
 39. SEDDON, J. M., COTE, J., DAVIS, N., ROSNER, B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Archives of ophthalmology*. Interaktyvus. 2003, 121(6), 785–792. Prieiga per: <https://doi.org/10.1001/archophth.121.6.785>. [žiūrėta 2024-03-15].
 40. LECHANTEUR, Y. T., van de VEN, J. P., SMAILHODZIC, D., BOON, C. J., KLEVERING, B. J., ir kiti. Genetic, behavioral, and sociodemographic risk factors for second eye progression in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. Interaktyvus. 2012, 53(9), 5846–5852. Prieiga per: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7731>. [žiūrėta 2024-03-15].
 41. SEDDON, J. M., SILVER, R. E., KWONG, M., ROSNER, B. Risk Prediction for Progression of Macular Degeneration: 10 Common and Rare Genetic Variants, Demographic, Environmental, and Macular Covariates. *Investigative ophthalmology & visual science*. Interaktyvus. 2015, 56(4), 2192–2202. Prieiga per: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15841>. [žiūrėta 2024-03-15].
 42. THOMAS-DUPONT, P., VELÁZQUEZ-SOTO, H., IZAGUIRRE-HERNÁNDEZ, I. Y., AMIEVA-BALMORI, M., TRIANA-ROMERO, A., ir kiti. Obesity Contributes to Inflammation in Patients with IBS via Complement Component 3 and C-Reactive Protein. *Nutrients*. Interaktyvus. 2022, 14(24), 5227. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/nu14245227>. [žiūrėta 2024-03-15].
 43. VELILLA, S., GARCÍA-MEDINA, J. J., GARCÍA-LAYANA, A., DOLZ-MARCO, R., PONS-VÁZQUEZ, S., ir kiti. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *Journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2013, 895147. Prieiga per: <https://doi.org/10.1155/2013/895147>. [žiūrėta 2024-03-15].

44. AL-ZAMIL, W. M., YASSIN, S. A. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clinical interventions in aging*. Interaktyvus. 2017, 12, 1313–1330. Prieiga per: <https://doi.org/10.2147/CIA.S143508>. [žiūrėta 2024-03-20].
45. BIESEMEIER, A., TAUBITZ, T., JULIEN, S., YOERUEK, E., SCHRAERMAYER, U. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiology of aging*. Interaktyvus. 2014, 35(11), 2562–2573. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.003>. [žiūrėta 2024-03-20].
46. FERNANDES, A. R., ZIELIŃSKA, A., SANCHEZ-LOPEZ, E., DOS SANTOS, T., GARCIA, M. L., ir kiti. Exudative versus Nonexudative Age-Related Macular Degeneration: Physiopathology and Treatment Options. *International journal of molecular sciences*. Interaktyvus. 2022, 23(5), 2592. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/ijms23052592>. [žiūrėta 2024-05-31].
47. BUSCHINI, E., PIRAS, A., NUZZI, R., VERCELLI, A. Age related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina. *Progress in neurobiology*. Interaktyvus. 2011, 95(1), 14–25. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.05.011>. [žiūrėta 2024-03-20].
48. APTE R. S. Age-Related Macular Degeneration. *The New England journal of medicine*. Interaktyvus. 2021, 385(6), 539–547. Prieiga per: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2102061>. [žiūrėta 2024-03-20].
49. BOOIJ, J. C., BAAS, D. C., BEISEKEEVA, J., GORGELS, T. G., BERGEN, A. A. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Progress in retinal and eye research*. Interaktyvus. 2010, 29(1), 1–18. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.08.003>. [žiūrėta 2024-03-20].
50. DING, X., PATEL, M., CHAN, C. C. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*. Interaktyvus. 2009, 28(1), 1–18. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.10.001>. [žiūrėta 2024-03-20].
51. CHAPMAN, N. A., JACOBS, R. J., BRAAKHUIS, A. J. Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: a systematic review. *Clinical & experimental ophthalmology*. Interaktyvus. 2019, 47(1), 106–127. Prieiga per: <https://doi.org/10.1111/ceo.13343>. [žiūrėta 2023-12-10].
52. RUAN, Y., JIANG, S., GERICKE, A. Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels. *International journal of molecular sciences*. Interaktyvus. 2021, 22(3), 1296. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/ijms22031296>. [žiūrėta 2023-12-10].
53. TOKARZ, P., KAARNIRANTA, K., BLASIAK, J. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Biogerontology*. Interaktyvus. 2013, 14(5), 461–482. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9463-2>. [žiūrėta 2023-12-10].
54. MASSENGILL, M. T., AHMED, C. M., LEWIN, A. S., ILDEFONSO, C. J. Neuroinflammation in Retinitis Pigmentosa, Diabetic Retinopathy, and Age-Related Macular Degeneration: A Minireview. *Advances in experimental medicine and biology*. Interaktyvus. 2018, 1074, 185–191. Prieiga per: https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_23. [žiūrėta 2023-12-10].
55. PLESTINA-BORJAN, I., KATUSIC, D., MEDVIDOVIC-GRUBISIC, M., SUPE-DOMIC, D., BUCAN, K., ir kiti. Association of age-related macular degeneration with erythrocyte antioxidant enzymes activity and serum total antioxidant status. *Oxidative medicine and cellular longevity*. Interaktyvus. 2015, 804054. Prieiga per: <https://doi.org/10.1155/2015/804054>. [žiūrėta 2023-12-10].

56. LIN, J., EPEL, E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing research reviews*. Interaktyvus. 2022, 73, 101507. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101507>. [žiūrėta 2023-12-10].
57. PRIYA, R. R., CHEW, E. Y., SWAROOP, A. Genetic studies of age-related macular degeneration: lessons, challenges, and opportunities for disease management. *Ophthalmology*. Interaktyvus. 2012, 119(12), 2526–2536. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.042>. [žiūrėta 2024-03-25].
58. WARWICK, A., LOTERY, A. Genetics and genetic testing for age-related macular degeneration. *Eye*. Interaktyvus. 2018, 32(5), 849–857. Prieiga per: <https://doi.org/10.1038/eye.2017.245>. [žiūrėta 2024-03-25].
59. FRITSCH, L. G., CHEN, W., SCHU, M., YASPAN, B. L., YU, Y., ir kiti. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nature genetics*. Interaktyvus. 2013, 45(4), 433–439e4392. Prieiga per: <https://doi.org/10.1038/ng.2578>. [žiūrėta 2024-03-25].
60. DEANGELIS, M. M., OWEN, L. A., MORRISON, M. A., MORGAN, D. J., LI, M., ir kiti. Genetics of age-related macular degeneration (AMD). *Human molecular genetics*. Interaktyvus. 2017, 26(R1), R45–R50. Prieiga per: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx228>. [žiūrėta 2024-03-25].
61. MATHIS, T., KODJIKIAN, L. Age-Related Macular Degeneration: New Insights in Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Journal of clinical medicine*. Interaktyvus. 2022, 11(4), 1064. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/jcm11041064>. [žiūrėta 2024-03-25].
62. LANZETTA, P., LOEWENSTEIN, A., Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. Interaktyvus. 2017, 255(7), 1259–1273. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3647-4>. [žiūrėta 2024-05-31].
63. SCHMIDT-ERFURTH, U., CHONG, V., LOEWENSTEIN, A., LARSEN, M., SOUIED, E., ir kiti. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *The British journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2014, 98(9), 1144–1167. Prieiga per: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305702>. [žiūrėta 2024-05-31].
64. DAIEN, V., FINGER, R. P., TALKS, J. S., MITCHELL, P., WONG, T. Y., ir kiti. Evolution of treatment paradigms in neovascular age-related macular degeneration: a review of real-world evidence. *The British journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2021, 105(11), 1475–1479. Prieiga per: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317434>. [žiūrėta 2024-05-31].
65. APTE, R. S., CHEN, D. S., FERRARA, N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. Interaktyvus. 2019, 176(6), 1248–1264. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>. [žiūrėta 2024-05-31].
66. MODI, Y. S., TANCHON, C., EHLERS, J. P. Comparative safety and tolerability of anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. *Drug safety*. 2015, 38(3), 279–293. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0273-0>. [žiūrėta 2024-05-31].
67. GALINDO-CAMACHO, R. M., BLANCO-LLAMERO, C., da ANA, R., FUERTES, M. A., SEÑORÁNS, F. J., ir kiti. Therapeutic Approaches for Age-Related Macular Degeneration. *International journal of molecular sciences*. Interaktyvus. 2022, 23(19), 11769. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/ijms231911769>. [žiūrėta 2024-05-31].

68. FERNANDES, A. R., DOS SANTOS, T., GRANJA, P. L., SANCHEZ-LOPEZ, E., GARCIA, M. L., ir kiti. Permeability, anti-inflammatory and anti-VEGF profiles of steroidal-loaded cationic nanoemulsions in retinal pigment epithelial cells under oxidative stress. *International journal of pharmaceutics*. Interaktyvus. 2022, 617, 121615. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121615>. [žiūrėta 2024-05-31].
69. CHO, H. J., YOON, W., YOON, J., NA, S. K., LEE, J., ir kiti. Development of Intraretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration During Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment. *American journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2022, 234, 6–14. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.07.026>. [žiūrėta 2024-05-31].
70. DENG, Y., QIAO, L., DU, M., QU, C., WAN, L., ir kiti. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes & diseases*. Interaktyvus. 2021, 9(1), 62–79. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.02.009>. [žiūrėta 2024-05-31].
71. NGUYEN, Q. D., DAS, A., DO, D. V., DUGEL, P. U., GOMES, A., ir kiti. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. Interaktyvus. 2020, 127(7), 963–976. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2019.12.031>. [žiūrėta 2024-05-31].
72. ALIS, A., GULER Alis, M. Long-term effect of intravitreal aflibercept treatment on choroidal vascularity index in neovascular age-related macular degeneration. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. Interaktyvus. 2021, 36, 102582. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102582>. [žiūrėta 2024-05-31].
73. GARWEG, J. G., BLUM, C. A., COPT, R. P., EANDI, C. M., HATZ, K., ir kiti. Brolucizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: Ophthalmology and Diabetology Treatment Aspects. *Ophthalmology and therapy*. Interaktyvus. 2023, 12(2), 639–655. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00647-7>. [žiūrėta 2024-05-31].
74. NAIR, A. A., FINN, A. P., STERNBERG, P. Spotlight on Faricimab in the Treatment of Wet Age-Related Macular Degeneration: Design, Development and Place in Therapy. *Drug design, development and therapy*. Interaktyvus. 2022, 16, 3395–3400. Prieiga per: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S368963>. [žiūrėta 2024-05-31].
75. POOR, S. H., WEISSGERBER, G., ADAMS, C. M., BHATT, H., BROWNING, D. J., ir kiti. A Randomized, Double-Masked, Multicenter Trial of Topical Acrizianib (LHA510), a Tyrosine Kinase VEGF-Receptor Inhibitor, in Treatment-Experienced Subjects With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *American journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2022, 239, 180–189. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.02.019>. [žiūrėta 2024-05-31].
76. BRILLIANT, M. H., VAZIRI, K., CONNOR, T. B., Jr, SCHWARTZ, S. G., CARROLL, J. J., ir kiti. Mining Retrospective Data for Virtual Prospective Drug Repurposing: L-DOPA and Age-related Macular Degeneration. *The American journal of medicine*. Interaktyvus. 2016, 129(3), 292–298. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.10.015>. [žiūrėta 2024-05-31].
77. FIGUEROA, A. G., BOYD, B. M., CHRISTENSEN, C. A., JAVID, C. G., MCKAY, B. S., ir kiti. Levodopa Positively Affects Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The American journal of medicine*. Interaktyvus. 2021, 134(1), 122–128.e3. prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.038>. [žiūrėta 2024-05-31].

78. LI, Y., LI, X., LI, X., ZENG, Z., STRANG, N., ir kiti. Non-neglectable therapeutic options for age-related macular degeneration: A promising perspective from traditional Chinese medicine. *Journal of ethnopharmacology*. Interaktyvus. 2022, 282, 114531. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114531>. [žiūrėta 2024-05-31].
79. TUO, J., ROSS, R. J., HERZLICH, A. A., SHEN, D., DING, X., ir kiti. A high omega-3 fatty acid diet reduces retinal lesions in a murine model of macular degeneration. *The American journal of pathology*. Interaktyvus. 2009, 175(2), 799–807. Prieiga per: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090089>. [žiūrėta 2024-05-31].
80. van LEEUWEN, E. M., EMRI, E., MERLE, B. M. J., COLIJN, J. M., KERSTEN, E., ir kiti. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. Progress in retinal and eye research. Interaktyvus. 2018, 67, 56–86. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.006>. [žiūrėta 2024-05-31].
81. REZENDE, F. A., LAPALME, E., QIAN, C. X., SMITH, L. E., SANGIOVANNI, J. P., ir kiti. Omega-3 supplementation combined with anti-vascular endothelial growth factor lowers vitreal levels of vascular endothelial growth factor in wet age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2014, 158(5), 1071–1078. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.036>. [žiūrėta 2024-05-31].
82. RONDANELLI, M., GASPARRI, C., RIVA, A., PETRANGOLINI, G., BARRILE, G. C., ir kiti. Diet and ideal food pyramid to prevent or support the treatment of diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and cataracts. *Frontiers in medicine*. Interaktyvus. 2023, 10, 1168560. Prieiga per: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1168560>. [žiūrėta 2024-05-31].
83. MROWICKA, M., MROWICKI, J., KUCHARSKA, E., MAJSTEREK, I. Lutein and Zeaxanthin and Their Roles in Age-Related Macular Degeneration-Neurodegenerative Disease. *Nutrients*. Interaktyvus. 2022, 14(4), 827. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/nu14040827>. [žiūrėta 2024-05-31].
84. KAARNIRANTA, K., SALMINEN, A. NF-kappaB signaling as a putative target for omega-3 metabolites in the prevention of age-related macular degeneration (AMD). *Experimental gerontology*. Interaktyvus. 2009, 44(11), 685–688. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.09.002>. [žiūrėta 2024-05-31].
85. JIANG, H., SHI, X., FAN, Y., WANG, D., LI, B., ir kiti. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and fish intake and risk of age-related macular degeneration. *Clinical nutrition*. Interaktyvus. 2021, 40(12), 5662–5673. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.10.005>. [žiūrėta 2024-05-31].
86. MARES J. Lutein and Zeaxanthin Isomers in Eye Health and Disease. *Annual review of nutrition*. Interaktyvus. 2016, 36, 571–602. Prieiga per: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-051110>. [žiūrėta 2024-05-31].
87. MITRA, S., RAUF, A., TAREQ, A. M., JAHAN, S., EMRAN, T. B., ir kiti. Potential health benefits of carotenoid lutein: An updated review. Food and chemical toxicology. *An international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. Interaktyvus. 2021, 154, 112328. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112328>. [žiūrėta 2024-05-31].
88. TIAN, Y., KIJLSTRA, A., WEBERS, C. A. B., BERENDSCHOT, T. T. J. M. Lutein and Factor D: two intriguing players in the field of age-related macular degeneration. *Archives of biochemistry and biophysics*. Interaktyvus. 2015, 572, 49–53. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.01.019>. [žiūrėta 2024-05-31].

89. LOANE, E., NOLAN, J. M., O'DONOVAN, O., BHOSALE, P., BERNSTEIN, P. S., ir kiti. Transport and retinal capture of lutein and zeaxanthin with reference to age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*. Interaktyvus. 2008, 53(1), 68–81. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.10.008>. [žiūrėta 2024-05-31].
90. SMITH, E. M., PENDLEBURY, D. F., NANDAKUMAR, J. Structural biology of telomeres and telomerase. *Cellular and molecular life sciences*. Interaktyvus. 2020, CMLS, 77(1), 61–79. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03369-x>. [žiūrėta 2024-04-06].
91. ARMANIOS, M. The Role of Telomeres in Human Disease. *Annual review of genomics and human genetics*. Interaktyvus. 2022, 23, 363–381. Prieiga per: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-010422-091101>. [žiūrėta 2024-04-06].
92. JANSSON, L. I., HENTSCHEL, J., PARKS, J. W., CHANG, T. R., LU, C., ir kiti. Telomere DNA G-quadruplex folding within actively extending human telomerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Interaktyvus. 2019, 116(19), 9350–9359. Prieiga per: <https://doi.org/10.1073/pnas.1814777116>. [žiūrėta 2024-04-06].
93. IZUMI, H., FUNA, K. Telomere Function and the G-Quadruplex Formation are Regulated by hnRNP U. *Cells*. Interaktyvus. 2019, 8(5), 390. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/cells8050390>. [žiūrėta 2024-04-06].
94. ZVEREVA, M. I., SHCHERBAKOVA, D. M., DONTSOVA, O. A. Telomerase: structure, functions, and activity regulation. *Biochemistry. Biokhimiia*. Interaktyvus. 2010, 75(13), 1563–1583. Prieiga per: <https://doi.org/10.1134/s0006297910130055>. [žiūrėta 2024-04-06].
95. ANITHA, A., THANSEEM, I., VASU, M. M., VISWAMBHARAN, V., POOVATHINAL, S. A. Telomeres in neurological disorders. *Advances in clinical chemistry*. Interaktyvus. 2019, 90, 81–132. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.01.003>. [žiūrėta 2024-04-06].
96. BLASIAK J. Senescence in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Cellular and molecular life sciences*. Interaktyvus. 2020, CMLS, 77(5), 789–805. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03420-x>. [žiūrėta 2023-12-12].
97. SALAMATI, A., MAJIDINIA, M., ASEMI, Z., SADEGHPOUR, A., OSKOII, M. A., ir kiti. Modulation of telomerase expression and function by miRNAs: Anti-cancer potential. *Life Sciences*. Interaktyvus. 2020, 118387. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118387>. [žiūrėta 2024-05-31].
98. WANG, Y., SUŠAC, L., FEIGON, J. Structural Biology of Telomerase. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. Interaktyvus. 2019, 11(12), a032383. Prieiga per: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032383>. [žiūrėta 2023-12-12].
99. TEP1 geno vieta chromosomoje. Interaktyvus. Prieiga per: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TEP1>. [žiūrėta 2024-05-31].
100. TERC geno vieta chromosomoje. Interaktyvus. Prieiga per: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TERC>. [žiūrėta 2024-05-31].
101. YU, H. J., KOH, S. H. Is Telomere Length Shortening a Risk Factor for Neurodegenerative Disorders? *Dementia and neurocognitive disorders*. Interaktyvus. 2022, 21(3), 83–92. Prieiga per: <https://doi.org/10.12779/dnd.2022.21.3.83>. [žiūrėta 2023-12-12].
102. WANG, J., LIU, Y., XIA, Q., XIA, Q., WANG, B., ir kiti. Potential roles of telomeres and telomerase in neurodegenerative diseases. *International journal of biological macromolecules*.

- Interaktyvus. 2020, 163, 1060–1078. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.046>. [žiūrėta 2023-12-15].
103. GU, C., LI, Q., ZHU, Y., QU, Y., ZHANG, G., ir kiti. Genetic variants in the *TEP1* gene are associated with prostate cancer risk and recurrence. *Prostate cancer and prostatic diseases*. Interaktyvus. 2015, 18(4), 310–316. Prieiga per: <https://doi.org/10.1038/pcan.2015.27>. [žiūrėta 2023-12-15].
 104. SUN, Q., LIU, J., CHENG, G., DAI, M., LIU, J., ir kiti. The telomerase gene polymorphisms, but not telomere length, increase susceptibility to primary glomerulonephritis/end stage renal diseases in females. *Journal of translational medicine*. Interaktyvus. 2020, 18(1), 184. Prieiga per: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02347-3>. [žiūrėta 2023-12-15].
 105. HOGG, R. E., WOODSIDE, J. V., GILCHRIST, S. E., GRAYDON, R., FLETCHER, A. E., ir kiti. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. Interaktyvus. 2008, 115(6), 1046–1052.e2. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.07.031>. [žiūrėta 2023-12-15].
 106. VAN LEEUWEN, R., KLAVER, C. C., VINGERLING, J. R., HOFMAN, A., van DUIJN, C. M., ir kiti. Cholesterol and age-related macular degeneration: is there a link? *American journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2004, 137(4), 750–752. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2003.09.015>. [žiūrėta 2023-12-15].
 107. FLIESLER, S. J., BRETILLON, L. The ins and outs of cholesterol in the vertebrate retina. *Journal of lipid research*. Interaktyvus. 2010, 51(12), 3399–3413. Prieiga per: <https://doi.org/10.1194/jlr.R010538>. [žiūrėta 2023-12-17].
 108. WANG, Y., WANG, M., ZHANG, X., ZHANG, Q., NIE, J., ir kt. The Association between the Lipids Levels in Blood and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients*. Interaktyvus. 2016, 8(10), 663. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/nu8100663>. [žiūrėta 2023-12-17].
 109. COLIJN, J. M., den HOLLANDER, A. I., DEMIRKAN, A., COUGNARD-GRÉGOIRE, A., VERZIJDEN, T., ir kiti. Increased High-Density Lipoprotein Levels Associated with Age-Related Macular Degeneration: Evidence from the EYE-RISK and European Eye Epidemiology Consortia. *Ophthalmology*. Interaktyvus. 2019, 126(3), 393–406. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.09.045>. [žiūrėta 2023-12-17].
 110. LÉVEILLARD, T., AÏT-ALI, N. Cell Signaling with Extracellular Thioredoxin and Thioredoxin-Like Proteins: Insight into Their Mechanisms of Action. *Oxidative medicine and cellular longevity*. Interaktyvus. 2017, 8475125. Prieiga per: <https://doi.org/10.1155/2017/8475125>. [žiūrėta 2023-12-17].
 111. LÉVEILLARD, T., PHILP, N. J., SENNLAUB, F. Is Retinal Metabolic Dysfunction at the Center of the Pathogenesis of Age-related Macular Degeneration? *International journal of molecular sciences*. Interaktyvus. 2019, 20(3), 762. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/ijms20030762>. [žiūrėta 2023-12-18].
 112. NONNENMACHER, Y., HILLER, K. Biochemistry of proinflammatory macrophage activation. *Cellular and molecular life sciences*. Interaktyvus. 2018, CMLS, 75(12), 2093–2109. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2784-1>. [žiūrėta 2023-12-18].
 113. PINNA, A., PORCU, T., D'AMICO-RICCI, G., DORE, S., BOSCIA, F., ir kt. Complete Blood Cell Count-Derived Inflammation Biomarkers in Men with Age-Related Macular Degeneration.

- Ocular immunology and inflammation*. Interaktyvus. 2019, 27(6), 932–936. Prieiga per: <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1485960>. [žiūrėta 2023-12-18].
114. ULAŃCZYK, Z., GRABOWICZ, A., CECERSKA-HERYĆ, E., ŚLEBODA-TARONT, D., KRYTKOWSKA, E., ir kiti. Dietary and Lifestyle Factors Modulate the Activity of the Endogenous Antioxidant System in Patients with Age-Related Macular Degeneration: Correlations with Disease Severity. *Antioxidants*. Interaktyvus. 2020, 9(10), 954. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/antiox9100954>. [žiūrėta 2023-12-18].
 115. LECHNER, J., CHEN, M., HOGG, R. E., TOTH, L., SILVESTRI, G., ir kt. Alterations in Circulating Immune Cells in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Scientific reports*. Interaktyvus. 2015, 5, 16754. Prieiga per: <https://doi.org/10.1038/srep16754>. [žiūrėta 2023-12-18].
 116. GRAFFELMAN, J., WEIR, B. S. The transitivity of the Hardy-Weinberg law. *Forensic science international. Genetics*. Interaktyvus. 2022, 58, 102680. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2022.102680>. [žiūrėta 2024-03-20].
 117. ANDERSON, D. H., MULLINS, R. F., HAGEMAN, G. S., JOHNSON, L. V. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *American journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2002, 134(3), 411–431. Prieiga per: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01624-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01624-0). [žiūrėta 2024-05-03].
 118. KAUPPINEN, A., PATERNO, J. J., BLASIAK, J., SALMINEN, A., KAARNIRANTA, K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cellular and molecular life sciences*. Interaktyvus. 2016, CMLS, 73(9), 1765–1786. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2147-8>. [žiūrėta 2024-05-03].
 119. DATTA, S., CANO, M., EBRAHIMI, K., WANG, L., HANDA, J. T. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Progress in retinal and eye research*. Interaktyvus. 2017, 60, 201–218. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.03.002>. [žiūrėta 2024-05-03].
 120. KOLLER, A., BRANDL, C., LAMINA, C., ZIMMERMANN, M. E., SUMMERER, M., ir kiti. Relative Telomere Length Is Associated With Age-Related Macular Degeneration in Women. *Investigative ophthalmology & visual science*. Interaktyvus. 2022, 63(5), 30. Prieiga per: <https://doi.org/10.1167/iovs.63.5.30>. [žiūrėta 2024-05-03].
 121. RUMŠAITĖ, G., GEDVILAITĖ, G., BALNYTĖ, R., KRIAUCIŪNIENĖ, L., LIUTKEVIČIENĖ, R. The Influence of TEP1 and TERC Genetic Variants on the Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Journal of clinical medicine*. Interaktyvus. 2023, 12(18), 5863. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/jcm12185863>. [žiūrėta 2024-05-03].
 122. HAASE, S., LINKER, R. A. Inflammation in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*. Interaktyvus. 2021, 14, 17562864211007687. Prieiga per: <https://doi.org/10.1177/17562864211007687>. [žiūrėta 2024-05-04].
 123. SUN, Y., TAO, W., HUANG, M., WU, X., GU, J. Genetic variants in telomere-maintenance genes are associated with ovarian cancer risk and outcome. *Journal of cellular and molecular medicine*. Interaktyvus. 2017, 21(3), 510–518. Prieiga per: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12995>. [žiūrėta 2024-05-04].
 124. SUI, X., LEI, L., CHEN, L., XIE, T., LI, X.. Inflammatory microenvironment in the initiation and progression of bladder cancer. *Oncotarget*. Interaktyvus. 2017, 8(54), 93279–93294. Prieiga per: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21565>. [žiūrėta 2024-05-04].

125. LIUTKEVICIENE, R., MIKALAUSKAITE, R., GEDVILAITE, G., GLEBAUSKIENE, B., KRIAUCIUNIENE, L., ir kiti. Relative Leukocyte Telomere Length and Telomerase Complex Regulatory Markers Association with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Medicina. Interaktyvus*. 2022, 58(9), 1240. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/medicina58091240>. [žiūrėta 2024-05-04].
126. WALLACE, D. C., SINGH, G., LOTT, M. T., HODGE, J. A., SCHURR, ir kiti. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science. Interaktyvus*. 1988, 242(4884), 1427–1430. Prieiga per: <https://doi.org/10.1126/science.3201231>. [žiūrėta 2024-05-04].
127. SADUN, A. A., LA MORGIA, C., CARELLI, V. Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Current treatment options in neurology. Interaktyvus*. 2011, 13(1), 109–117. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s11940-010-0100-y>. [žiūrėta 2024-05-04].
128. RUDNICKA, A. R., JARRAR, Z., WORMALD, R., COOK, D. G., FLETCHER, A., ir kiti. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology. Interaktyvus*. 2012, 119(3), 571–580. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.027>. [žiūrėta 2024-05-14].
129. KORPOLE, N. R., KURADA, P., KORPOLE, M. R. Gender Difference in Ocular Diseases, Risk Factors and Management with Specific Reference to Role of Sex Steroid Hormones. *Journal of mid-life health. Interaktyvus*. 2022, 13(1), 20–25. Prieiga per: https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_28_22. [žiūrėta 2024-05-14].
130. JONES, A. M., BEGGS, A. D., CARVAJAL-CARMONA, L., FARRINGTON, S., TENESA, A., ir kiti. TERC polymorphisms are associated both with susceptibility to colorectal cancer and with longer telomeres. *Gut. Interaktyvus*. 2012, 61(2), 248–254. Prieiga per: <https://doi.org/10.1136/gut.2011.239772>. [žiūrėta 2024-05-05].
131. TACHEVA, T., ZIENOLDDINY, S., DIMOV, D., VLAYKOVA, D., VLAYKOVA, T. The leukocyte telomere length, single nucleotide polymorphisms near TERC gene and risk of COPD. *PeerJ. Interaktyvus*. 2021, 9, e12190. Prieiga per: <https://doi.org/10.7717/peerj.12190>. [žiūrėta 2024-05-05].
132. SCARABINO, D., BROGGIO, E., GAMBINA, G., PELLICCIA, F., CORBO, R. M. Common variants of human TERT and TERC genes and susceptibility to sporadic Alzheimers disease. *Experimental gerontology. Interaktyvus*. 2017, 88, 19–24. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.12.017>. [žiūrėta 2024-05-05].
133. HAMPEL, H., MESULAM, M. M., CUELLO, A. C., FARLOW, M. R., GIACOBINI, E., ir kiti. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology. Interaktyvus*. 2018, 141(7), 1917–1933. Prieiga per: <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>. [žiūrėta 2024-05-06].
134. AL KHALDI, R., MOJIMINIYI, O., ALMULLA, F., ABDELLA, N. Associations of TERC Single Nucleotide Polymorphisms with Human Leukocyte Telomere Length and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *PloS one. Interaktyvus*. 2015, 10(12), e0145721. Prieiga per: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145721>. [žiūrėta 2024-05-06].
135. WU, D., ZHU, G., ZENG, J., SONG, W., WANG, K., ir kiti. Genetic variations in TERC and TERT genes are associated with renal cell carcinoma risk in a Chinese Han population. *Oncotarget. Interaktyvus*. 2017, 8(44), 76832–76842. Prieiga per: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20163>. [žiūrėta 2024-05-06].

136. CHEN, X., RONG, S. S., XU, Q., TANG, F. Y., LIU, Y., ir kiti. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. Interaktyvus. 2014, 9(9), e108196. Prieiga per: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108196>. [žiūrėta 2024-05-08].
137. TOPOUZIS, F., ANASTASOPOULOS, E., AUGOOD, C., BENTHAM, G. C., CHAKRAVARTHY, U., ir kiti. Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study. *The British journal of ophthalmology*. Interaktyvus. 2009, 93(8), 1037–1041. Prieiga per: <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.146316>. [žiūrėta 2024-05-08].
138. DONATH, M. Y., SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews. Immunology*. Interaktyvus. 2011, 11(2), 98–107. Prieiga per: <https://doi.org/10.1038/nri2925>. [žiūrėta 2024-05-08].
139. BUDNIK, A., SABASIŃSKA-GRZEŚ, M., MICHNOWSKA-KOBYLIŃSKA, M., LISOWSKI, Ł., SZPAKOWICZ, M., ir kiti. Elevated Plasma Levels of C1qTNF1 Protein in Patients with Age-Related Macular Degeneration and Glucose Disturbances. *Journal of clinical medicine*. Interaktyvus. 2022, 11(15), 4391. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/jcm11154391>. [žiūrėta 2024-05-09].
140. WANG, X. Q., LIU, Z. H., XUE, L., LU, L., GAO, J., ir kiti. C1q/TNF-related protein 1 links macrophage lipid metabolism to inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. Interaktyvus. 2016, 250, 38–45. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.024>. [žiūrėta 2024-05-09].
141. LEE, H., HAN, K. D., SHIN, J. Association between glycemic status and age-related macular degeneration: A nationwide population-based cohort study. *Diabetes & metabolism*. Interaktyvus. 2023, 49(3), 101442. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101442>. [žiūrėta 2024-05-09].
142. PINNA, A., SOLINAS, G., GIANCIPOLI, E., PORCU, T., ZINELLU, A., ir kiti. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency and Late-stage Age-Related Macular Degeneration. *International journal of medical sciences*. Interaktyvus. 2019, 16(5), 623–629. Prieiga per: <https://doi.org/10.7150/ijms.30155>. [žiūrėta 2024-05-09].
143. KANANEN, F., STRANDBERG, T., LOUKOVAARA, S., IMMONEN, I. Early middle age cholesterol levels and the association with age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*. Interaktyvus. 2021, 99(7), e1063–e1069. Prieiga per: <https://doi.org/10.1111/aos.14774>. [žiūrėta 2024-05-09].

Publikacijų sąrašas

Mokslinių tyrimų rezultatų skelbimas konferencijose

1. DUSEIKAITĖ, M., GEDVILAITĖ, G., VILKEVIČIŪTĖ, A., KRIAUCIŪNIENĖ, L., LIUTKEVIČIENĖ, R. Investigating the Influence of *TERC* rs12696304 on the Occurrence of Age-Related Macular Degeneration in Males // International Health Sciences Conference for All (IHSC for All) "Precision Medicine" : Abstract book 2024 : [March 25-26, 2024, Kaunas] / Edited by Ignas Lapeikis, Livija Petrokaitė, p. 290 - 292, ISSN 3030-0711.
2. DUSEIKAITE, M., VILKEVIČIŪTĖ, A. Amžinė geltonosios dėmės degeneracija: potencialių mikro rnr žymenų sąsajos su *TEP1* koncentracija ir *TEP1* rs1713418. Studentų moksliniai tyrimai: 2023/2024 konferencijos pranešimų santraukos. Vilnius : Lietuvos mokslo taryba. ISSN 2669-2074. 2024, p. 74-75.
3. DUSEIKAITE, M., GEDVILAITE, G., , ZALIUNIENE, D., KRIAUCIUNIENE, L., LIUTKEVICIENE R. Associations between *TERF2* rs251796 and Leukocyte Telomere Length in Males with Optic Neuritis. The COINS 2024: International Conference of Life Sciences: April 15-18: abstract book. Vilnius University. 2024, G17, p. 206.
4. DUSEIKAITĖ, M., VILKEVIČIŪTĖ, A., KUNCEVIČIENĖ, Edita., GEDVILAITĖ, G., LIUTKEVIČIENĖ, R. *ZNF676* rs412658 Gene Polymorphism and Leukocyte Telomere Length Correlations with Myopia Degree // Medicina : Abstracts of the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 82nd International Scientific Conference of the University of Latvia [: 5 April 2024, Riga, Latvia] / Editor-in-chief Edgaras Stankevičius, t. 60, nr. Supl. 1, p. 89 - 89, ISSN 1648-9233.
5. DUSEIKAITĖ, M., GEDVILAITĖ, G., KRIAUCIŪNIENĖ, L., ŽEMAITIENĖ, R., LIUTKEVIČIENĖ, R. Optic Neuritis: the Influence of Relative Leukocyte Telomere Length and *TRF1* Expression // Biologija = Biology : Abstracts of the 8th Baltic Genetics Congress (BGC) : Kaunas, Lithuania, March 22-24, 2023 / organized by Vytautas Magnus University ; Editor-in Chief Algimantas Paulauskas. Vilnius : Lithuanian Academy of Sciences, 2023, vol. 69, no. 1, p. 40-40, ISSN 1392-0146, 2029-0578.
6. DUSEIKAITĖ, M., GEDVILAITĖ, G., LIUTKEVIČIENĖ, R. Optic Neuritis: the Influence of Relative Leukocyte Telomere Length and *TERF1* (rs10107605) Gene Polymorphism // 15th International Conference of the Lithuanian Neuroscience Association „Neurodiversity: from Theory through Artificial Intelligence to Clinical Practice“ : 24th November 2023, Kaunas, Lithuania / Lithuanian Neuroscience Association. Neuroscience Institute. Lithuanian University of Health Sciences, p. 51 - 51, ISBN 978-609-07-0990-0.

Parengtos mokslo darbų apžvalgos ir mokslo sklaidos publikacijos

1. DUSEIKAITĖ, M., LIUTKEVIČIENĖ, R. Leukocitų telomerų ilgio ir *ZNF676* bei *CTC1* genų polimorfizmų sąsajos su trumparegystės pasireiškimu = : Associations Between Leukocyte Telomere Length and *ZNF676* and *CTC1* Gene Polymorphisms with the Incidence of Myopia // 1 / 3 MOKSLO DARBŲ SĄRAŠAS. LSMU Mokslo valdymo sistema <https://www.lsmuni.lt/cris>. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. Kaunas : Vitae Litera, 2023, t. 27, Nr. 1, p. 56-61, ISSN 1392-3218.

MOKSLO STRAIPSNIAI, referuojamuose mokslo leidiniuose

1. DUSEIKAITĖ, M., GEDVILAITĖ, G., MIKUŽIS, P., ANDRULIONYTĖ, J., KRIAUCIŪNIENĖ, L., LIUTKEVIČIENĖ, R. Investigating the Relationship between Telomere-Related Gene Variants and Leukocyte Telomere Length in Optic Neuritis Patients // *Journal of Clinical Medicine*, 2024, t. 13, nr. 9, p. 1 - 10, ISSN 2077-0383. Science Citation Index Expanded (Web of Science); PubMed; PubMed Central; Scopus. [S1] [M.kr.: N010, M001] [Citav. rodiklis: 3.9, bendr. cit. rod.: 6.7, kvartilis: Q2].
2. DUSEIKAITĖ, M., VILKEVIČIŪTĖ, A., KUNCEVIČIENĖ, E., GEDVILAITĖ, G., KRIAUCIŪNIENĖ, L., LIUTKEVIČIENĖ, R. Associations between *ZNF676*, *CTC1* Gene Polymorphisms and Relative Leukocyte Telomere Length with Myopia and Its Degree // *Biomedicines*, 2024, t. 12, nr. 3, p. 1 - 15, ISSN 2227-9059. Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; PubMed; PubMed Central. [S1] [M.kr.: M001, N010] [Citav. rodiklis: 4.7, bendr. cit. rod.: 5.333, kvartilis: Q1].
3. GEDVILAITĖ, G., DUSEIKAITĖ, M., DUBINSKAITĖ, G., KRIAUCIŪNIENĖ, L., ŽEMAITIENĖ, R., LIUTKEVIČIENĖ, R. Optic Neuritis: The Influence of Gene Polymorphisms and Serum Levels of *STAT4* (rs10181656, rs7574865, rs7601754, rs10168266) // *Journal of Clinical Medicine*, 2024, t. 13, nr. 1, p. 1 - 12, ISSN 2077-0383. Science Citation Index Expanded (Web of Science); PubMed; PubMed Central; Scopus. [S1] [M.kr.: N010, M001] [Citav. rodiklis: 3.9, bendr. cit. rod.: 6.7, kvartilis: Q2].
4. KRIAUCIŪNAS, A., ŽEKONIS, G., GEDVILAITĖ, G., DUSEIKAITĖ, M., PILECKAITĖ, E., PACAUSKIENĖ, I. M., LIUTKEVIČIENĖ, R. Vascular Endothelial Growth Factor A serum levels and common gene polymorphisms in generalized periodontitis affected patients // *Acta Odontologica Scandinavica*, 2024, t. 82, nr. 1, p. 74 - 81, ISSN 1502-3850, 0001-6357. Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; PubMed. [S1] [M.kr.: M002, N010] [Citav. rodiklis: 2, bendr. cit. rod.: 3.2, kvartilis: Q3].

Priedai

1 priedas. Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas



KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, A. Mickėvičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, tel. (+370) 37 32 72 29; el. paštas: kaunorbtek@ismuni.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2018-10-08 Nr. BE-2-48

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: „Naujų amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD) ir diabetinės retinopatijos (DR) žymenų paieška diagnozei ir gydymui naudojant integruotą imunogenetinių žymenų ir metabolomikos analizę“	
Protokolo Nr.:	1
Data:	2018-06-15
Versija:	2
Asmens informavimo forma	Versija Nr. 2, data 2018-06-15 (pagrindiniam tyrimui) Versija Nr. 3, data 2018-09-10 (genetiniam tyrimui)
Pagrindinis tyrėjas:	Doc. dr. Rasa Liutkevičienė Gyd. Rasa Čiumbraitė
Biomedicininio tyrimo vieta:	Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno
Istaigos pavadinimas:	klinika, Akių ligų klinika
Adresas:	Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas Klaipėdos universitetinė ligoninė Liepojos g. 49, LT-92288 Klaipėda

Išvada:

Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio 2018 m. spalio mėn. 2 d. (protokolo Nr. BE-10-13) sprendimu pritarta biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno regioninį biomedicininų tyrimų etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1.	Prof. Edgaras Stankevičius	Fiziologija, farmakologija	Ne
2.	Prof. Skaidrius Miliauskas	Pulmonologija, vidaus ligos	Taip
3.	Med. dr. Jonas Andriuskevičius	Chirurgija	Taip
4.	Doc. Gintautas Gumbrevičius	Klinikinė farmakologija	Taip
5.	Prof. Kęstutis Petrikonis	Neurologija	Taip
6.	Dr. Ramunė Kasperavičienė	Filologija	Taip
7.	Dr. Žydrūnė Luneckaitė	Visuomenės sveikata	Taip
8.	Aušra Degutytė	Visuomenės sveikata	Ne
9.	Jurgita Laurinaitytė	Teisė	Ne

Kauno regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininų tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Kauno RBTEK pirmininkas

[Signature]
Prof. Edgaras Stankevičius



2 priedas. Padėka

Nuoširdžiai dėkoju baigiamojo magistro darbo vadovei prof. Rasai Liutkevičienei už suteiktą galimybę gilinti žinias ir tobulėti. Taip pat dėkoju LSMU NI Oftalmologijos laboratorijos darbuotojai Greta Gedvilaitei už patarimus ir pagalbą ruošiant baigiamąjį magistro darbą. Padėką taip pat skiriu ir kitoms oftalmologijos laboratorijos kolegėms už suteiktus patarimus atliekant ir aprašant mokslinio darbo tyrimą.