

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA

Rasa Liutkevičienė

**AMŽINĖS GELTONOSIOS DĖMĖS
DEGENERACIJOS IR IŠEMINĖS
ŠIRDIES LIGOS SĄSAJOS SU MATRIKSO
METALOPROTEINAZIŲ GENŲ
POLIMORFIZMU**

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai,
medicina (06 B)

Kaunas, 2011

Disertacija rengta 2007–2011 metais Kauno medicinos universitete (nuo 2010 metų rugsėjo 1 d. Lietuvos sveikatos mokslų universitete), Akių ligų klinikoje.

Mokslinis vadovas

prof. habil. dr. Vytautas Jašinskas (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Konsultantė

prof. habil. dr. Vaiva Lesauskaitė (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

TURINYS

SANTRUMPOS	5
ĮVADAS	7
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	8
2. DARBO MOKSLINIS NAUJUMAS	9
3. DARBO PRAKTINĖ REIKŠMĖ	10
4. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
4.1. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos paplitimas.....	11
4.2. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos rizikos veiksniai	12
4.3. Tinklainės pokyčiai sergant amžine geltonosios dėmės degeneracija.....	12
4.4. Matrikso metaloproteinazės: klasifikacija ir veikimo mechanizmai.....	14
4.4.1. Mutacijų įtaka matrikso metaloproteinazių (<i>MMP-2</i> , <i>MMP-3</i> ir <i>MMP-9</i>) aktyvumo reguliacijai	18
4.4.2. Matrikso metaloproteinazių raiška tinklainėje ir gyslainėje	19
4.4.3. Matrikso metaloproteinazių raiškos ir amžinės geltonosios dėmės sąsajų tyrimai.....	22
4.5. Širdies ir kraujagyslių ligų sąsajos su amžine geltonosios dėmės degeneracija	23
5. TIRTASIS KONTINGENTAS IR TYRIMO METODIKA	30
5.1. Tyrimo struktūra bei tyrimai taikyti AGDD diagnozuoti.....	33
5.2. Funkcinis kontrastinio jautrumo tyrimas	35
5.3. Tyrimas Amslerio tinkleliu.....	36
5.5. Spalvų joslės tyrimas	39
5.6. Tinklainės drūzų lokalizacijos ir jų skersmens matavimo bei šių vaizdų skaitmeninės analizės metodika.....	41
5.7. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos klasifikacija pagal AREDS	43
5.8. Dezoksiribonukleininės rūgšties išskyrimas ir genų polimorfizmo tyrimas	47
5.9. Statistinė duomenų analizė	50
6. PAGRINDINIAI DARBO REZULTATAI	52
6.1. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos paplitimas pacientų, sergančių išemine širdies liga, grupėje.....	52
6.2. Pagrindiniai palyginamieji duomenys tarp pacientų, sirgusiųjų amžine geltonosios dėmės degeneracija bei išemine širdies liga, ir pacientų, sirgusių tik išemine širdies liga.....	54
6.3. Pacientų, kuriems nustatyta amžinė geltonosios dėmės degeneracija, ir referentinės grupės asmenų <i>MMP-2</i> , <i>MMP-3</i> , <i>MMP-9</i> genų polimorfizmo dažnis	56

6.4.	<i>MMP-2, MMP-3, MMP-9</i> genotipų dažnis pacientų, kuriems nustatyta amžinė geltonosios dėmės degeneracija, bei referentinėje grupėse palyginimas iki 65 metų, bei vyresniems nei 65 metai	58
6.5.	<i>MMP</i> genotipų variantų kombinacijų įtaka susirgti amžine geltonosios dėmės degeneracija	59
6.6.	<i>MMP-2, MMP-3, MMP-9</i> genotipų dažnis pacientų, sirgusių amžine geltonosios dėmės degeneracija, kuriems nustatytos minkštos ir kietos drūzės, bei referentinėje grupėse	60
6.7.	<i>MMP-2, MMP-3, MMP-9</i> genotipų dažnis pacientų, sirgusių išemine širdies liga ir amžine geltonosios dėmės degeneracija drauge, bei referentinėje grupėse	61
6.8.	<i>MMP</i> genotipų variantų kombinacijų sąsajos pacientams, sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija ir išemine širdies liga drauge	63
6.9.	<i>MMP-2, MMP-3, MMP-9</i> genotipų dažnio tyrimas pacientų, sirgusių išemine širdies liga, ir referentinėje grupėse	63
6.9.1.	Sąsajos tyrimas tarp <i>MMP</i> genotipų kombinacijų ir išeminės širdies ligos	64
6.9.2.	Funkcinio kontrastinio jautrumo rodmenų palyginimas, sergant pradine lengva ir pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija	65
6.9.3.	Spalvų joslės sutrikimas pacientams, sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija	68
7.	REZULTATŲ APITARIMAS	72
7.1.	Pacientų, sergančių išemine širdies liga ir pradine amžine geltonosios dėmės degeneracija paplitimas	72
7.2.	Pagrindinių palyginamųjų duomenų aptarimas pacientų sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija ir išemine širdies liga drauge ir tik išemine širdies liga	73
7.3.	Matrikso metalo proteinazių genų polimorfizmas	74
7.4.	Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenų pakitimų aptarimas sergant pradine lengva ir pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija	77
7.5.	Spalvų joslės sutrikimo aptarimas, sergant amžine geltonosios dėmės degeneracija	78
	IŠVADOS	81
	LITERATŪROS SĄRAŠAS	82
	PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	100
	PRIEDAS	104

SANTRUMPOS

AGDD	– amžinė geltonosios dėmės degeneracija
$<C_0$	– drūzų dydis $<63\ \mu\text{m}$
$<C_1$	– kietos drūzos $<125\ \mu\text{m}$
$>C_0 \leq C_1$	– vidutinės minkštos drūzos $>63\ \mu\text{m} \leq 125\ \mu\text{m}$
$>C_1$	– didelės minkštos ribotos drūzos $>125\ \mu\text{m}$, didelės minkštos neapibrėžtos drūzos $>125\ \mu\text{m}$
$\geq C_0 < C_1$	– drūzų dydis $\geq 63\ \mu\text{m}$, $<125\ \mu\text{m}$
$\geq C_2 < C_3$	– drūzų dydis $\geq 175\ \mu\text{m}$, $<250\ \mu\text{m}$
$\geq C_3$	– drūzų dydis $\geq 250\ \mu\text{m}$
$<C_0 - \geq C_0$	– yra makulos hiperpigmentacija/hipopigmentacija
$\geq C_2$	– yra geografinė atrofija
$\geq C_4$	– tinklelio centrinis žiedas $1000\ \mu\text{m}$
FKJT	– funkcinis kontrastinio jautrumo tyrimas
F-M 100	– Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimas
GNV	– gyslainės neovaskulinė membrana
GS	– galimybių santykis
IŠL	– išeminė širdies liga
kDa	– kilodaltonas
MI	– miokardo infarktas
MMP	– „ <i>matrix metalloproteinases</i> “ (angl.) matrikso metalo proteinazės
MMP-2	– matrikso metaloproteinazė 2 arba želatinazė A
MMP-3	– matrikso metaloproteinazė 3 arba stromelizinas 1
MMP-9	– matrikso metaloproteinazė 9 arba želatinazė B
ND	– nėra duomenų
NHANES	– <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> (angl.)
OKT	– optinė koherentinė tomografija
PGR	– polimerazės grandininė reakcija
PR	– pigmentinis retinitas
SN	– standartinis nuokrypis
SSN	– skirtumas statistiškai nereikšmingas
ŠKL	– širdies ir kraujagyslių ligos
TIMP	– „ <i>tissue inhibitors of matrix metalloproteinases</i> “ (angl.) audinių matrikso metaloproteinazių inhibitoriai
TJA	– tarpląstelinis jungiamasis audinys (tarpląstelinis matriksas)
TPE	– tinklainės pigmentinis epitelis
VNP	– vieno nukleotido polimorfizmas
VS (<i>versus</i>)	– palyginti (lot.)

DNR bazių nomenklatūra

- A – Adeninas
- C – Citozinas
- G – Guaninas
- T – Timinas

Terminų žodynėlis

Referentinė grupė – [lot. *Referens (kilm. referentinis)* – *pranešantis*]: selektyvi asmenų grupė, sudaryta atsižvelgiant į tiriamųjų grupių struktūrą pagal amžių ir lytį.

IVADAS

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) – tai geltonosios dėmės pažeidimas, kurį lydi žymus ir negrįžtamas centrinio matymo praradimas. AGDD dažniausia išsivysčiusių pasaulio šalių gyventojų aklumo priežastis ir pagrindinė priežastis, sukelianti vyresnių nei 60 metų amžiaus žmonių aklumą (Klein, ir kt., 2004). Lietuvos valstybinės medicininės socialinės ekspertizės komisijos duomenimis 2002 metais amžinė geltonosios dėmės degeneracija tarp pirminio regėjimo invalidumo sudarė 13,8 proc. (Neve-rauskienė, ir kt., 2003),

Kita aktuali Lietuvos sveikatos priežiūros problema – širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL). 2006 m. Lietuvos mirtingumo struktūroje ŠKL sudarė net 54,3 proc. visų mirčių. Iš visų mirusiųjų 2008 metais nuo kraujotakos sistemos ligų net 61,7 proc. mirė nuo išeminės širdies ligos (IŠL) (Gaižauskienė, ir kt., 2008). Pastaraisiais metais atkreiptas dėmesys į AGDD sąsajas su IŠL. Tikslios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos atsiradimo priežastys nėra žinomos, tačiau yra iškelta hipotezė, kad aterosklerozė ir AGDD turi bendras patogenezės grandis (Friedman, ir kt., 2004). Net keletas studijų nustatė širdies ir kraujagyslių ligų ryšį su AGDD (Wang, ir kt., 2007; Duan, ir kt., 2007). Taip pat yra įrodyta, kad vyresnis amžius, rūkymas, hipertenzija, hipercholesterolemija, diabetas, nesaikingas riebalų ir alkoholio vartojimas, maža antioksidantų koncentracija kraujyje ir maiste didina riziką susirgti tiek AGDD, tiek IŠL (Fraser-Bell, ir kt., 2006; Seddon, ir kt., 2006). Širdies ir kraujagyslių ligų ir AGDD rizikos veiksnių bendrumas leidžia manyti apie jų panašią patogenezę. Tarp galimų bendrų patogenezinių mechanizmų, darančių įtaką susirgti AGDD ir IŠL, minimi kraujagyslių remodeliavimosi pokyčiai (Ye, ir kt., 2000; Olcay, ir kt., 2007). Taip pat nustatyta, kad drūzų ir aterosklerozinių plokštelių sudėtis yra panaši (Goncalves, ir kt., 2003), o kraujagyslių sienelių intimai ir Brucho membranai būdingi panašūs amžiniai pakitimai (Sivaprasad, ir kt., 2005).

Klinikinių ir epidemiologinių tyrimų pagrindu buvo nustatytos AGDD ir IŠL sąsajos ir iškelta nauja hipotezė, kad šios ligos turi bendras patogenezines grandis. Šio darbo metu buvo tikrinama ši naujai iškelta hipotezė, siekiant nustatyti, ar yra bendri genetiniai veiksniai, įtakojantys kraujagyslių remodeliavimąsi ir didinantys riziką susirgti AGDD ir IŠL.

Deja, amžinės geltonosios dėmės degeneracijos priežastys ir patogenezė iki šiol nėra visiškai aiškios. Todėl bendrų amžinės geltonosios dėmės degeneracijos ir išeminės širdies ligos patogenezinių grandžių tyrimai suteiks naujos informacijos apie AGDD atsiradimą, bei galimas prevencijos priemones.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas

Įvertinti matrikso metaloproteinazių (*MMP-2* (-735 C/T), *MMP-2* (-1306 C/T), *MMP-3* (-1171 5A/6A), *MMP-9* (-1562 C/T)) genų polimorfizmo įtaką pradinės amžinės geltonosios dėmės degeneracijos ir išeminės širdies ligos pasireiškimui, bei ištirti funkcinio ir spalvinio kontrastinio jautrumo pokyčius, sergant pradine amžine geltonosios dėmės degeneracija.

Darbo uždaviniai

1. Nustatyti pradinės AGDD paplitimą vidutinio amžiaus (40–64 metų) pacientų, sergančių IŠL grupėje bei atsitiktinėje to paties amžiaus Kauno miesto gyventojų imtyje.
2. Palyginti pacientų, sergančių tik IŠL ir IŠL bei pradinės AGDD klininius duomenis.
3. Nustatyti *MMP-2* (-735 C/T), *MMP-2* (-1306 C/T), *MMP-3* (-1171 5A/6A), *MMP-9* (-1562 C/T) genotipų dažnį bei genotipų derinių įtaką AGDD susiformavimui.
4. Nustatyti *MMP-2* (-735 C/T), *MMP-2* (-1306 C/T), *MMP-3* (-1171 5A/6A), *MMP-9* (-1562 C/T) genotipų dažnį esant minkštoms ir kietoms drūzoms, sergant AGDD.
5. Nustatyti *MMP-2* (-735 C/T), *MMP-2* (-1306 C/T), *MMP-3* (-1171 5A/6A), *MMP-9* (-1562 C/T) genotipų dažnį bei genotipų derinių įtaką AGDD ir IŠL drauge bei tik IŠL pasireiškimui.
6. Nustatyti funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenis pacientams, sergantiems pradine lengva ir pradine vidutine AGDD bei spalvų joslės pokyčius sergantiems pradine AGDD, ir oftalmologiškai sveikiems pacientams.

2. DARBO MOKSLINIS NAUJUMAS

Šis tyrimas leidžia detaliau įvertinti *MMP* vaidmenį AGDD, IŠL, bei šių abiejų patologijų drauge pasireiškimui. Nustatėme, kad sergančių IŠL 40–64 metų amžiaus grupėje ($n=280$), AGDD paplitimas yra 49,1 proc., o to paties amžiaus grupėje, atsitiktinėje Kauno miesto gyventojų imtyje ($n=1155$), AGDD paplitimas – 7,3 proc; ($p<0,001$). Taip pat pacientams, sergantiems AGDD, dažniau įvyko pasikartojantis miokardo infarktas (MI) ar pasikartojantis nestabilios krūtinės anginos simptomai (36,9 proc. vs. 26,1 proc.; $p=0,01$). Taigi atlikus šiuos tyrimus buvo patvirtinta hipotezė apie šių abiejų ligų bendrumą, tad buvo siekiama nustatyti, ar yra bendri genetiniai veiksniai, didinantys riziką susirgti AGDD ir IŠL. Tuo tikslu tyrėme genų, dalyvaujančių reguliuojant kraujagyslių remodeliavimąsi (*MMP-2* (-1306 C/T), *MMP-2* (-735 C/T), *MMP-3* (-1171 5A/6A) ir *MMP-9* (-1562 C/T)) polimorfizmus. Šio tyrimo išskirtinumas: visi sergantys IŠL ir AGDD buvo detalai ištirti tiek oftalmologiniu, tiek ir kardiologiniu požiūriu. Tad jo dėka buvo sudaromos sergančių tik AGDD, sergančių tik IŠL bei sergančių AGDD ir IŠL grupės. Ankstesnėse studijose tiriant AGDD nebuvo ekskliuduojama kardiovaskulinė patologija, o tai įvardijama kaip šių studijų trūkumas (Fiotti et al. 2007). Sergančiųjų AGDD ir IŠL ir šiomis ligomis drauge duomenys buvo lyginami su tokio pat amžiaus referentinėmis grupėmis.

Šiame darbe nustatėme du „apsauginius“ genų variantus ir vieną, „didinantį“ AGDD pasireiškimą riziką. Statistiškai reikšmingų *MMP* genų variantų kombinacijų pacientų, sergančių AGDD ir IŠL drauge grupėje nebuvo nustatyta, taip pat buvo nustatytas vienas genų variantas, didinantis galimybę susirgti IŠL.

Duomenų apie analogiškus tyrimus prieinamose informacinėse bazėse (Medline (Pubmed), EBSCO Publishing, Lippincott Williams & Wilkins, Oxford University Press: Oxford journals, Science Direct, Springer Link Information Service, Wiley InterScience) nepavyko rasti.

3. DARBO PRAK TINĖ REIKŠMĖ

AGDD ir IŠL yra daugiaveiksnės etiologijos ligos, kurių atsiradimą lemia ne tik aplinkos bei rizikos, bet ir genetiniai veiksniai. Šio tyrimo dėka bus inicijuojami naujos krypties tyrimai, t.y. bendrų genetinių AGDD ir IŠL rizikos veiksnių paieška. Tai sudarys pagrindą plėtoti individualios rizikos susirgti pradine ir vėlyvąja AGDD ir IŠL tyrimus. **Laukiami rezultatai pasitarnaus prognozuojant tikimybę susirgti AGDD ir IŠL bei rekomenduoti savalaikes profilaktikos priemonės.** Taip pat šie rezultatai bus svarbūs AGDD patogenezės supratimui ir šios ligos molekulinį mechanizmų tyrimams.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

4.1. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos paplitimas

Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos paplitimą tiriančių studijų duomenys, priklausomai nuo pacientų amžiaus, lyties, tyrimo pobūdžio, genetinių ir aplinkos bei rizikos veiksnių įtakos, vertinimo kriterijų yra kintantys. Tačiau visi vieningai sutaria, kad tai yra dažniausia aklumo priežastis išsivysčiusiose pasaulio šalyse (Klein, ir kt., 2004). Jungtinės Karalystės 2003 metų aklųjų registro duomenimis, 50 proc. aklųjų nustatyta AGDD (Owen, ir kt., 2003). Daugiau nei 30 proc. vyresnių nei 75 metų amžiaus žmonių nustatoma AGDD, iš jų 6–8 proc. ligos požymiai progresuoja ir gali sąlygoti regėjimo netekimą (Friedman, ir kt., 2004). Epidemiologinių tyrimų, atliktų Australijoje, Europoje ir Šiaurės Amerikoje, duomenimis, AGDD paplitimas didėja nuo 0,2 proc. 55–64 metų amžiaus pacientų grupėje iki 13 proc. vyresnių nei 85 metų amžiaus grupės pacientų (Smith, ir kt., 2001). AGDD paplitimas juodaodžių populiacijoje – 2,4 proc., ispanų – 4,2 proc., kinų populiacijoje – 4,6 proc, o baltaodžių – 5,4 proc. ($p < 0,001$ statistiškai reikšmingas tarp visų šių grupių). Didžiausias AGDD paplitimas nustatomas 75–84 metų amžiaus asmenims. Jis kinta nuo 7,4 proc. juodaodžių iki 15,8 proc. baltaodžių ir kinų populiacijose ($p = 0,03$). Taip pat nustatyta, kad vėlyvosios AGDD paplitimas yra 0,3 proc. juodaodžių tarpe, 0,2 proc. ispanų populiacijoje, 0,6 proc. baltaodžių populiacijoje ir 1,0 proc. kinų populiacijoje (Klein, ir kt., 1992). Didžiausias eksudacinės AGDD paplitimas buvo nustatytas kinų populiacijoje. Taip pat kai kurie autoriai nurodo, kad 43–54 metų amžiuje AGDD nustatoma 8,5 proc. gyventojų, kad kas ketvirtam asmeniui 70–74 metų, o vyresniems nei 75 metai AGDD diagnozuojama 37 proc. gyventojų (Klein, ir kt., 1992), kiti autoriai teigia, kad AGDD serga visi devyniasdešimtmečiai bei vyresni (Hirvela, ir kt., 1996).

Numatoma, kad išsivysčiusiose pasaulio šalyse nuo 1980 m. iki 2020 m. senyvo amžiaus žmonių populiacija padidės 186 procentais, besivystančiose šalyse – 356 procentais (Foster, ir kt., 2000). Nustatyta, kad amžiaus ilgėjimas yra natūralus AGDD rizikos veiksnys, todėl prognozuojama, kad toks vyresnio amžiaus žmonių skaičiaus augimas sąlygos dažnesnį aklumą. Atsižvelgiant į tai, Pasaulinė sveikatos organizacija teigia, kad 2020 m. pasaulyje bus net 54 milijonai aklųjų, vyresnių nei 60 metų dėl visų akių ligų (Foster, ir kt., 2000).

4.2. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos rizikos veiksniai

AGDD yra daugiaveiksnės etiologijos liga, kurios pasireiškimą lemia tiek aplinkos, rizikos bei genetiniai veiksniai. Priedo 2 lentelėje pateikti įvairių tyrėjų analizuoti veiksniai, galintys turėti įtakos AGDD pasireiškimui. Daugelio tyrėjų nuomone, rizikos veiksniai negali būti vertinami kaip neabejotinai AGDD sukeliančios priežastys. Epidemiologinės studijos AGDD įtraukia į paveldimų ligų sąrašą, nes pastebėta, kad šeimos nariams yra didesnė rizika susirgti AGDD (Smith, ir kt., 1998; Hyman, ir kt., 2002).

Remiantis dvynių metodu bei sergančiųjų genealoginių medžių analize nustatytas akivaizdus genetinis polinkis sirgti AGDD (Meyers, ir kt., 1994).

Seddon ir bendraautoriai taip pat nustatė, kad tarp giminių ši liga paplitusi ženkliai dažniau nei kontrolinėje grupėje (Seddon, ir kt., 1997). Panašus Klaver ir kolegų tyrimas nustatė, kad galimybė pasireikšti AGDD brolių ir seserų palikuonims, kurie serga AGDD, gerokai didesnė, palyginus su kontroline grupe (Klaver, ir kt., 1998). Pastarosios studijos nustatė, kad svarbiausias ligą lemiantis veiksnys yra paveldėjimas, tačiau ne mažiau reikšmingi yra ir aplinkos veiksniai.

Svarbiausi rizikos veiksniai, kurie gali turėti įtakos AGDD pasireiškimui, pateikti priedo 2 lentelėje.

4.3. Tinklainės pokyčiai sergant amžine geltonosios dėmės degeneracija

Geltonosios dėmės degeneraciniai pakitimai pasireiškia: drūzų formavimusi, tinklainės pigmentinio epitelio pakitimais, tinklainės pigmentinio epitelio ir gyslainės choriokapiliarinio sluoksnio, Brucho membranos pažeidimu, eksudacine geltonosios dėmės degeneracija su gyslainės neovaskulizacija, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka arba submakuliniais disciforminiais randiniais pakitimais ar geltonosios dėmės geografine atrofija. Drūzos kaupiasi tinklainėje, tarp Brucho membranos ir pigmentinio epitelio. Šis procesas yra siejamas su tinklainės pigmentinio epitelio ląstelių ir fotoreceptorių progresuojančia degeneracija (Young, ir kt., 1987). Drūzos sutrikdo tinklainės deguonies apykaitą ir nulemia fotoreceptorių degeneraciją, o regėjimo funkcijų pažeidimas koreliuoja su pažeistų fotoreceptorių kiekiu. Geltonosios dėmės centre yra didžiausias fotoreceptorių kiekis, čia dominuoja kūgeliai, o ją supančios *parafoveos* srityje vyrauja stiebeliai. Pradinėse stadijose daugiausia pažeidžiami fotoreceptoriai, esantys *parafoveos* srityje.

Drūzos skirstomos į kietas (4.3.1 pav.) ir minkštas (4.3.2 pav.). Drūzos susideda iš neutralių lipidų, iš esterifikuoto ir neesterifikuoto cholesterolio, sudarančio 3,2 proc. sauso svorio (Li, ir kt., 2007; Pauleikhoff, ir kt., 1992; Mullins, ir kt., 1999). Drūzų sudėtyje taip pat yra angliavandenių, (Mullins,

ir kt., 1999; Mullins, ir kt., 2000) cinko (Lengyel, ir kt., 2007), ir taip pat mažiausiai 129 rūšys skirtingų baltymų, įskaitant ir apolipoproteinus (apoE, apoB) ir užląstelinės matricos baltymus (Crabb, ir kt., 2002). Drūzų baltymai yra susiję su uždegimu (amiloidas, imunoglobulinai, faktoriai X, C5, ir C5b kompleksas, komplemento H faktorių ir faktorių B) (Anderson, ir kt., 2002; Johnson, ir kt., 2001; Hageman, ir kt., 2001). Apytiksliai apie 30 proc. drūzų, kurių diametras yra 15 μm , susideda iš neesterifikuoto cholesterolio, nefibrilinio amiloido ir mažo kiekio angliavandenių (Li., ir kt., 2007; Mullins, ir kt., 1999).

Kietos drūzos gali sukelti pigmentinio epitelio ir choriokapiliarinio sluoksnio (toje vietoje, kur yra drūza) atrofiją. Minkštos drūzos gali susilieti ir sukelti eksudacinę pigmentinio epitelio, o vėliau ir neuroepitelio atšoką. Procesui progresuojant vystosi gyslainės neovaskulizacija.



4.3.1 pav. *Dešinės akies dugne, geltonojoje dėmėje stebimos kietos drūzos*



4.3.2 pav. *Kairės akies dugne, geltonojoje dėmėje stebimos minkštos drūzos*

4.4. Matrikso metaloproteinazės: klasifikacija ir veikimo mechanizmai

Matrikso metaloproteinazės (*MMP*) – tai proteoliziniai fermentai, kurie skaido ir modifikuoja beveik visus užląstelinio matrico komponentus bei dalyvauja patologinėje ir fiziologinėje audinių remodeliacijoje (Chakraborti, ir kt., 2003). Nustatyti 24 skirtingi genai, koduojantys *MMP* šeimai priklausančių proteazių raišką (Puente, ir kt., 2003). *MMP* pagal struktūrines ypatybes ir skaidomus substratus skirstomos į šešias grupes: kolagenazes, želatinazes, stromelizinus, matrilizinus, membraninio tipo *MMP* ir kitas *MMP* (Vihinen, ir kt., 2005). Šiuo metu žinomos visos 23 *MMP* šeimos narės, jų lokalizacija chromosomose, jų ardomi substratai, egzogeniniai *MMP* aktyvatoriai ir *MMP* aktyvuojamos proteazės (Vihinen, ir kt., 2005; Visse, ir kt., 2003) (4.4.1 lentelė).

4.4.1 lentelė. Žmogaus matrikso metaloproteinazės (*MMP*), jų lokalizacija chromosomose, ardomi substratai, egzogeniniai *MMP* aktyvatoriai, bei jų aktyvuojamos proteazės

MMP šeima	Grupė	Vieta chromosomoje	Ardomi substratai	Aktyvuojama	Aktyvuoja
Kolagenazės					
MMP-1	Kolagenazė-1	11q22.2-22.3	Fibrilinis kolagenas, želatina, lamininas, osteonektinas	MMP-3, -7, -10, plazminas MMP-3, -10, plazminas MMP-2, -3, -10, -14, -15, plazminas	MMP-2 ND MMP-2, -9
MMP-8	Kolagenazė-2	11q22.2-22.3			
MMP-13	Kolagenazė-3	11q22.2-22.3			
MMP-18	Kolagenazė-4	Žmoguje nerasta			
Stromelizinai					
MMP-3	Stromelizinas-1	11q22.2-22.3	Nefibrilinis kolagenas, lamininas, fibronektinas	Plazminas, kalikreinas Elastazė, katepsinas G Furinas	MMP-1, -9 MMP-1, -9 ND
MMP-10	Stromelizinas-2	11q22.2-3			
MMP-11	Stromelizinas-3	22q11.2			
Matrilizinai					
MMP-7	Matrilizinas	11q22.2-22.3	Kolagenas, želatina, elastinas	MMP-3, plazminas ND	MMP-9 ND
MMP-26	Matrilizinas-2	11q22.2			

4.4.1 lentelė. Žmogaus matrikso metaloproteinazės (MMP), jų lokalizacija chromosomose, ardomi substratai, egzogeniniai MMP aktyvatoriai, bei jų aktyvuojamos proteazės (tęsinys)

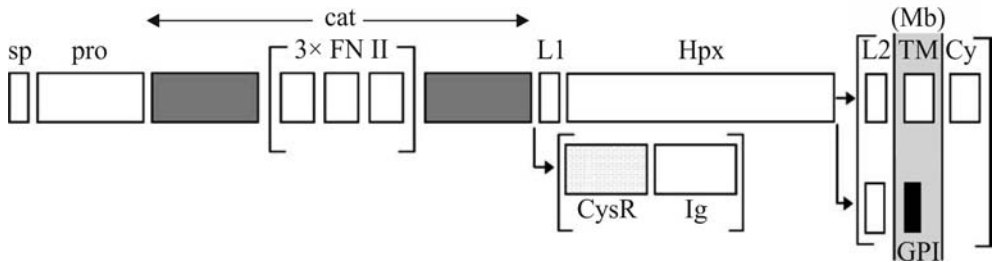
MMP šeima	Grupė	Vieta chromosomoje	Ardomi substratai	Aktyvuojama	Aktyvuoja
Želatinazės					
MMP-2	Želatinazė A	16q13	Fibrilinis IV, V tipo kolagenas, želatina	MMP-1, -13, -14, -15, -16 MMP-2, -3, -7, -13, plazminas, tripsinas, chemo-tripsinas, katepsinas G	MMP -9, -13 ND
MMP-9	Želatinazė B	20q12-13			
Membraninio tipo MMP					
MMP-14	MT1-MMP	14q12.2	Kolagenas, želatina, proteoglikanai, fibrinas, fibrinogenas, lamininas	Plazminas, furinas ND ND ND ND ND	MMP-2, -13 MMP-2, -13 MMP-2 MMP-2 MMP-2
MMP-15	MT2-MMP	16q12.2			
MMP-16	MT3-MMP	8q21			
MMP-17	MT4-MMP	12q24			
MMP-24	MT5-MMP	20q11.2			
MMP-25	MT6-MMP	16p13.3			
Kitos MMP					
MMP-12	Metalo elastazė	11q22.2-22.3	IV tipo kolagenas, želatina, kazeinas, amelogeninas, lamininas	ND	ND
MMP-19	-	12q14		Tripsinas	ND
MMP-20	Enamelizinas	11q22.3		ND	ND
MMP-21	XMMP	ND		ND	ND
MMP-23	CA-MMP	1p36.3		ND	ND
MMP-27	CMMP	11q24		ND	ND
MMP-28	Epilizinas	17q21.1		ND	ND

ND – nėra duomenų.

Visų žinomų MMP struktūra panaši. Pagrindiniai MMP molekulės komponentai (4.4.1 pav.):

- signalinis peptidas, kuris būtinas, kad MMP būtų išskirta iš ląstelės
- propeptidas, jo dėka MMP yra neaktyvi

- katalizinis metaloproteinazės domenas, turintis Zn^{2+} joną, būtiną fermentiniam aktyvumui
- ašinis peptidas, sujungiantis katalizinį domeną su hemopeksino domenu
- hemopeksino domenas, nulemiantis *MMP* gebą skaidyti atitinkamą substratą (Nagase, ir kt., 2006).



4.4.1 pav. Matrikso metaloproteinazių domeno struktūra
(Hideaki, ir kt., 2006)

sp – signalinis peptidas. pro – propeptidas. cat – katalizinis domenas. FNII – fibronektino II tipo domenas. L1 – 1-as ašinis peptidas. Hpx – hemopeksino domenas. L2 – 2-as ašinis peptidas. Mb – plazminė membrana. TM – transmembraninis domenas. Cy – citoplazminė dalis. CysR – cisteino prisotintas domenas. Ig – į imunoglobuliną G panašus domenas. GPI – glikozilfosfatidilinozitolio membraninis inkaras.

MMP molekulėse aptinkami keturi pagrindiniai domenai (Nagase, ir kt., 2006). *MMP-2* ir *MMP-9* (želatinazės A ir B) kataliziniame domene turi tris fibronektino II tipo domenus, kurių dėka gali geriau skaidyti kolageną ir želatiną. *MMP-2* ir *MMP-9* skaidomi substratai gali skirtis, *MMP-2* gali pasižymėti kolagenazės būdingomis savybėmis (Patterson, ir kt., 2001). Rentgenologinės kristalografijos analizės ir branduolinio magnetinio rezonanso spektroskopijos metodais nustatytos kai kurių *MMP* trimatės struktūros. Šiuo metu visiškai išaiškinta žmogaus *MMP-2* molekulės sandara bei *MMP-1*, -3, -9 atskirų domenų erdvinė struktūra (Murphy, ir kt., 2008) (4.4.2 pav.).

A *MMP*, sudėtyje turinti minimalų domenų kiekį (*MMP-7*)



B *MMP*, sudėtyje turinti hemopeksino domeną

Paprasti (*MMP-1*, *MMP-3*, *MMP-8*, *MMP-10*, *MMP-12*,
MMP-13, *MMP-18*, *MMP-19*, *MMP-20*)



Sudėtyje turinti 1-ąjį ašinį peptidą (*MMP-11*)



Transmembraninis domenas su 2-uoju ašiniu peptidu

(*MMP-14*, *MMP-15*, *MMP-16*, *MMP-17*, *MMP-24*, *MMP-25*)



Sudėtyje turinti fibronektino II tipo domeną (*MMP-2*, *MMP-9*)



■ Signalinis peptidas

■ Propeptidas

■ C Cisteino prisotintas domenas

■ Transmembraninis domenas

■ Katalizinis domenas

■ Zn⁺⁺ Cinką jungianti sritis

■ 2-as ašinis peptidas

■ Hemopeksino domenas

■ Fibronektino II tipo domenas

■ 1-as ašinis peptidas

4.4.2 pav. Šiuo metu visiškai išaiškinta žmogaus *MMP-2* molekulės sandara bei *MMP-1*, -3, -9 atskirų domenų erdvinė struktūra (Murphy, ir kt., 2008)

Nestimuliuojamų audinių kultūrų bei sveiko audinio ląstelių *in vivo* *MMP* raiška yra maža. Daugelis faktorių gali skatinti *MMP* produkciją: citokinai, augimo faktoriai, naviko augimą stimuliuojantys faktoriai, fizinis stresas, ląstelės-TJA ir ląstelės-ląstelės tarpusavio sąveika (Westermarck, ir kt., 1999). Manoma, kad yra keturi matrikso metaloproteinazių veikimo mechanizmai: 1) *MMP* gali paveikti ląstelių migraciją pakeisdamos ląsteles iš

adhezinio į ne adhezinį fenotipą bei suardydamos užląstelinę erdvę. 2) *MMP* gali pakeisti užląstelinės erdvės mikroaplinką ribodamos ląstelių proliferaciją, apoptozę. 3) *MMP* gali moduluoti biologiškai aktyvias molekules skaldydamos ar išlaisvindamos jas iš užląstelinės erdvės. 4) *MMP* gali keisti proteazių aktyvumo balansą skaldydamos fermentus ar jų inhibitorius (Westermarck, ir kt., 1999).

4.4.1. Mutacijų įtaka matrikso metaloproteinazių (*MMP-2*, *MMP-3* ir *MMP-9*) aktyvumo reguliacijai

MMP raiškos aktyvumą gali lemti įvairių genų polimorfizmas promotoriaus srityje, kai pažeidžiama transkripcijos faktorių ir kitų reguliacinių elementų prisijungimo vieta. Dažniausiai *MMP* polimorfizmas atsiranda dėl promotoriaus srities nukleotidų pokyčio: insercijos, substitucijos arba dėl mikrosatelitų nestabilumo (Ye, ir kt., 2000). Apie 90 proc. atvejų nustatomas tik vieno nukleotido polimorfizmas, pasikeičiant vienai iš DNR grandinės bazių sekų (Ra, ir kt., 2007). Tačiau kai kuriuose *MMP* genų promotorių srityse aptinkamas kelių alelių polimorfizmas vienu metu. Manoma, kad didžioji dalis nustatomų polimorfizmų nėra biologiškai aktyvūs. Tik nedidelė dalis polimorfizmų, keičiančių geno transkripcijos intensyvumą, laikomi gyvybiškai svarbiais, jie gali turėti įtakos formuojantis „genetiniam polinkiui“ sirgti tam tikromis ligomis (Ye, ir kt., 2000).

MMP-3 geno -1171 bazių porų promotoriaus pozicijoje yra mutacija (NCBI VNP identifikacijos Nr. rs3025039), kuri turi įtakos geno raiškai. *MMP-3* koduojantis genas yra 11 chromosomos ilgojo peties 11q22.2–11q22.3 regione. *MMP-3* promotoriuje adenino (A) įsiterpimas -1171 bazių porų pozicijoje lemia 6 adeninų (6A) susidarymą vietoje 5. Nurodoma, kad 6A alelis turi didesnę afinitetą prisijungti ZBP-89 transkripcijos faktoriui, kuris mažina promotoriaus transkripcinį aktyvumą ir atitinkamo geno raišką (Ye, ir kt., 1996). *In vitro* tyrimais irgi įrodyta, kad 5A alelis turi didesnę aktyvumą ir reikšmę genų raiškai nei 6A alelis (Medley, ir kt., 2003). *Ex vivo* tyrimais taip pat nustatyta, kad *MMP-3* mRNR ir baltymų aktyvumas skiriasi priklausomai nuo genotipo: didžiausias yra esant 5A/5A genotipui, vidutinis – 5A/6A, o mažiausias – 6A/6A (Ye, ir kt., 1996; Medley, ir kt., 2003).

MMP-2 geno -735 promotoriaus transkripciniame regione taip pat nustatyta mutacija (NCBI VNP identifikacijos nr. rs2285053), kuri sąlygoja promotoriaus aktyvumą. *MMP-2* koduojantis genas yra 16 chromosomos ilgojo peties 16q13-q21 regione. *MMP-2* promotoriuje -735 bazių poroje citidino nukleotido pakeitimas timino nukleotidu lemia promotoriaus akty-

vumą, nes suardoma SP-1 transkripcijos prisijungimo vieta, o T alelis sąlygoja sumažėjusį promotoriaus aktyvumą (Yu, ir kt., 2004).

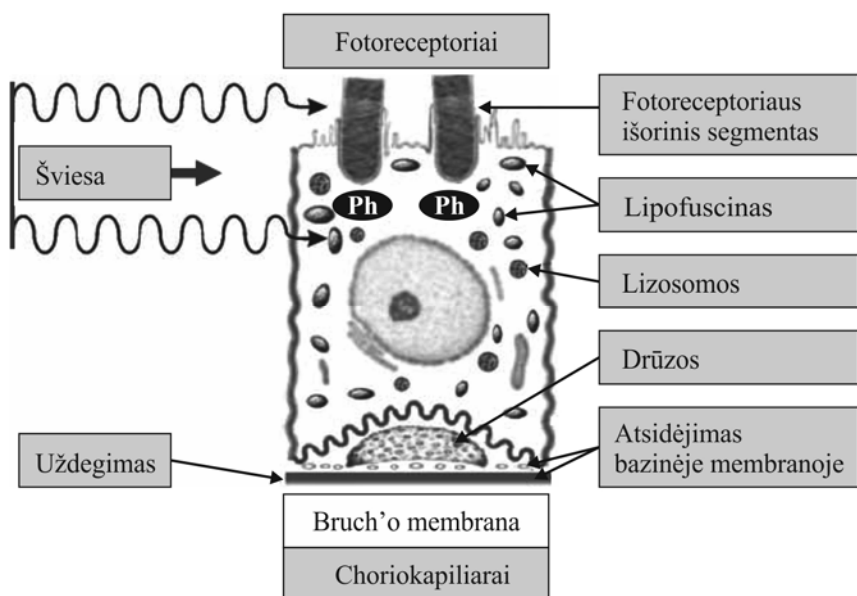
MMP-2 geno -1306 promotoriaus transkripciniame regione citidino nukleotidas pakeičiamas timino nukleotidu, (NCBI VNP identifikacijos nr. rs243865), suardoma Sp-1 transkripcijos faktoriaus prisijungimo vieta, kaip ir įvykus *MMP-2* (-735) geno promotoriaus transkripcinio regiono mutacijai (Vasku, ir kt., 2002), tuomet promotorius praranda 50 proc. savo aktyvumo (Price, ir kt., 2001). *MMP-2* koduojantis genas yra 16 chromosomos ilgojo peties 16q13-q21 regione.

MMP-9 geno -1562 bazių porų promotoriaus srityje yra mutacija (NCBI VNP identifikacijos Nr. rs3918242), keičianti promotoriaus aktyvumą. Įvykus citidino nukleotido pakeitimui timino nukleotidu, branduolio baltymų kompleksui daug sunkiau prisijungti prie DNR grandinės, kai yra T alelis. Nustatyta, kad kai C alelis pakeičiamas T aleliu promotoriaus aktyvumas padidėja net 1,5 karto (Zhang, ir kt., 1999). *MMP-9* koduojantis genas yra 20 chromosomos ilgojo peties 20q11.2-q13.1 regione.

Matrikso metaloproteinazės dalyvauja užląstelinės matricos ardyme bei remodeliavimosi procese. Jų raiška transkripcijos lygyje gali priklausyti nuo geno promotoriaus mutacijų bei įvairių transkripcijos faktorių. *MMP-2*, *MMP-3* ir *MMP-9* promotorinių sričių VNP mutacijos pacientams sergantiems eksudacine AGDD yra mažai tirtos, o sergant pradine AGDD apskritai nėra tirtos, o pateikti tyrėjų duomenys – prieštaringi.

4.4.2. Matrikso metaloproteinazių raiška tinklainėje ir gyslainėje

Kraujo-tinklainės (hemoretinalinis) barjeras susideda iš tinklainės kapiliarų tamprųjų jungčių, kurios praleidžia tik smulkias molekules, o ne stambias (tai yra baltymus, lipidus) ir tinklainės pigmentinio epitelio tamprųjų jungčių, kurios nepraleidžia skysčių iš gyslainės. Tik pažeidus Brucho membraną ar tinklainės pigmentinį epitelį yra suardomas kraujo tinklainės barjeras. Brucho membrana yra penkiasluoksnė užląstelinė matrica (Hogan, 1972), kurios dėka vyksta abipusė difuzija tarp tinklainės pigmentinio epitelio ir gyslainės. Tinklainės pigmentinio epitelio bazinė membrana yra prilipusi prie Brucho membranos. Ši poringa membrana susideda iš elastinių skaidulų, esančių tarp dviejų kolageno sluoksnių. Su amžiumi Brucho membrana storėja ir ląstelių medžiagų apykaitos produktų sankaupos (drūzos) atsideda bazinėje membranoje (4.4.2.1 pav).



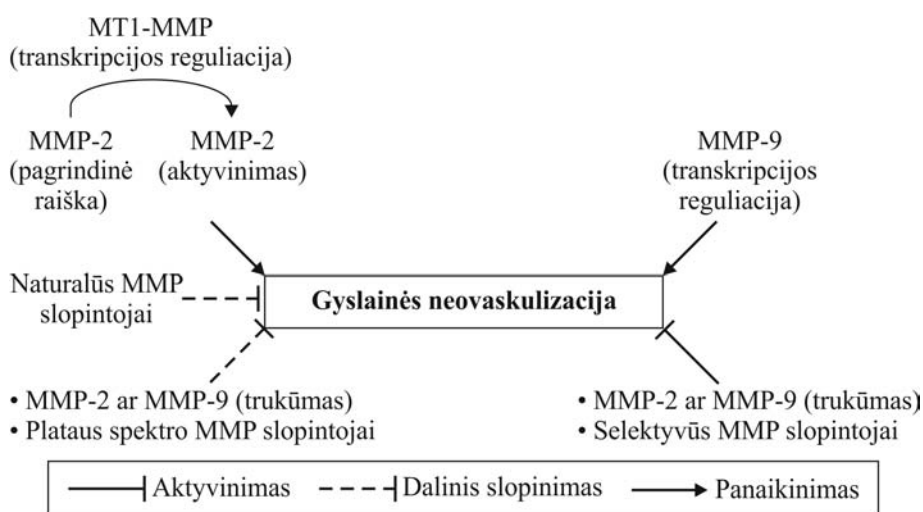
4.4.2.1 pav. Drūzų formavimasis tinklainėje (Nowak, 2006).

Li Guo ir bendr. nustatė, kad *MMP-3*, *MMP-2* ir *MMP-9* yra aptinkami Brucho membranoje, o *MMP-2* ir *MMP-9* raiška didėja augant amžiui (Li, ir kt., 1999). Taip pat nustatė, kad *MMP-2* raiška yra mažesnė centrinėje tinklainės dalyje nei periferijoje. Brucho membrana su amžiumi storėja, o gyslainė plonėja, o *MMP* raiška didėja Brucho membranoje. *MMP* kilmė, kurios gali būti aptinkamos Brucho membranoje ir gyslainėje, išlieka nevisiškai aiški. Manoma, kad yra trys *MMP* šaltiniai: tai tinklainės pigmentinio epitelio (TPE) ląstelės, gyslainė ir plazma, esanti gyslainės kraujagyslėse. Išaugintos *in vitro* TPE ląstelės taip pat sintetina ir išskiria *MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-3* ir *MMP-9* ir *TIMP*. Dvejopai aiškinama, kaip šie fermentai patenka į Brucho membraną. Pirmas – šie fermentai gali būti išskiriami iš plazmos, TPE ar/ir gyslainės ir tada patenka pasyvios difuzijos būdu į Brucho membraną. Tai, žinoma, gali padaryti tik *MMP*, turinčios mažą molekulinį svorį, tokios kaip *MMP-1* (52 kDa), *MMP-2* (65 kDa) ir *MMP-3* (57 kDa), kadangi pro Brucho membraną gali prasiskverbti tik medžiagos, kurių molekulinis svoris yra nuo 65 iki 74 kDa. Antras kelias – sutapus išskiriamų *MMP* bei sintezuojamų struktūrinių Brucho membranos komponentų molekuliniam svoriui, *MMP* pasyvios difuzijos būdu patenka į tarpląstelinį jungiamąjį Brucho membranos audinį. Šis būdas paaiškintų *MMP-9* patekimą į užląstelinę erdvę.

MMP-1, *MMP-2*, *MMP-3*, ir *MMP-9* raiška reguliuojama įvairiais lygiais: tai geno transkripcija, fermento aktyvinimas ir slopinimas. Natūralūs slopin-

tojai žinomi kaip matrikso metaloproteinazių audinių inhibitoriai (*TIMP*), kurie reguliuoja aktyvių ir neaktyvių *MMP* formų santykį. *MMP* yra sintetamos kaip profermentai – neaktyvios latentinės formos. Skilus jungčiai tarp propeptido ir katalizinio domeno, propeptidas atskeliamas ir neaktyvi fermento forma virsta aktyvia.

4.4.2.2 paveiksle vaizduojamas spėjamas želatinazių, *MT1-MMP* (*MMP-14*) ir *MMP* inhibitorių patogenezinis mechanizmas, formuojantis gyslainės neovaskulizacijai. Gyslainės neovaskulizacija yra susijusi su padidėjusia *MMP-9* raiška transkripcijos metu ir neaktyvios *MMP-2* virsmu aktyvia, dėl *MMP-14* netiesioginio poveikio. Šis procesas galėtų būti slopinamas fiziologinių (*TIMP-1* ir *TIMP-2*) ir sintetinių inhibitorių.



4.4.2.2 pav. Schema vaizduoja spėjamus funkcinius želatinazių mechanizmus, *MT1-MMP*, ir *MMP* inhibitorių esant gyslainės neovaskulizacijai (Lambert, ir kt., 2003).

Manoma, kad *MMP* dalyvauja ankstyvoje gyslainės neovaskulizacijos pasireiškimo fazėje. Sintetiniai inhibitoriai, veikiantys tiesiogiai *MMP-2* ir *MMP-9*, ir *MT1-MMP* (*MMP-14*), daug efektyvesni, esant gyslainės neovaskulizacijai, nei plataus veikimo spektro sintetiniai inhibitoriai. *MMP* gali turėti dvejopas funkcijas: vieni *MMP* šeimos nariai gali skatinti, o kiti gali stabdyti neovaskulizacijos pasireišimą (Lambert, ir kt., 2003).

4.4.3. Matrikso metaloproteinazių raiškos ir amžinės geltonosios dėmės sąsajų tyrimai

AGDD etiopatogenezeje didžiausias dėmesys skiriamas *MMP-2* ir *MMP-9*, dar vadinamomis atitinkamai želatinazėmis A ir B, dėl jų gebėjimo *in vitro* skaidyti želatiną (heterogeninį vandenyje tirpių baltymų mišinį, išgautą kolageno dalinės hidrolizės metu). Atlikus pacientų, sergančių AGDD, chirurginiu būdu pašalintos subfoveolinės fibrovaskulinės membranos tyrimą, buvo nustatyta *MMP-9* raiška membranos kraštuose ir po tinklainės pigmentinio epitelio ląstelėmis (De La Paz, ir kt., 1998). Chau ir bendr. nustatė, kad sveikų asmenų, sergančiųjų pradine AGDD bei eksudacine AGDD tiriamųjų grupėse, kraujo plazmos *MMP-2* koncentracija patikimai nesiskyrė, tačiau skyrėsi kraujo plazmos *MMP-9* koncentracijos, atitinkamai 265 ± 134 ng/ml, 659 ± 315 ng/ml ir 740 ± 494 ng/ml ($p=0,008$) (Chau, ir kt., 2003).

Taigi AGDD yra būdingas *MMP-9* raiškos padidėjimas. Nustatyta, kad *MMP-9* promotoriaus regiono citozino-adenino (CA) sekų skaičius lemia transkripcijos aktyvumą, t.y šio geno raišką (Ye 2000). Pelių mezangiumo ląstelių tyrimai parodė, kad *MMP-9* promotoriaus srities 24 CA sekų pasikartojimas lemia net iki 20 kartų didesnę *MMP-9* raišką, lyginant su 20 CA pasikartojimu (Fornoni, ir kt., 2002). Todėl pastaraisiais metais vis didesnis dėmesys skiriamas *MMP-9* promotoriaus regiono mikrosatelitų CA 13–27 sekų sąsajai su eksudacine AGDD. 2003 m. Italijos Trieste universitetinėje akių ligų klinikoje atlikto tyrimo duomenimis, ilgesni *MMP-9* promotoriaus mikrosatelitai siejasi su sergančiųjų AGDD gyslainės neovaskulizacija (Fiotti, ir kt., 2007). Aleliai su 22 ar daugiau CA pasikartojimų yra dažniau aptinkami AGDD pacientų grupėje. Nustatyta, kad asmenų, turinčių bent vieną alelį su ≥ 22 CA pasikartojimais, rizika susirgti AGDD padidėja dvigubai. Šis polimorfizmas nėra ligos priežastis, bet didina *MMP-9* raišką, o tai gali skatinti kraujagyslių pralaidumą bei gyslainės neovaskulizaciją (Fiotti, ir kt., 2007). Nebuvo skirtumo tarp pagrindinių veiksnių (lytis, amžius, diabetas, rūkymas ir dislipidemija), darančių įtaką AGDD ir *MMP-9* polimorfizmo. Vienintelė sąsaja su rizikos veiksniais buvo stipri linijinė koreliacija tarp ilgesnių mikrosatelitų ir padidėjusio kūno masės indekso (KMI) (Fiotti, ir kt., 2007).

Taip pat skiriamas didelis dėmesys *MMP-3* sąsajoms su AGDD, kuris skaido bazinės membranos komponentus, IV tipo kolageną ir fibronektiną. *MMP-3* geno polimorfizmas gali būti svarbus faktorius tiek dalyvaujant kraujagyslių remodeliacijoje, tiek sąlygojant arterijų sustandėjimą. Duomenys apie *MMP-3* poveikį AGDD pasireiškimui priešingi. Vokietijos mokslininkai patvirtino, kad *MMP-3* raiška padidėja dėl oksidacinio streso poveikio (Alge-

Priglinger, ir kt., 2009). Švedijos mokslininkai *MMP-3* raiškos pašalintoje fibrovaskulinėje akies membranoje nenustatė (Steen, ir kt., 1998).

Atlikti mokslininkų tyrimai įrodė, kad matrikso metaloproteinazių genų raiškos padidėjimas yra svarbus amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimui, o šių matrikso metaloproteinazių: *MMP-2* (-735), *MMP-2* (-1306), *MMP-3* (-1171), *MMP-9* (-1562) genų sričių VNP sergant tiek pradine, tiek vėlyvąja AGDD iki šiol nebuvo tirti. Iki šiol nebuvo atlikta jokių mums žinomų genetinių tyrimų sergant pradine AGDD.

4.5. Širdies ir kraujagyslių ligų sąsajos su amžine geltonosios dėmės degeneracija

Pastaraisiais metais atkreiptas dėmesys į AGDD sąsajas su IŠL. Širdies ir kraujagyslių ligų ir AGDD rizikos veiksnių bendrumas leidžia manyti apie jų panašią patogenezę (Snow, ir kt., 1999). Lentelėje pateikti įvairių tyrėjų analizuoti veiksniai, galintys įtakoti tiek AGDD, tiek IŠL atsiradimą (4.5.1 lentelė). Lentelėje matome, kad daugelis veiksnių įtakojančių AGDD ir IŠL pasireiškimą yra bendri, ir tik keletas veiksnių turi priešingą poveikį ligų pasireiškimui.

Net keletas atliktų mokslinių tyrimų nustatė širdies ir kraujagyslių ligų sąsajas su AGDD. NHANES I (*National Health and Nutrition Examination Survey I*) tyrimas nustatė, kad AGDD paplitimas buvo didesnis tarp sergančių širdies ir kraujagyslių ligomis asmenų (Golberg, ir kt., 1988). Hyman ir bendr. nustatė, kad dažniau širdies ir kraujagyslių ligomis ir insultu suserga pacientai, kuriems yra AGDD (Hyman, ir kt., 1983). Cruickshanks ir bendraautorai nustatė ryšį tarp krūtinės anginos ir pradinės AGDD (Cruickshanks, ir kt., 1997). Sun ir kolegos teigė, kad sergant ankstyvąja AGDD, padidėja rizika susirgti IŠL (Sun, ir kt., 2009).

Taip pat yra įrodyta, kad vyresnis amžius, rūkymas, hipertenzija, hipercholesterolemija, estrogenų vartojimas po menopauzės, diabetas, nesaikingas riebalų ir alkoholio vartojimas, maža antioksidantų koncentracija kraujyje ir maiste didina riziką susirgti tiek AGDD, tiek IŠL (4.5.1 lentelė).

Tačiau širdies ir kraujagyslių ligų ryšys su AGDD nustatytas ne visose studijose. Wang ir bendraautorai ištyrė 12 536 asmenų 49-73 amžiaus nenustatė sąsajų tarp ankstyvų AGDD formų ir IŠL, tik sergantiems vėlyvąja AGDD, IŠL buvo nustatoma dažniau (Wang, ir kt., 1988). O kai kurių studijų autoriai, kaip Framingham (Kahn., ir kt., 1977), Beaver Dam (Klein, ir kt., 2003), Blue Mountains (Smith, ir kt., 1998), Roterdamo (Vingerling, ir kt., 1995) apskritai nenustatė jokio ryšio tarp AGDD ir IŠL.

Manoma, kad arterinė hipertenzija pažeidžia submakulinės srities galines arterijas ir arterioles, sukeldama vietinę išemiją ir apsunkindama medžiagų apykaitos produktų pašalinimą, o tai skatina AGDD atsiradimą (Bishoff, ir kt., 1983; Friedman, ir kt., 1995).

Vienos studijos nenustatė AGDD sąsajų su padidėjusiu sistoliniu ir diastoliniu kraujo spaudimu, o kitų studijų duomenys prieštaringi. AGDD ir padidėjusio kraujo spaudimo ryšio nenustatė Beaver Dam (Klein, ir kt., 2003), Kolorado (Cruikshank, ir kt., 1997), Blue Mountains (Smith, ir kt., 1998), Oulu (Hirvela, ir kt., 1996), Roterdamo (Vingerling, ir kt., 1995) ir Cardiovascular Health studijų tyrėjai (Klein, ir kt., 2003), Hisayama studijoje reikšmingas hipertenzijos ir AGDD ryšys nustatytas tik vyrams (Miyazaki ir kt., 2003). Hyman drauge su bendraautoriais nustatė sąsajas tarp padidėjusio diastolinio kraujo spaudimo ir eksudacinės AGDD (Hyman, ir kt., 1992). Tačiau NHANES I ir Prancūzijos mokslininkai nustatė sąsajas tarp AGDD ir padidėjusio kraujo spaudimo (Goldberg, ir kt., 1988).

Tyrėjų duomenys prieštaringi, vieni mokslininkai nustatė ryšį tarp AGDD ir IŠL, kitų tyrėjų duomenimis nebuvo nustatyta sąsajų tarp AGDD ir IŠL.

Tiek AGDD, tiek IŠL yra daugiaveiksnės etiologijos ligos, kurių pasireiškimą lemia ne tik genetiniai, bet ir aplinkos bei rizikos veiksniai. Atlikus tyrimų apžvalgą, galima padaryti prielaidą, kad AGDD ir IŠL patogeneziniame mechanizme yra labai daug bendrų veiksmų, darančių įtaką šių ligų pasireiškimui.

Kitų tyrėjų gauti rezultatai pilnai nepaaiškina šių ligų bendrumo, todėl tikimasi, kad šis tyrimas padės geriau įvertinti ir suprasti MMP genų polimorfizmo įtaką amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimui bei bendrumui su širdies ir kraujagyslių ligomis nustatyti.

4.5.1 lentelė. Tirtieji veiksniai, galintys turėti įtakos amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD) ir išeminės širdies ligos (IŠL) pasireiškimui

Veiksniai	Poveikis AGDD	Literatūra	Poveikis IŠL	Literatūra
Amžius	Pagrindinis AGDD pasireiškimui ir progresavimo rizikos veiksnys. Kuo vyresnis žmogus, tuo didesnė AGDD rizika. 10 proc. pacientų 66–74 m. ir 30 proc. pacientų 75–85 m. amžiaus diagnozuojama AGDD	(Tomany, ir kt., 2004)	ŠKL dažnis didėja su didėjančiu amžiumi vyrams, o moterų dažniau suserga IŠL pomenopauziniame laikotarpyje	(Domarkienė, ir kt., 2003)
Rūkymas	Cigarečių rūkymas du kartus padidina AGDD riziką, o tikimybė susirgti šia liga tiesiogiai priklauso nuo surūkytų cigarečių skaičiaus ir rūkymo trukmės. Manoma, kad rūkymas mažina antioksidantų koncentraciją serume, pažeidžia gyslainės kraujotaką, didina geltonosios dėmės oksidacinį pažeidimą ir taip didina AGDD riziką	(Chakravarthy, ir kt., 2007 ir Thornton, ir kt., 2005)	Cigarečių rūkymas dvigubai padidina riziką susirgti ŠKL bei 70 proc. padidina mirtingumo riziką	(Chen, ir kt., 2002; Pitsavos, ir kt., 2002)
Hipertenzija	Padidėjęs arterinis kraujo spaudimas 1,5 karto padidina eksudacinės AGDD pasireiškimui tikimybę	(Klein, ir kt., 2003)	Pacientams, sergantiems arterine hipertenzija, rizika numirti nuo ŠKL padidėja nuo dviejų iki keturių kartų	(Brook, ir kt., 2000)
Kūno masės indeksas	Nustatyta, kad nutukę asmenys du kartus dažniau serga AGDD	(Clemens, ir kt., 2005)	Rizika nutukusiems žmonėms susirgti išemine širdies liga yra du/tris kartus didesnė	(Manson, ir kt., 1987)
Cholesterolis	Padidinta didelio tankio lipoproteinų koncentracija kraujyje, bet ne bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje yra susijusi su AGDD pasireiškimu	(Leeuwen, ir kt., 2004)	Rizika susirgti IŠL susijusi su padidėjusiu bendrojo cholesterolio ir žemo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija bei su maža didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija	(Stamler, ir kt., 1993; La Rosa, ir kt., 1990)

4.5.1 lentelė. Tirtieji veiksniai, galintys turėti įtakos amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD) ir išeminės širdies ligos (IŠL) pasireiškimui (tęsinys)

Veiksniai	Poveikis AGDD	Literatūra	Poveikis IŠL	Literatūra
Apo E	Apo E2 yra apsauginis faktorius, t.y. mažina AGDD pasireiškimo tikimybę	(Souied, ir kt., 1998)	Apo E4 yra susijęs su hipercholesterolemija ir didesne rizika susirgti IŠL	(Davignon, ir kt., 1999)
Dieta	Didelis riebalų, ypač gyvulinės kilmės, kiekio suvartojimas siejamas su padidėjusia rizika susirgti AGDD tiek vyrams, tiek moterims. Žuvies produktų (bent 2 kartus savaitėje), bet kurios rūšies riešutų vartojimas, padeda sumažinti AGDD tikimybę	(Clemons, ir kt., 2005; SanGiovanni, ir kt., 2007)	Didelis suvartojamas sočiųjų ir nesočiųjų riebiųjų rūgščių kiekis yra susijęs su padidėjusia rizika susirgti išemine širdies liga. Tuo tarpu mono ir polisočiosios riebiosios rūgštys mažina riziką susirgti IŠL	(Hu, ir kt., 1997)
Oksidacinis stresas	Teigiama, jog sergant AGDD, tinklainės pigmentinio epitelio lizosomose kaupiasi mažo molekulinio svorio fototoksiniai, pro-oksidaciniai melanino oligomerai, kurie gali būti iš dalies atsakingi už „virškinimo“ greičio mažėjimą išorinio fotoreceptorų segmento tinklainės pigmentiniame epitelyje. Sumažėjęs išorinio fotoreceptorų segmento „virškinimo“ greitis yra siejamas su lipofuscino formavimusi bei AGDD	(Sarangarajan, ir kt., 2005)	Ženkliai sumažėjusi antioksidantų koncentracija kraujyje padidina riziką susirgti miokardo infarktu	(Kumar, ir kt., 2008)
Antioksidantai	Maža vitamino C, E, karotinoidų, cinko ir kitų antioksidantų koncentracija kraujyje ir maiste gali turėti įtakos AGDD	(Cho, ir kt., 2001)	Antioksidantai (vitaminas C, vitaminas E, flavonoidai ir karotinas) mažina aterosklerozės pasireiškimo tikimybę	(Price, ir kt., 1997)

4.5.1 lentelė. Tirtieji veiksniai, galintys turėti įtakos amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD) ir išeminės širdies ligos (IŠL) pasireiškimui (tęsinys)

Veiksniai	Poveikis AGDD	Literatūra	Poveikis IŠL	Literatūra
Vitaminas D	Maža vitamino D koncentracija yra susijusi su ankstyvos AGDD pasireiškimu, bet nėra susijusi vėlyvąja AGDD	Parekh, ir kt., 2007	Maža vitamino D koncentracija kraujyje (25(OH)D) yra susijusi su padidėjusia rizika susirgti miokardo infarktu	(Giovannucci, ir kt., 2008)
Homocisteinas	Padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje yra susijęs su padidinta rizika AGDD pasireikšti	(Rochtchina, ir kt., 2007)	Padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje yra susijęs su išeminės širdies ligos pasireiškimu	(Rochtchina, ir kt., 2007)
Padidėję uždegimo žymenys kraujyje	AGDD yra susijusi su padidėjusiu leukocitų, fibrinogeno, oksidotų mažo tankio lipoproteinų, cholesterolio ir C-reaktyviojo baltymo kiekiu. C-reaktyviojo baltymo ir homocisteino koncentracijos padidėjimas kraujyje yra būdingas šiam susirgimui	(Shankar, ir kt., 2006; Smith, ir kt., 1998; Seddon, ir kt., 2004; Wine, ir kt., 2005)	C-reaktyvusis baltymas nustatomas pacientams sergantiems miokardo infarktu ar nestabiliąja krūtinės angina	(Rao, ir kt., 2010)
Uždegimas	Drūzų baltymų sudėtyje esantys imunoglobulinai bei komplemento faktorių komponentai yra siejami su imuninio komplekso nusėdimu (pvz., C5b-9 kompleksas), vadinamaisiais ūmios uždegimo fazės baltymais (pvz., amiloido P komponentu ir α 1-antitripsinu), imuninį atsaką moduliuojančiais baltymais (pvz., vitronektinu, klusterinu, Apo E, membranos baltymo faktoriumi, komplemento receptorių 1), pagrindinio audinių suderinamo komplekso II klasės antigenais ir HLA-DR bei ląstelių diferenciacijos antigenais. Toliau pažengusios AGDD sąsajas su uždegiminiu procesu įrodo gyslainėje randamos daugiabrando lės gigantinės ląstelės bei leukocitai	(Johnson, ir kt., 2000; Hageman, ir kt., 2001)	Uždegimas yra svarbus aterogenezės veiksnys	(Libby, ir kt., 2009)

4.5.1 lentelė. Tirtieji veiksniai, galintys turėti įtakos amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD) ir išeminės širdies ligos (IŠL) pasireiškimui (tęsinys)

Veiksniai	Poveikis AGDD	Literatūra	Poveikis IŠL	Literatūra
Paveldėjimas	Kuo daugiau žmonių šeimoje serga AGDD, tuo didesnė rizika susirgti šia liga kitiems šeimos nariams	(Smith, ir kt., 1998; Hyman, ir kt., 2002)	Šeimyninė anamnezė yra vienas iš didžiausių rizikos veiksnių	(Libby, ir kt., 2009)
Lytis	AGDD rizika moterims yra didesnė negu vyrams	(Busch, ir kt., 2005)	Mirtingumo rizika moterims nuo išeminės širdies ligos po menopauzės ženkliai padidėja	(Tunstall-Pedoe, ir kt., 1996)
Fizinis aktyvumas	Fizinis aktyvumas mažina AGDD pasireiškimą	(Seddon, ir kt., 2003)	Nejudra yra IŠL rizikos veiksnys. IŠL pasireiškimo tikimybė yra du kartus didesnė nei aktyviai sportuojantiems žmonėms	(Yarnell, ir kt., 2003)
Rainelės spalva	Kuo šviesesnė rainelė, tuo didesnė rizika susirgti AGDD	(Frank, ir kt., 2000)	–	–
Rasė/Etninė kilmė	AGDD dažniau diagnozuojama baltodžiams, nei juodaodžiams. Mikroskopiniai tyrimai parodo topografinį lipofuscino pasiskirstymą ir padidėjusį jo susikaupimą užpakaliniame akies poliuje ir geltonojoje dėmėje bei atvirkštinį ryšį tarp tinklainės pigmentinio epitelio lipofuscino ir melano koncentracijos. Šis atvirkštinis ryšys yra didesnis baltodžių akyse nei juodaodžių bei atitinka tyrimų, kurie parodė, kad AGDD prasideda anksčiau ir dažniau tose akyse, kuriose mažesnė pigmentacija, duomenis	(Frank, ir kt., 2000; Weiter, ir kt., 1986)	Juodaodžiai, sergantys miokardo infarktu, dažniau miršta nei baltieji	(Roig, ir kt., 1987; Jha, ir kt., 2003)

4.5.1 lentelė. Tirtieji veiksniai, galintys turėti įtakos amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD) ir išeminės širdies ligos (IŠL) pasireiškimui (tęsinys)

Veiksniai	Poveikis AGDD	Literatūra	Poveikis IŠL	Literatūra
Saulės šviesa	Tyrimų rezultatai prieštaringi, viena studija teigia, kad saulės šviesa neturi įtakos AGDD, tačiau kita studija teigia, jog saulės šviesa daro įtaką AGDD pasireiškimui	(West, ir kt., 1986; Toman, ir kt., 2004)	–	–
Katarakta	Tikėtinas ryšys tarp senėjimo proceso, pasireiškiančio kataraktos formavimuisi su daline branduolio skleroze ir AGDD. Vieni tyrėjai nenustatė ryšio tarp lęšiuko drumstčių ir AGDD, o kiti nustatė ryšį tarp lęšiuko branduolio sklerozės ir AGDD, treči nurodė, kad sergantiems AGDD dažniau stebima lęšiuko branduolio sklerozė nei kortikalinės drumstys	(West, ir kt., 1989; Klein, ir kt., 1998)	–	–
Kataraktos operacija	Akyse, kurioms buvo atlikta kataraktos operacija, dažniau nei neoperuotose akyse progresavo AGDD ir per 5 stebėjimo metus pasireiškė vėlyvoji AGDD	(Klein, ir kt., 1998)	–	–
Vienos akies AGDD	Padidina kitos akies AGDD pasireiškimo tikimybę 87 proc. 82 proc. pokyčių antroje akyje atsiranda per ketverius metus	(Gudnadottir, ir kt., 2005)	–	–

5. TIRTASIS KONTINGENTAS IR TYRIMO METODIKA

Tyrimo metodai patvirtinti ir tyrimas pradėtas 2007 m. rugsėjo mėnesį, gavus Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą (protokolo Nr. BE-2-14). Į tyrimą įtraukti pacientai pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Tyrimo eigoje suformuotos tiriamųjų grupės (5.1 pav.).

I grupė: pacientų, sergančių išemine širdies liga, grupė (**n=500**). Šie pacientai buvo gydomi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) MA Kardiologijos klinikoje 2007–2010 metais.

Tiriamųjų amžius buvo nuo 31 iki 87 metų. Ją sudarė 382 (76,4 proc.) vyrai ir 118 (23,6 proc.) moterų, kurie stacionarizavimo metu sirgo ūminiu miokardo infarktu arba yra sirgę miokardo infarktu praeityje, kuris buvęs dokumentuotas. Ši grupė buvo suskirstyta į tris pogrupius:

I.1. pogrupis. Pacientai, sergantys išemine širdies liga ir amžine geltonosios dėmės degeneracija drauge (**n=244**). Šios grupės tiriamųjų amžius pasiskirstė nuo 36 iki 87 metų ($62,1 \pm 10,8$), ją sudarė 174 (71,3 proc.) vyrai ir 70 (28,7 proc.) moterų.

I.2. pogrupis. Pacientai, sergantys tik išemine širdies liga, grupe (**n=256**). Tiriamųjų amžius pasiskirstė nuo 31 iki 87 metų ($59,6 \pm 11,1$), šią grupę sudarė 208 (81,25 proc.) vyrai ir 48 (18,75 proc.) moterys.

I.3. pogrupis. Ji sudaryta iš I.1. ir iš I.2. pogrupių asmenų (**n=280**), atsižvelgiant į atsitiktinės Kauno miesto gyventojų, kuriems tirtas AGDD paplitimas imties amžių. Šią grupę sudarė 235 (83,9 proc.) vyrai ir 45 (16,1 proc.) moterys.

I.4. n=100. Šią grupę sudarė 100 oftalmologiškai sveikų pacientų (34 vyrai ir 66 moterys), jų amžius $62,85 \pm 11,88$. Ši pacientų grupė sudaryta iš sirgusių tik IŠL, iš I.2. pogrupio.

Įtraukimo kriterijai į I pagrindinę tiriamųjų grupę:

- 1) amžius ≥ 31 metai;
- 2) miokardo infarktas ar nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas anamnezėje (Thygesen, ir kt., 2007; Bassand, ir kt., 2007).

I pagrindinės grupės neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- 1) abejotina miokardo infarkto diagnozė praeityje ar nėra persirgtą miokardo infarktą patvirtinančios dokumentacijos;
- 2) neatlikta koronarografija;
- 3) sunkios gretutinės somatinės (vidutinis ar ryškus lėtinis inkstų, kepenų, plaučių funkcijos nepakankamumas, išplitęs navikinis procesas), psichinės ligos;
- 4) paciento nesutikimas dalyvauti moksliniame tyrime.

II grupė: pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija, tačiau nesergančių išeminės širdies ligos ūminiais sindromais (**n=148**). Šie pacientai buvo atrenkami 2007–2010 metais, LSMU MA Akių ligų klinikos poliklinikoje, pagal pasirinktus pacientų įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijus. Tiriamųjų amžius pasiskirstė nuo 35–93 metų ($65,69 \pm 11,59$), šią grupę sudarė 41 (27,7 proc.) vyras ir 107 (72,3 proc.) moterys.

II.1. pogrupis n=109 pacientai, sergantys AGDD, funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenų palyginimui. Taigi šią tiriamųjų grupę sudarė 109 pacientai. I-ą pogrupį sudarė 79 pacientai, sergantys pradine lengva amžine geltonosios dėmės degeneracija (24 vyrai ir 55 moterys, tiriamųjų amžius $62,85 \pm 11,88$), II-ą tiriamųjų pogrupį, sudarė 30 pacientų, sergančių pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija (9 vyrai ir 21 moteris, tiriamųjų amžius $72,15 \pm 9,93$). I grupėje tiriamųjų amžius pasiskirstė nuo 35 iki 88 metų. II grupėje nuo 50 iki 93 metų. Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenys palyginti sergant pradine lengva ir pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija tarpusavyje.

II.2. pogrupis n=100 pacientų sergančių AGDD, spalvų jauslės rodmenų palyginimui. Ši grupė sudaryta iš II grupės pacientų, tai yra sergančių AGDD, tačiau nesergantys IŠL. Šioje grupėje buvo 34 vyrai ir 66 moterys, tiriamųjų amžius $63,15 \pm 9,93$.

II grupės pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- 1) abiejų lyčių pacientai, nuo 35 iki 93 metų, kuriems diagnozuota pradinė lengva ar pradinė vidutinė amžinė geltonosios dėmės degeneracija, tačiau, nesirgę IŠL;
- 2) AGDD diagnozė patvirtinta dviejų oftalmologų, atlikus spalvotą akių dugno fotografiją;
- 3) sutikimas dalyvauti tyrime.

II grupės pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- 1) gretutinės akių ligos (didelio laipsnio refrakcijos ydos, ragenos drumstys, lęšiuko drumstys (dėl obskuracijos arba dėl negraduojamos akių dugno nuotraukos kokybės), keratitai, persirgti ūminis ar lėtinis uveitai, glaukoma, regos nervo ligos);
- 2) IŠL bei išeminiai ir hemoraginiai insultai;
- 3) sisteminės ligos (cukrinis diabetas, onkologinės ligos, sisteminės jungiamojo audinio ligos, lėtinės infekcinės ligos, būklės po audinių ar organų transplantacijos);
- 4) vėlyvoji amžinė geltonosios dėmės degeneracija, kuomet nustatyta gyslainės neovaskulizacija arba tinklainės pigmentinio epitelio geografinė atrofija;
- 5) akių dugno nuotraukos negraduojamos dėl obskuracijos akies optinėje sistemoje arba negraduojamos dėl akių dugno nuotraukos kokybės.

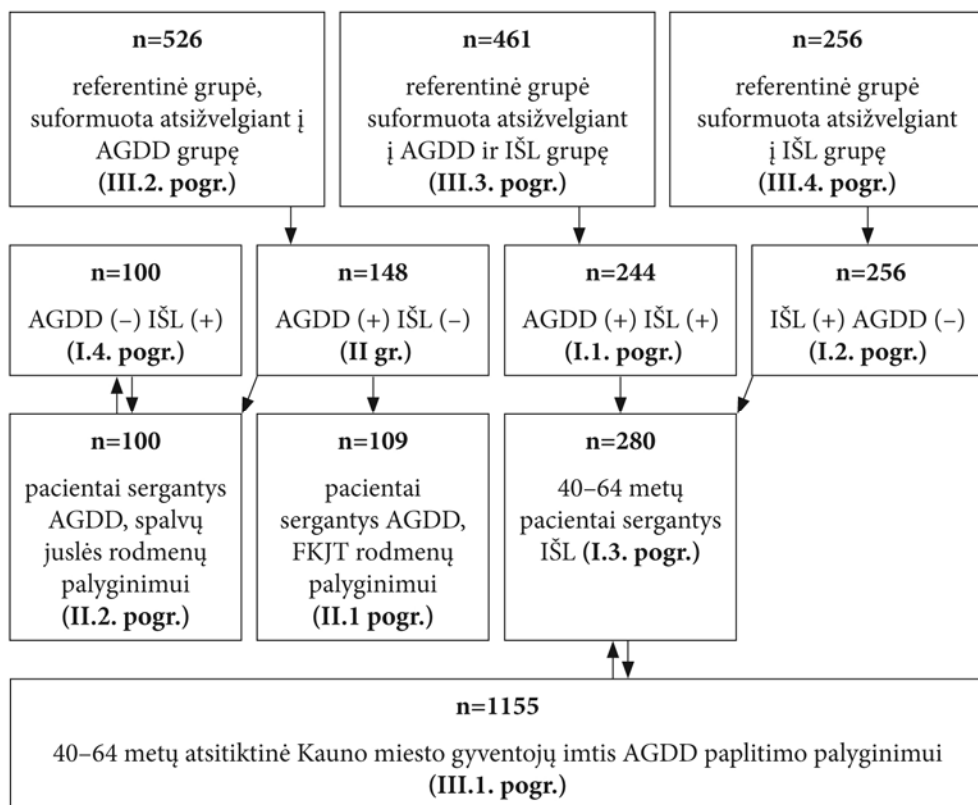
III grupė: referentinės grupės.

III.1. pogrupis: n=1155 atsitiktinės Kauno miesto gyventojų imties asmenys nuo 40 iki 64 metų. Pastarosios imtis sudaryta LSMU MA Kardiologijos instituto Populiacinių tyrimų laboratorijoje, vykdant atranką pagal Lietuvos Kauno miesto gyventojų registro duomenis, sistemškai pagal pasirinktą intervalą atrenkant į penkmetines amžiaus grupes asmenis pagal lytį. Į projektą (Cimabalas, ir kt., 2003), buvo įtraukti Kauno miesto gyventojai, kurių amžius nuo 35 iki 64 metų, 509 vyrai ir 646 moterys. III.1 ir 1.3 grupių amžiaus medianos tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p>0,05$).

III.2. pogrupis: n=526 asmenys MMP genų polimorfizmo ir genotipų pasiskirstymo palyginimui su pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija, tačiau nesergančių IŠL (II grupė). Grupę sudarė **35–93** metų (137 vyrai, 389 moterys) asmenys (vidutinis amžius $64,23\pm10,46$ metai). Ji buvo sudaryta iš atsitiktinės Kauno miesto gyventojų imties, kuri buvo surinkta vykdant LSMU MA Kardiologijos instituto Populiacinių tyrimų laboratorijai tarptautinį HAPIEE (*Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe*) projektą (Paesey, ir kt., 2006), CINDI (*Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention*) projektą (Grabauskas, ir kt., 2003), bei projektą „Sveikas Senėjimas“, kuriame atrinkti vyresni nei 65 metų asmenys. Referentinė grupė suformuota atsižvelgiant į amžiaus pasiskirstymą AGDD grupėje (II grupė), taigi referentinės grupės ir minėtų pacientų grupių amžiaus medianos tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p>0,05$).

III.3. pogrupis: n=461 asmuo MMP genų polimorfizmo ir genotipų pasiskirstymo palyginimui su pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija ir IŠL drauge (**I.1. pogrupis**), palyginimui su referentine grupe. Šią grupę sudrė **35–88** metų asmenys (321 vyras ir 140 moterų), vidutinis šios grupės asmenų amžius $62,62\pm10,34$. Ji buvo sudaryta tuo pačiu principu kaip ir **III.2. pogrupis**.

III.4. pogrupis: n=256 asmenys matrikso metaloproteinazių genų polimorfizmo ir genotipų pasiskirstymo palyginimui pacientų, sergančių IŠL (**I.2. pogrupis**), palyginimui su referentine grupe. Šią grupę sudarė **28–87** metų asmenys (208 vyrai ir 47 moterys), vidutinis šios grupės asmenų amžius $59,16\pm11,1$. Ji buvo sudaryta tuo pačiu principu kaip ir **III.2. pogrupis**.



5.1 pav. Tirtieji pacientai

5.1 Tyrimo struktūra bei tyrimai taikyti AGDD diagnozuoti

500 pacientų buvo atrinkti iš 619 pacientų (**pacientų, sergančių IŠL, atranką atliko dr. O. Gustienė ir gyd. D. Žaliaduonytė-Pekšienė**), sergančių IŠL. Diagnozė buvo nustatoma remiantis klinikiniais nestabilios krūtinės anginos ar miokardo infarkto simptomais, troponino I koncentracijos padidėjimu, elektrokardiografiniais bei echokardiografiniais parametrais. Visiems ligoniams buvo atlikta vainikinių arterijų angiografija bei pakenktosios kraujagyslės perkutaninė koronarografinė intervencija. Visiems ligoniams atlikta širdies susitraukimo dažnio, arterinio kraujospūdžio, ūgio, kūno svorio matavimai. Pacientų, sergančių IŠL ūminiais sindromais grupėje, buvo nustatomas kūno masės indeksas, tiriamas kraujo spaudimas. Kontingento įvertimui atlikta apklausa, naudojant klausimyną. Pacientai buvo apklausiami apie medikamentų vartojimą, fizinį aktyvumą, gyvensenos įpročius, išeminės širdies ligos rizikos veiksnius (rūkymas, cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija anamnezėje, buvusi dislipidemija, šeiminė anamnezė,

fizinis aktyvumas, alkoholio vartojimo įpročiai). Kraujas tyrimams buvo imamas iš alkūnės venos standartiniams tyrimams (bendras kraujo tyrimas, biocheminis kraujo tyrimas, lipidograma, troponino I koncentracijos kiekis).

Esant pagerėjusiai bendrai būklei visi (n=619 pacientų) buvo siunčiami oftalmologiniam ištyrimui į LSMU MA Akių ligų kliniką. Iš šių pacientų pagal anksčiau minėtus atrankos ir atmetimo kriterijus į tyrimą įtraukti **n=500 pacientų (I grupė).**

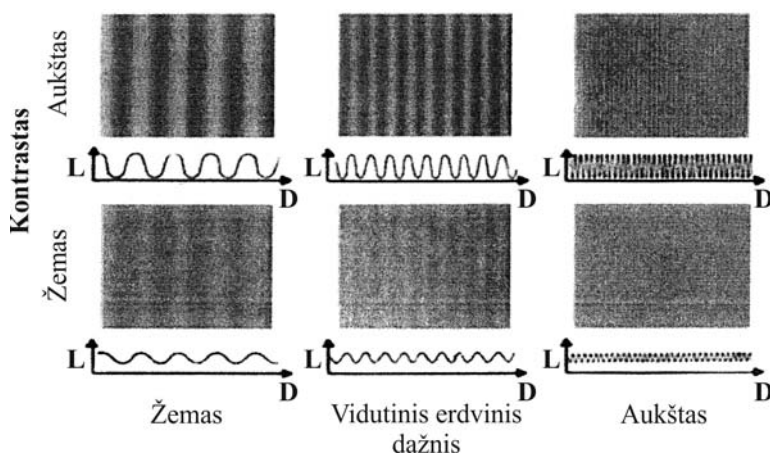
Pacientai, sergantys tik AGDD, tačiau nesergantys IŠL (n=163), buvo atrenkami LSMU MA Akių ligų klinikoje ambulatorinio apsilankymo (**pacientų, sergančių AGDD atranką atliko gydytoja V. Mazurkevičienė, gydytoja D.Vasiliauskienė ir dr. D. Žaliūnienė**) metu ir pakartotinai išsamiai tiriami oftalmologiškai, nesant oftalmologinių atmetimo kriterijų, pacientai toliau buvo tiriami kardiologų, atliekant širdies echoskopiją bei apklausą. Remiantis kardiologiniais tyrimais bei kardiologų rekomendacijomis, pacientai buvo įtraukiami arba ekskliuduojami iš tolimesnio tyrimo. Taigi į šią grupę atrinkti **n=148** pacientai, atitikę oftalmologinius ir kardiologinius atrankos kriterijus (**II grupė**). **Kardiologinę pacientų, sergančių AGDD atranką atliko dr. V. Mizarienė, gyd. D. Žaliaduonytė-Pekšienė ir dr. O. Gustienė.**

Visų tiriamųjų, tai yra sergančių IŠL ūminiais sindromais ir pacientų sergančių AGDD, tačiau nesergančių IŠL (**n=782**, tai yra visi 619 pacientų sergančių IŠL ir 163 sergantys AGDD), **tai yra I ir II grupės** pacientų, prieš juos įtraukiant ar ekskliuduojant iš tyrimo, buvo klausiama, ar turi skundų dėl regos pablogėjimo ar priedinių regos organų veiklos sutrikimų, apie persirgtas akių ligas, patirtas akių traumas, darytas operacijas, lašinamus ir kitaip vartojamus vaistus, ar nešioja korekcinius akinius, apie paveldėjimą ir darbo sąlygas. Visiems pacientams buvo: 1) vertintas nekoreguotas ir geriausias koreguotas regos aštrumas į tolį, taikytas segtuko skylutės (pinhole) tyrimas, buvo parenkami korekciniai lęšiai; 2) atliktas funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimas, dienos ir nakties sąlygomis su ir be akinančios šviesos; 3) spalvų joslės tyrimas; 4) atliktas tyrimas Amslerio tinkleliu; 5) matuotas akispūdis (Ščiotso tonometru); 6) akies priekinio segmento apžiūra plyšine lempa; Tiriamųjų vyzdžiai buvo plečiami 1 proc. tropikamidų; 7) lęšiukai apžiūrėti midriazėje, plyšinės lempos šviesos šaltinį nukreipiant 45° kampu optikos atžvilgiu ir šviesos pluoštą nuregulius specialia diafragma vertikaliai 2 mm pločio plyšiu, vertintos lęšiuko drumstys; 8) atlikta akių dugnų apžiūra naudojant monokulinį tiesioginį oftalmoskopą ir plyšinę lempą, naudojant dvigubai asferinį + 78 D lęšį; 9) atliktos akių dugno fotografijos; 10) esant indikacijoms optinė koherentinė tomografija; 11) analizuojant akių dugno nuotraukas taikyta skaitmeninės akių dugno vaizdų analizės sistema.

Taip pat visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams (**n=648**) (**I ir II grupės**) LSMU MA Kardiologijos klinikoje buvo imamas veninis kraujas iš alkūnės venos genetiniam ištyrimui. DNR išskyrimas ir MMP genų polimorfizmo tyrimas atliktas LSMU MA Kardiologijos instituto, Molekulinės kardiologijos laboratorijoje.

5.2. Funkcinis kontrastinio jautrumo tyrimas

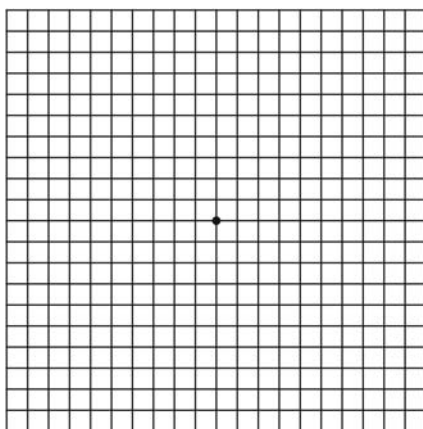
Funkcinis kontrastinio jautrumo tyrimas (FKJT) naudojant skirtingo kontrasto ir erdvinio dažnio sinuso bangos groteles (5.2.1 pav.), atliktas pagal Dr. Arthur P. Ginsburg metodiką OPTEC 6500 aparatu. Kontrastinis jautrumas vertintas penkiuose (1,5; 3,0; 6,0; 12,0; 18,0 ciklai/laipsnis) erdviuose dažniuose ir devyniose kontrastingumo pakopose. Ciklų skaičius viename laipsnyje – tai besikeičiančių juodų – baltų linijų (erdvinių dažnių) skaičius vieno laipsnio kampo regos lauke. Tyrimas atliktas esant geriausiam regos aštrumui nakties (3 cd/m^2) ir dienos (85 cd/m^2) sąlygomis, be (su) akinančios šviesos. Tyrimo metu pacientas apibūdino paskutinę matomą liniją kiekvienoje eilėje (A, B, C, D ir E) ir pasakė linijos kryptį: dešinė, vertikali, kairė. Paskutinė tikroji matoma linija kiekvienam erdviniam dažniui buvo pažymima kontrastinio jautrumo kreivėje. Kontrastinis jautrumas vertinamas naudojant logaritminę sistemę. Erdvinio dažnio logaritminės reikšmės skirtumas $0,15 \log$ vienetų buvo vertintas kaip kliniškai reikšmingas (Ginsburg 2006).



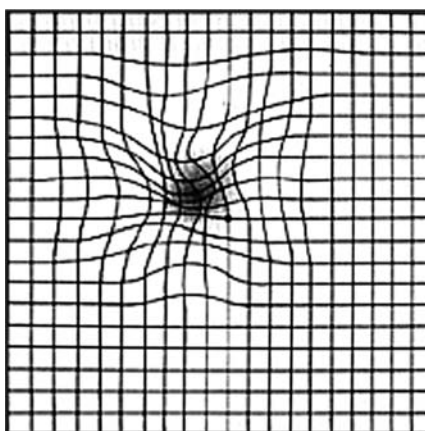
5.2.1 pav. Funkcinis kontrastinio jautrumo tyrimo, naudojant skirtingo kontrasto ir erdvinio dažnio sinuso bangos groteles, pavyzdys.

5.3. Tyrimas Amslerio tinkleliu

Tinklainės centrinės srities (geltonosios dėmės) funkcijos tyrimas atliktas naudojant Amslerio tinklelį. Abi akys tiriamos atskirai, tiriamajam žiūrint iš 40 cm į standartinio tinklelio (juodos linijos baltame fone) viduryje esantį tašką. Pacientų buvo klausiama ar nėra tinklelyje vietų, kurios matomos iškraipytos ar nematomos, ar yra kreivų ar nevienodo storio linijų. Jeigu tiriamasis nurodė, kad mato tiesias linijas (5.3.1 pav.), regėjimą vertinome kaip nepakitusį (neigiamas tyrimas Amslerio tinkleliu); jeigu pacientas nurodė, kad mato iškraipytas linijas, nevienodo storio ar buvo linijų, kurių nematė (5.3.2 pav.), konstatuota, kad regėjimas pakitęs (teigiamas tyrimas Amslerio tinkleliu).



5.3.1 pav. Regėjimas nepakitęs – neigiamas tyrimas Amslerio tinkleliu.



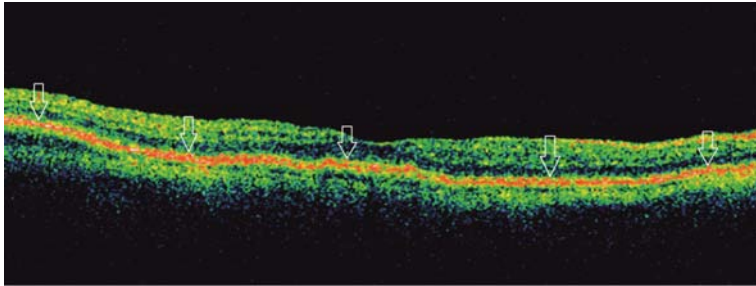
5.3.2 pav. Regėjimas pakitęs – teigiamas tyrimas Amslerio tinkleliu.

5.4. Optinė koherentinė tomografija

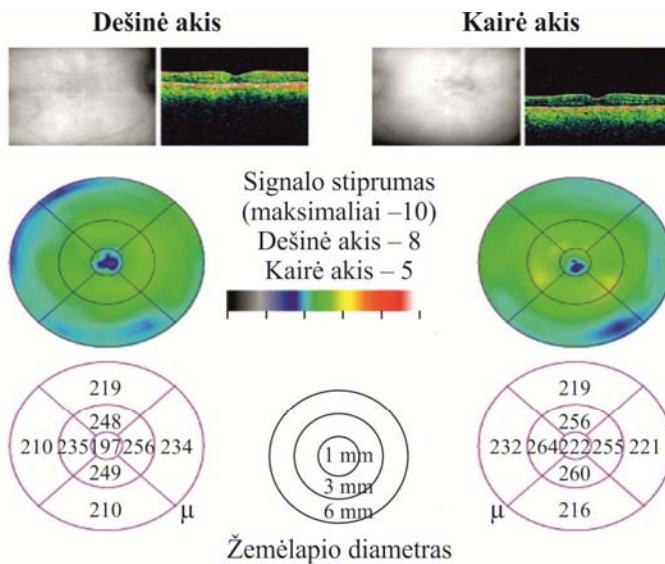
Optinė koherentinė tomografija (OKT) – pažangi kompiuterinė neinvazinė optinė technika, formuojanti akies tinklainės optinių skersinių pjūvių (tomogramų) vaizdą mažesne nei 10 μm skiriamąja geba (palyginimui – ultragarsinio tyrimo maksimali skiriamoji geba yra 150 μm). Veikimo principas remiasi žemo koherentiškumo spindulių, atsispindėjusių nuo audinių ir kontrolinių veidrodžių, interferencijos matavimais. Šviesos šaltinis yra liuminescencinis diodas, projektuojantis į tinklainę šviesos spindulius, artimus infraraudoniesiems (820 nm). Optinės interferometrijos principas analogiškas ultragarsinių tyrimų principui, tik vietoj garso naudojama šviesa. Esminis skirtumas slypi šviesos greityje, kuris beveik milijoną kartų didesnis už ultragarso. Dėl šio skirtumo įmanoma išskirti mažesnes nei 10 μm struktūras ir matyti tinklainės sluoksnius, TPE, choriokapiliarus.

OKT įgalina nustatyti ir išmatuoti: morfologinius tinklainės pokyčius, visos tinklainės storį, tinklainės nervinių skaidulų storį, tinklainės tūrį, įvairius optinio nervo disko parametrus. Siekiant išvengti galimų intervencinių tyrimų sąlygotų komplikacijų, OKT, esant tam tikroms patologijoms gali pakeisti fluorescencinę angiografiją: tinklainės ir TPE seroziniam ir hemoraginiam atšokimui, juvenilinei ir senatvinei amžinei geltonosios dėmės degeneracijai, intraretininėms ir preretininėms neovaskulizacijoms, tinklainės atrofijai.

Esant drūzoms OKT skenogramose stebimas tinklainės pigmentinio epitelio/Brucho membranos/choriokapiliarų komplekso sluoksnio netolygumas, unduliacija, dėl tam tikros medžiagos susikaupimo po ar pačioje Brucho membranoje (5.4.1–5.4.2 pav.). Lokalūs minėto komplekso pakilimai yra gan seklūs palyginus su ryškiai prominuojančiais šio komplekso pakilimais dėl serozinės tinklainės pigmentinio epitelio atšokos. Žemiau tinklainės pigmentinio epitelio/Brucho membranos/choriokapiliarų komplekso sluoksnio pakilimo dėl drūzų stebimas saikingai išreikštas hipereflektyvumas. Virš drūzų gali būti stebimi fotoreceptorių sluoksnio atrofiniai pokyčiai (Sohuman, ir kt., 2004).



5.4.1 pav. Atlikus optinę koherentinę tomografiją, stebimos drūzos geltonojoje dėmėje. Baltomis rodyklėmis pažymėtos tinklainės pigmentinio epitelio/Brucho membranos/choriokapiliarų komplekso sluoksnio netolygumas, unduliacija, dėl tam tikros medžiagos susikaupimo po ar apačioje Brucho membranos



Dešinė akis	Geltonosios dėmės storis	153+/-9 μ	Kairė akis	Geltonosios dėmės storis	183+/-13 μ
	Suminė geltonosios dėmės apimtis	6,35 mm ²		Suminė geltonosios dėmės apimtis	6,53 mm ²
	Naudoti skenavimai	1, 2, 3, 4, 5, 6		Naudoti skenavimai	1, 2, 3, 4, 5, 6

5.4.2 pav. Dešinės ir kairės akies tinklainės žemėlapis, tinklainės storio matavimai. Nustato geltonosios dėmės storį: apskaičiuojami sektorių vidurkiai. Foveos (centrinės duobutės) storio norma 150±20 μ, visų kitų kvadrantų parafoveos ir perifoveos srityse tinklainės storio norma – 300 μ

5.5. Spalvų joslės tyrimas

Spalviniam kontrastiniam jautrumui nustatyti buvo naudojami kompiuterinis Ribinio spalvinio kontrastinio jautrumo tyrimas, bei Farnsworth-Munsell 100 (F-M 100) atspalvių tyrimas.

F-M 100 tyrimas reikalauja spalvinius pavyzdėlius sudėlioti pagal atspalvį. Visų jų šviesumas bei sotumas yra pastovūs. Yra pateikiamos keturios „dėžutės“ kompiuterio ekrane, į kurias sudėti 88 spalviniai pavyzdėliai (5.5.1 pav). Du spalviniai pavyzdėliai kiekvienoje „dėžutėje“ pasikartoja ir naudojami kaip atraminės spalvos, tarp kurių yra išdėliojami kiti spalvų pavyzdėliai taip, kad gautųsi netolygus išdėliojimas ir atspalvių kitimas tarp tų dviejų atraminių spalvų. Spalviniai pavyzdėliai parinkti taip, kad apimtų visą atspalvių spektrą. Pavyzdėliai skiriasi tonu, pagal originalų Munsell tyrimą yra tiksliai vienodo šviesumo ir įsotinimo. Vienai „dėžutei“ buvo skirtos apie 2 minutės, tačiau tyrimo atlikimo trukmė nėra labai akcentuojama. Kiekvienam spalviniam pavyzdėliui yra priskiriamas eilės numeris. Rezultatas vertinamas suma skirtumų tarp tiriamojo nustatyto ir turinčio būti toje vietoje spalvinio pavyzdėlio numerio. Vertinamas spalvų skyrimo laipsnis. Jis gali būti: labai geras – klaidų skaičius iki 20, normalus vidutinis – klaidų iki 100, sutrikusi spalvų joslė – klaidų daugiau nei 100.



5.5.1 pav. Farnsworth-Munsell 100 spalvų joslės tyrimo pavyzdys

Spalvų joslės slenksčio teste ekrane parodomas pilko fono skritulys, kuriame atsitiktine tvarka rodomas horizontalus ar vertikalus parinktos spalvos brūkšnelis (5.5.2 pav). Tiriamasis turi nustatyti brūkšnelio skritulyje kryptį. Kai brūkšnelio skritulyje kryptis nustatyta neteisingai, padidinamas jo spalvos sodris. Nustačius teisingą brūkšnelio kryptį, sumažinamas jo spalvos sodris ir, esant tam pačiam brūkšnelio spalvos sodriui, keičiamas skritulio fono šviesis. Pirmas teisingas atsakymas po neteisingų atsakymų serijos arba pirmas neteisingas atsakymas po teisingų atsakymų serijos suvokiamas kaip spalvų joslės slenkstis šiai spalvai. Nustačius duotosios spalvos joslės slenkstį, keičiama brūkšnelio spalva, ir viskas pradedama iš pradžių. Duotosios spalvos joslės slenkstis nustatomas skirtumu tarp pilkos fono spalvos ir brūkšnelio (ar skaičiaus) spalvos, kurią pradeda matyti (arba jau nebemato) tiriamasis. Dviejų spalvų skirtumas aprašomas kaip atstumas tarp dviejų taškų CIE 1976 m. L^* , a^* , b^* spalvinių koordinatų sistemoje. Paciento spalvų joslės slenkstis – tai vidutinis spalvų joslės slenkstis visoms bandytoms spalvoms.

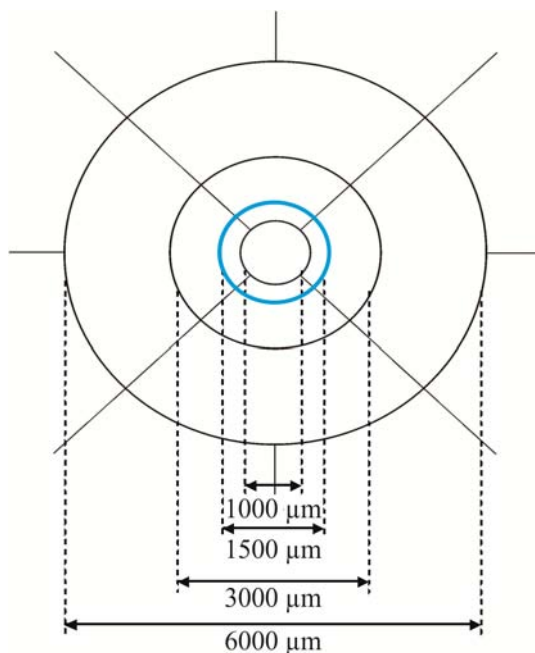


5.5.2 pav. Ribinio spalvinio kontrastinio jautrumo tyrimo pavyzdys

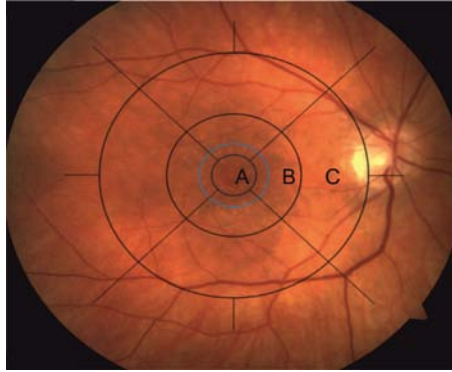
5.6. Tinklainės drūzų lokalizacijos ir jų skersmens matavimo bei šių vaizdų skaitmeninės analizės metodika

Detaliam akių dugno ištyrimui naudojamos spalvotos akių dugno fotografijos. Jų pagalba galima nustatyti drūzų diametrą, skaičių ir tipą, lokalizaciją, tinklainės pigmentinio epitelio pigmentacijos sutrikimus. Akių dugno nuotraukos atliktos skaitmenine kamera. Atlikta akių dugno fotografija: 45° ir papildomai 30° centrinės tinklainės dalies, centruojant į duobutę (*fovea*), reikalinga detaliai drūzų morfologinei analizei. Taip pat atlikta papildoma akių dugno nuotrauka, centruojant į regos nervo diską, siekiant įvertinti regos nervo disko skersmenį.

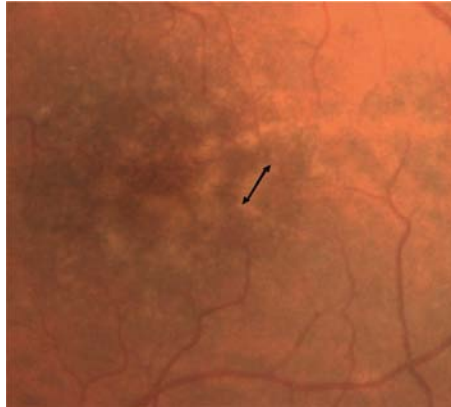
Norint nustatyti drūzų lokalizaciją ir drūzų skersmenį buvo naudota tinklainės drūzų lokalizacijos, jų skersmens matavimo bei šių vaizdų skaitmeninės analizės metodika. Matavimams panaudota standartinė mobilioji gardelė, susidedanti iš trijų koncentrinų apskritimų, kurių skersmuo atitinkamai 1000, 3000 ir 6000 μm (5.6.1–5.6.2 pav.). Realus drūzos dydis buvo nustatomas pagal tyrėjų (Moitinho, ir kt., 2007) apskaičiuotą regos nervo disko diametrą, apskaičiavus koeficientą, kurį taikant galima apskaičiuoti atstumus mikronais skaitmeninėje akių dugno nuotraukoje (5.6.3 pav.).



5.6.1 pav. Standartinė mobilioji gardelė, susidedanti iš trijų koncentrinų apskritimų, kurių skersmuo atitinkamai buvo 1000, 3000 ir 6000 μm (1500 μm – regos nervo disko diametras)



5.6.2 pav. Standartinės mobilios gardelės panaudojimas, norint nustatyti tinklainės drūzų lokalizaciją (A) 1000 μm – fovea, (B) 3000 μm – parafovea ir (C) 6000 μm – perifovea ir mėlynai pažymėtas apskritimas; (1500 μm – regos nervo disko diametras).



5.6.3 pav. Realus drūzos diametro nustatymas. Realus drūzos diametras nustatomas pagal žinomą regos nervo disko diametrą, apskaičiavus koeficientą, kurį taikant galima apskaičiuoti atstumus mikronais skaitmeninėje akių dugno nuotraukoje.

Drūzų skersmens matavimas:

Realus drūzos skersmens nustatymas skaitmeninėje nuotraukoje:

- pagal žinomą regos nervo disko skersmenį, nustatomas koeficientas k , leidžiantis paskaičiuoti atstumus mikrometrais (μm) skaitmeninėje nuotraukoje:

$$k = \phi_o / l_o,$$

Kur ϕ_o – žinomas regos nervo disko skersmuo (μm),

l_o – regos nervo disko skersmuo išreikštas taškų skaičiumi, išmatuotas skaitmeninėje nuotraukoje.

- tiriamoje skaitmeninėje nuotraukoje išmatuojamos drūzos skersmuo ld , išreikštas taškų skaičiumi;
- apskaičiuojamas realus drūzos skersmuo ϕd (μm):
 $\phi d = ldk$.

5.7. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos klasifikacija pagal AREDS

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija nustatoma remiantis matomais morfologiniais pokyčiais akių dugno nuotraukose, remiantis AGDD klasifikacijos sistema pagal AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) (*The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system 2001*).

1.1. Drūzų morfologija. Pagal drūzų skersmens didėjimą viduje išorinio apskritimo:

- 0) nėra
- 1) abejotinos
- 2) kietos drūzos ($<C_1, 125 \mu\text{m}$)
- 3) vidutinės minkštos drūzos ($>C_0 \leq C_1, >63 \mu\text{m} \leq 125 \mu\text{m}$)
- 4) didelės minkštos ribotos drūzos ($>C_1, 125 \mu\text{m}$)
- 5) didelės minkštos neapibrėžtos drūzos ($>C_1, 125 \mu\text{m}$)
- 5a) kristalinės/kalcifikuotos/blizgančios
- 5b) pusiau kietos
- 5c) serogranulinės
- 7) negraduojamos dėl obskuracijos
- 8) negraduojamos dėl nuotraukos kokybės

1.2. Vyraujantis drūzų tipas išorinio apskritimo viduje:

- 0) nėra
- 1) abejotinos
- 2) kietos drūzos ($<C_1, 125 \mu\text{m}$)
- 3) vidutinės minkštos drūzos ($>C_0 \leq C_1, >63 \mu\text{m} \leq 125 \mu\text{m}$)
- 4) didelės minkštos ribotos drūzos ($>C_1, 125 \mu\text{m}$)
- 5) didelės minkštos neapibrėžtos drūzos ($>C_1, 125 \mu\text{m}$)
- 5a) kristalinės/kalcifikuotos/blizgančios
- 5b) pusiau kietos
- 5c) serogranulinės
- 7) negraduojamos dėl obskuracijos
- 8) negraduojamos dėl nuotraukos kokybės.

1.3. Drūzų kiekis:

- 0) nėra
- 1) abejotinos
- 2) 1–9
- 3) 10–19
- 4) ≥ 20
- 7) negraduojamos dėl obskuracijos
- 8) negraduojamos dėl nuotraukos kokybės.

1.4. Drūzų dydis:

- 1) $< C_0$ ($< 63 \mu\text{m}$)
- 2) $\geq C_0 < C_1$ ($\geq 63 \mu\text{m}$, $< 125 \mu\text{m}$)
- 3) $\geq C_1 < C_2$ ($\geq 125 \mu\text{m}$, $< 175 \mu\text{m}$)
- 4) $\geq C_2 < C_3$ ($\geq 175 \mu\text{m}$, $< 250 \mu\text{m}$)
- 5) $\geq C_3$ ($\geq 250 \mu\text{m}$)
- 7) negraduojamos dėl obskuracijos
- 8) negraduojamos dėl nuotraukos kokybės.

1.5. Drūzų lokalizacija:

- 1) vidutinės periferijos polaukyje
- 2) išoriniame polaukyje
- 3) vidiniame polaukyje
- 4) centriniame polaukyje
- 4a) esantis centriniame polaukyje
- 4b) pačiame centriniame polaukyje
- 7) negraduojamos dėl obskuracijos
- 8) negraduojamos dėl nuotraukos kokybės.

1.6. Drūzų plotas apimantis polaukių:

- 1) $< 10 \text{ proc.}$
- 2) $< 25 \text{ proc.}$
- 3) $< 50 \text{ proc.}$
- 4) $\geq 50 \text{ proc.}$

Makulos hiperpigmentacija:

- 0) nėra
- 1) abejotina
- 2) yra $< C_0$ ($< 63 \mu\text{m}$)
- 3) yra $\geq C_0$ ($\geq 63 \mu\text{m}$)
- 7) negraduojama dėl obskuracijos
- 8) negraduojama dėl nuotraukos kokybės.

Makulos hipopigmentacija:

- 0) nėra
- 1) abejotina
- 2) yra $< C_0$ ($< 63 \mu\text{m}$)

- 3) yra $\geq C_0$ ($\geq 63 \mu\text{m}$)
- 7) negraduojama dėl obskuracijos
- 8) negraduojama dėl nuotraukos kokybės.

Hiper/hipopigmentacijos lokalizacija:

- 1) vidutinės periferijos polaukis
- 2) išorinis polaukis
- 3) vidinis polaukis
- 4) centrinis polaukis
- 4a) esantis centriniame polaukyje
- 4b) pačiame centriniame polaukyje
- 7) negraduojamos dėl obskuracijos
- 8) negraduojamos dėl nuotraukos kokybės.

Geografinė atrofija:

- 0) nėra
- 1) abejotina
- 2) yra $\geq C_2$
- 7) negraduojama dėl obskuracijos
- 8) negraduojama dėl nuotraukos kokybės.

Geografinės atrofijos lokalizacija:

- 1) vidutinės periferijos polaukis.
- 2) išorinis polaukis
- 3) vidinis polaukis
- 4) centrinis polaukis
- 4a) esantis centriniame polaukyje
- 4b) pačiame centriniame polaukyje
- 7) negraduojama dėl obskuracijos
- 8) negraduojama dėl nuotraukos kokybės.

Geografinės atrofijos plotas:

- 1) $\geq C_2 < C_3$
- 2) $\geq C_3 < C_4$
- 3) $\geq C_4 < 1000 \mu\text{m}$ (tinklelio centrinis žiedas)
- 4) $\geq 1000 \mu\text{m} < 3000 \mu\text{m}$ (vidinis žiedas)
- 5) $\geq 3000 \mu\text{m} < 6000 \mu\text{m}$ (išorinis žiedas)
- 6) $> 6000 \mu\text{m}$
- 7) negraduojama dėl obskuracijos
- 8) negraduojama dėl nuotraukos kokybės.

Neovaskulinė AGDD:

- 0) nėra
- 1) abejotina
- 2) yra

- 7) negraduojama dėl obskuracijos
- 8) negraduojama dėl nuotraukos kokybės.

Neovaskulinės AGDD pakitimai:

- 1) kieti eksudatai
- 2) serozinė neurosensorinės tinklainės atšoka
- 3) serozinė TPE atšoka
- 4) hemoraginė TPE atšoka
- 5) tinklainės kraujosrūva
- 6) randinis/glijos/fibrozinis audinys
- 7) negraduojama dėl obskuracijos
- 8) negraduojama dėl nuotraukos kokybės.

Neovaskulinės AGDD lokalizacija:

- 1) vidutinės periferijos polaukis
- 2) išorinis polaukis
- 3) vidinis polaukis
- 4) centrinis polaukis
- 7) negraduojama dėl obskuracijos
- 8) negraduojama dėl nuotraukos kokybės.

Neovaskulinės AGDD plotas:

- 1) $\geq C_2 < C_3$
- 2) $\geq C_3 < C_4$
- 3) $\geq C_4 < 1000 \mu m$
- 4) $\geq 1000 \mu m < 3000 \mu m$
- 5) $\geq 3000 \mu m < 6000 \mu m$
- 6) $> 6000 \mu m$
- 7) negraduojama dėl obskuracijos
- 8) negraduojama dėl nuotraukos kokybės.

Fluorescencinė angiografija:

1. hipofluorescencija,
2. hiperfluorescencija:
 - a) TPE defektas („lango defektas“)
 - b) GNV (gyslainės neovaskulinė membrana)
- 1) Klasikinė gyslainės neovaskulizacija
- 2) Okultinė gyslainės neovaskulizacija.

Remiantis matomais pokyčiais nustatoma: pradinė lengva AGDD, pradinė vidutinė AGDD, vėlyva sausa AGDD, vėlyva eksudacinė AGDD.

Pradinė lengva AGDD diagnozuojama, kai rasta daug mažų ir kelios vidutinio dydžio drūzos, kurių diametras 63–124 μ arba TPE pigmentacijos sutrikimas, o pradinė vidutinė AGDD diagnozuojama, kai vyrauja vidutinio dydžio drūzos ir bent viena didelė drūza, kurios diametras $\geq 125 \mu$ arba geografinė atrofija neapimanti centrinės duobutės polaukio. Vėlyvoji AGDD

diagnozuojama, kuomet nustatoma gyslainės neovaskulizacija arba TPE geografinė atrofija.

5.8. Dezoksiribonukleininės rūgšties išskyrimas ir genų polimorfizmo tyrimas

Dezoksiribonukleininės rūgšties (DNR) buvo išskirta naudojant Genominės DNR išskyrimo rinkinį (*Genomic DNA Purification Kit*, AB Fermentas) pagal gamintojo rekomendacijas ir silikagelinių kolonėlių metodu išskyrimui naudojant Genominės DNR išskyrimo rinkinį (*SorpoClean™ Genomic DNA Extracion Module*, *SORPO Diagnostics*) pagal gamintojo rekomendacijas.

Genų polimorfizmo tyrimą atliko Molekulinės kardiologijos laboratorijos jaunesnioji mokslo darbuotoja dr. Giedrė Šinkūnaitė-Maršalkienė.

Genų polimorfizmo tyrimas (*MMP-3* -1171 5A/6A, *MMP-2* -735 C/T, *MMP-2* -1306 C/T, *MMP-9* -1562 C/T genotipavimo tyrimas tikro laiko polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu).

MMP-2 -735 C/T (rs2285053) ir *MMP-2* -1306 C/T (rs243865) genotipavimui buvo naudoti rinkiniai („Applied Biosystem“, JAV). *MMP-3* -1171 5A/6A (rs3025058) ir *MMP-9* -1562 C/T genotipavimui skirti pradmenys ir molekuliniai žibukai buvo sukurti kompanijos „Metabion“, Vokietijoje, pagal mūsų pateiktas pradmenų sekas. Užtikrinant genotipavimo rezultatus, 20 ėminių buvo analizuoti su ROCH LightCycler realaus laiko PGR gausintuvu bei 17 ėminių buvo sekvenuoti „Sekvenavimo centre“. Buvo gauti tie patys rezultatai, patvirtinantys duomenų pasikartojamumą bei tikslumą. Genotipavimas buvo atliekamas tikro laiko PGR gausintuvu HT 7900 „Applied Biosystems“, JAV. Realaus laiko PGR reagentai (2X Maxima™ Probe/ROX qPCR Master mix buferis, fluorescensiniais dažais pažymėti žibukai ir sterilus ddH₂O buvo išimti iš –20 °C ir atšildyti kambario temperatūroje. Atšilus nucentrifuguoti (10 000 aps./min.) ir laikyti ledo vonioje. Buvo paruoštas atitinkamas *MMP-3* -1171 5A/6A, *MMP-2* -735 C/T, *MMP-2* -1306 C/T, *MMP-9* -1562 C/T VNP nustatymui realaus laiko PGR mišinys (5.8.1 lentelė).

5.8.1 lentelė. Realus laiko PGR mišinio paruošimas MMP-3 -1171 5A/6A, MMP-2 -735 C/T, MMP-2 -1306 C/T, MMP-9 -1562 C/T VNP nustatymui

Reagentai	Pradinė koncentracija	Galutinė koncentracija (bendras tūris 10 µl)	MMP-2 -735 C/T 1 pvz., µl	MMP-2 -1306 C/T 1 pvz., µl	MMP-3 -1171 5A/6A 1 pvz., µl	MMP-9 -1562 C/T 1 pvz., µl
2X Maxima™ Probe/ROX qPCR Master mix, (#K0232, „Thermo Fisher Scientific“, Lietuva)	2X	1X	5	5	5	5
sterilus ddH ₂ O (#R0582, „Thermo Fisher Scientific“, Lietuva)	–	–	3,5	3,5	2,8	2,8
Pirmaujančios sekos pradmuo, „Metabion“, Vokietija	10 pmol/µl	0,16 pmol/µl	–	–	0,4	0,4
Atsiliekančios sekos pradmuo, „Metabion“, Vokietija	10 pmol/µl	0,16 pmol/µl	–	–	0,4	0,4
YAKIMA Yellow žymėtas molekulinis žibukas „Metabion“, Vokietija	20 pmol/µl	0,4 pmol/µl	–	–	0,2	0,2
6 FAM žymėtas molekulinis žibukas, „Metabion“, Vokietija	20 pmol/µl	0,4 pmol/µl	–	–	0,2	0,2
„Applied Biosystem“ genotipavimo rinkinys C_26734093_20 (MMP-2 -735 C/T)	20X	1X	0,5	–	–	–
„Applied Biosystem“ genotipavimo rinkinys C_3225943_10 (MMP-2 -1306 C/T)	20X	1X	–	0,5	–	–

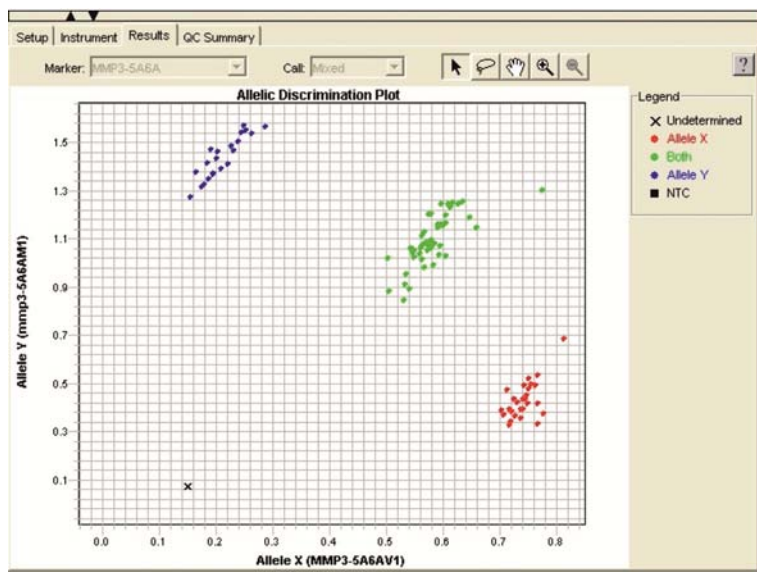
PGR reakcijos mišinys buvo išpilstomas po 9 µl į 96 šulinėlių plokštelę ir įpilama po 1µl matricinės bandinių DNR (~10 ng), 1µl neigiamos kontrolės (-K). Ant 96 šulinėlių plokštelės buvo užklijuota optinė plėvelė ir plokštelė centrifuguota 15 sekundžių, esant 10 000 aps./min. Genotipavimo reakcijos sąlygos pateiktos 5.8.2 lentelėje.

5.8.2 lentelė. *Optimalios genotipavimo reakcijos sąlygos nustatant MMP-3 -1171 5A/6A, MMP-2 -735 C/T, MMP-2 -1306 C/T, MMP-9 -1562 C/T genotipus tikro laiko PGR gausintuvu HT 7900 „Applied Biosystems“*

	Pradmenų sekos (F-pirmaujanti seka, R-atsilieikanti seka) ir molekuliniai žibukai	PGR sąlygų protokolai		Produkto dydis
MMP-2 -735 C/T	„Applied Biosystem“ patentas.	95°C 10 min.	40 ciklų: 95 °C 15 s 60 °C 60 s	Nenurodyta
MMP-2 -1306 C/T	„Applied Biosystem“ patentas.	95°C 10 min.	40 ciklų: 95 °C 15 s 60 °C 60 s	Nenurodyta
MMP-3 -1171 5A/6A	F: 5' -GTG GCC AAA TAT TTT CCC TGT ATT T - 3' ("Metabion", Vokietija) R: 5' -GGC ACC TGG CCT AAA GAC ATT - 3' ("Metabion", Vokietija) 5' - 6FAM- AAG ACA TGG TTT TTC CCC CCA TCA AA - BBQ ("Metabion", Vokietija) 5' -YAK-AAG ACA TGG TTT TTT CCC CCC ATC AA- BBQ ("Metabion", Vokietija)	95°C 10 min.	40 ciklų: 95 °C 15 s 60 °C 60 s	113bp
MMP-9 -1562 C/T	F:CAG ATC ACT TGA GTC AGA A ("Metabion", Vokietija) R:GGT GTA GTA TCA CTC TGT CA ("Metabion", Vokietija) 5' - 6FAM-TGG CGC ACG CCT ATA ATA CCA - BHQ-1-3' ("Metabion", Vokietija) 5'-Yakima Yellow™-TGG CGC ATG CCT ATA ATA CCA GC-BHQ ("Metabion", Vokietija)	95°C 10 min.	40 ciklų: 95 °C 30 s 58 °C 30 s 72 °C 30 s	225bp

Genotipuojant naudotos tikro laiko PGR programos: „Alelių nustatymas“ ir „Absoliutus gausinimas“. Toliau darbas buvo tęsiamas pagal gamintojo nurodytą darbo protokolą (www.appliedbiosystem.com/ „Allelic Discrimination Getting Started Guide“). Pasibaigus „alelių nustatymo“ (angl. „Allelic

Discrimination“) programai, buvo gauti genotipavimo rezultatai; kaip pavyzdys, pateiktas 5.8.1 paveikslas. Pagal skirtingų detektorių fluorescencijos intensyvumo santykį programa nustatė individų genotipus. X ašyje buvo pasirinktas VIC fluorescensiniais dažais arba Yakima Yellow žymėtas molekulinis žibukas, o Y ašyje FAM fluorescensiniais dažais žymėtas molekulinis žibukas.



5.8.1 pav. „Alelių nustatymo“ programos rezultatų diagrama.

„Alelių nustatymo“ programos rezultatų diagramos X ašyje buvo pasirinktas molekulinis žibukas, žymėtas VIC arba YAKIMA YELLOW fluorescensiniais dažais, o Y ašyje buvo atidėtas molekulinis žibukas, žymėtas FAM fluorescensiniu dažu. Priklausomai nuo molekulinio žibuko fluorescencijos intensyvumo programa automatiškai įvertino ir atidėjo X ir Y ašyse individų genotipus.

5.9. Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė buvo atliekama naudojant kompiuterinę programą „SPSS/w 13.0“ (Socialinių mokslų statistikos paketas programai Windows, Inc., Čikaga, Ilinojus, JAV). Duomenys pateikiami kaip realieji skaičiai (procentai), vidutiniai dydžiai ir standartiniai nuokrypiai (SN). Kiekybiniai duomenys, neturėję normaliojo skirstinio, palyginti neparametrinių dydžių lyginamaisiais testais (Buhl, Zofel, 2000). Skirtumams tarp dviejų nepriklausomų grupių nustatyti naudotas *Mann-Whitney U* kriterijus, tarp kelių skirtingų grupių – *Kruskal-Wallis H* kriterijus. MMP promotoriaus srities genų polimorfizmo pasiskirstymas sergantiems AGDD, AGDD ir IŠL

drauge ir referentinėje grupėje vertintas pagal *Hardy–Weinberg* ekvilibriumą (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Sergančiųjų amžine gel-tonosios dėmės degeneracija, bei IŠL drauge ir referentinės grupės MMP promotoriaus srities genų polimorfizmo pasiskirstymo homogeniškumo palyginimui taikytas χ^2 ir *Fisher* vienvpusio ir dvipusio kriterijų skaičiavimas (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>). Logistinės regresijos analizės pagalba įvertintos genų kombinacijos bei jų galimybių santykis (GS) referentinei grupei bei pacientams, sergantiems AGDD, AGDD ir IŠL ir tik IŠL. Skirtumai vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

6. PAGRINDINIAI DARBO REZULTATAI

6.1. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos paplitimas pacientų, sergančių išemine širdies liga, grupėje

Šio tyrimo uždavinys buvo palyginti AGDD paplitimą 40–64 metų grupėje, pacientų, sergančių išemine širdies liga, ir to paties amžiaus atsitiktinėje Kauno miesto gyventojų imtyje (referentinė grupė). AGDD paplitimas 40–64 metų, pacientų sirgusių išemine širdies liga grupėje (n=280) (**I.3. pogrupis**) buvo – 49,1 proc., referentinėje (n=1155) grupėje – 7,3 proc; (p<0,001). Pacientų, sergančių IŠL, grupę sudarė 235 (83,9 proc.) vyrai ir 45 (16,1 proc.) moterys, o referentinę grupę 509 (52,32 proc.) vyrai ir 646 (47,68 proc.) moterys (6.1.1 lentelė).

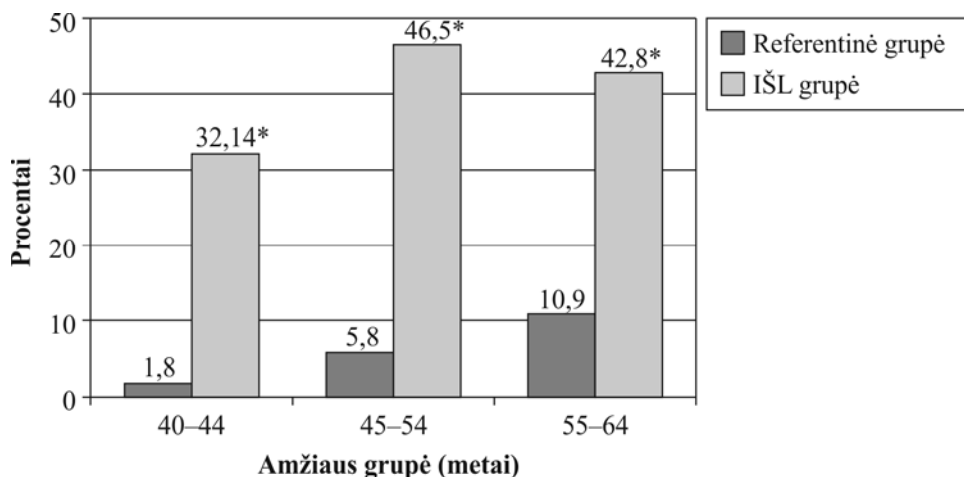
6.1.1 lentelė. *Sergančiųjų išemine širdies liga (IŠL) ir referentinės grupės tirtųjų pasiskirstymas pagal amžių ir lytį*

Amžiaus grupė (metai)	IŠL grupė		Referentinė grupė	
	Vyrai, n (proc.)	Moterys, n (proc.)	Vyrai, n (proc.)	Moterys, n (proc.)
40–44	25 (10,64)	3 (6,67)	112 (22)	114 (17,6)
45–54	103 (43,83)	11 (24,44)	191 (37,5)	271 (42)
55–64	107 (45,53)	31 (68,89)	206 (40,5)	261 (40,4)
Iš viso	235 (100)	45 (100)	509 (100)	646 (100)

Pradinė AGDD buvo diagnozuota 121 (43,2 proc.) pacientui, sergančiam IŠL, ir 84 (7,3 proc.) referentinės grupės asmenims. Vėlyvoji AGDD nebuvo nustatyta nė vienam tirtajam.

Visuose amžiaus pogrupiuose pradinės AGDD paplitimas pacientų, sergančių IŠL, grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis (p<0,005) palyginus su referentine grupe (6.1.1 pav.).

Referentinėje grupėje pradinės AGDD paplitimas statistiškai reikšmingai didėjo ($\chi^2=21,17$, p=0,00003) priklausomai nuo amžiaus: nuo 1,8 proc. 40–44 metų amžiaus grupėje iki 10,9 proc. 55–64 amžiaus grupėje. Tačiau IŠL sergančių pacientų grupėje tokio dėsningumo nebuvo ($\chi^2=2,18$, p=0,33). Pradinės AGDD paplitimas buvo: 32,14 proc., 46,5 proc. ir 42,8 proc., atitinkamai 40–44, 45–54 ir 55–64 metų amžiaus grupėse (6.1.1 pav.).



6.1.1 pav. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos paplitimas referentinėje grupėje ir pacientų, sergančių išemine širdies liga (IŠL) grupėje.

* $p < 0,005$, statistiškai reikšmingas skirtumas tarp referentinės ir pacientų, sergančių AGDD ir IŠL grupėje.

Pradinės AGDD paplitimas pagal amžių ir lytį pacientų, sergančių išemine širdies liga, ir referentinėje grupėje pateikiamas 6.1.2 lentelėje.

6.1.2 lentelė. Pradinės amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD) paplitimas pacientų, sergančių išemine širdies liga (IŠL) ir referentinėje grupėse, priklausomai nuo amžiaus ir lyties

Amžiaus grupė	Vyrai sergantys pradine AGDD		p vertė	Moterys sergančios pradine AGDD		p vertė
	IŠL grupė, n (proc.)	Referentinė grupė, n (proc.)		IŠL grupė, n (proc.)	Referentinė grupė, n (proc.)	
40–44	7 (28)	2 (1,8)	<0,005	2 (66,67)	2 (1,8)	<0,005
45–54	43 (41,75)	19 (9,9)	<0,005	10 (90,91)	10 (3,7)	<0,005
55–64	45 (42,06)	23 (11,6)	<0,005	14 (45,16)	28 (10,8)	<0,005
Iš viso	95 (40,43)	44 (8,6)	<0,005	26 (57,78)	40 (6,2)	<0,005

Pacientų, sergančių išemine širdies liga pradinės AGDD paplitimas buvo didesnis moterų grupėje palyginus su vyrais: 57,78 proc. vs. 40,43 proc., $p=0,08$, o referentinėje grupėje pradinės AGDD paplitimas vyrams ir moterims nesiskyrė: 8,6 proc. vs. 6,2 proc. ($p=0,1$).

Referentinėje grupėje pradinės AGDD paplitimas vyrų ir moterų 40–44 metų amžiaus grupėse buvo vienodas, o 45–54 metų amžiaus grupėje AGDD paplitimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis vyrų grupėje, nei moterų (9,9 proc. vs. 3,7 proc., $p=0,01$), o 55–64 metų amžiaus grupėje AGDD paplitimas moterų ir vyrų grupėse nesiskyrė.

Taigi, mes statistiškai reikšmingai dažniau nustatėme AGDD, pacientams sergantiems IŠL, nei referentinės grupės asmenims, kurių sudarė atsitiktinė Kauno miesto gyventojų imtis (49,1 proc. vs. 7,3 proc., $p=0,0001$).

6.2. Pagrindiniai palyginamieji duomenys tarp pacientų, sirgusiųjų amžine geltonosios dėmės degeneracija bei išemine širdies liga, ir pacientų, sirgusių tik išemine širdies liga

Lentelėje pateikti pagrindiniai pacientų, sergančių AGDD ir IŠL, bei sergančių tik IŠL rizikos veiksniai (6.2.1 lentelė). Pacientai, sergantys AGDD ir IŠL drauge buvo statistiškai reikšmingai vyresni, nei pacientai, kurie sirgo tik IŠL. Taip pat jie dažniau persirgo pakartotiniu MI ar pasikartojančiais nestabiliomis krūtinės anginos epizodais (6.2.2 lentelė).

Lytis, sistolinis ar diastolinis kraujo spaudimas, pulsinis spaudimas, svoris, kūno masės indeksas, prieš tai vartoti medikamentai, skirti širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti, išeminės širdies ligos sunkumo laipsnis, kraujo elementų skaičius atlikus kraujo tyrimą nesiskyrė (6.2.1 ir 6.2.2 lentelės).

6.2.1 lentelė. Pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) ir išemine širdies liga (IŠL) arba tik IŠL, rizikos veiksniai

Rizikos veiksniai	Pacientai sergantys IŠL ir AGDD, n (proc.)	Pacientai sergantys tik IŠL, n (proc.)	p vertė
Arterinė hipertenzija anamnezėje	228(83,5)	181(80,1)	SSN
Rūkymas: Niekada nerūkė	104(42,8)	80(36,9)	SSN
Rūko dabartiniu metu	139(57,2)	137(63,1)	
Svoris, kg	84,6±15,3	84,0±14,5	SSN
Ūgis, m	1,71±8,4	1,73±7,4	SSN
KMI, kg/m ²	28,8±4,8	28,1±4,4	SSN
KMI:			SSN
Normalus KMI<25 kg/m ²	61(22,3)	56(24,8)	
Padidėjęs KMI<30 kg/m ²	114(41,8)	99(43,8)	
Nutukimas KMI≥30 kg/m ²	98(35,9)	71(31,4)	

6.2.1 lentelė. *Pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) ir išemine širdies liga (IŠL) arba tik IŠL, rizikos veiksniai (tęsinys)*

Rizikos veiksniai	Pacientai sergantys IŠL ir AGDD, n (proc.)	Pacientai sergantys tik IŠL, n (proc.)	p vertė
Dislipidemija anamnezėje	213(79,5)	160(75,7)	SSN
IŠL anamnezė šeimoje	59(35,8)	46(32,9)	SSN
Fizinis aktyvumas: Nesportuoja 1–2 kartus per mėnesį 1–2 kartus per savaitę >3 daugiau	98(61,2) 14(8,8) 16(10,0) 32(20,0)	97(66,4) 9(6,2) 18(12,3) 22(15,1)	SSN
Alkoholio vartojimas: Nevartoja Vartojo praeityje <1 karto per mėnesį 1–7 kartus per savaitę +7 kartus per savaitę	5(8,3) 7(11,7) 35(58,3) 20(12,0) 1(1,7)	5(6,5) 2(2,6) 43(55,8) 26(33,8) 1(1,3)	SSN

SSN – skirtumas statistiškai nereikšmingas.

6.2.2 lentelė. *Klinikiniai pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) ir išemine širdies liga (IŠL) arba tik IŠL, duomenys*

Veiksniai	Pacientai sergantys IŠL ir AGDD, n (proc.) Vidurkis±SN	Pacientai sergantys tik IŠL, n (proc.) Vidurkis±SN	p vertė
Amžius(metai)	62,1±10,8	59,6±11,1	0,02
Lytis (vyrai)	207(75,8)	184(81,4)	SSN
Pakartotinas miokardo infarktas ar krūtinės angina	97(36,9)	57(26,1)	0,01
Vienos-kraujagyslės liga Dviejų-kraujagyslių liga Trijų-kraujagyslių liga	97(39,1) 80(32,3) 71(28,6)	101(47,2) 61(28,5) 52(24,3)	SSN
Išsilavinimas: Vidurinis Aukštasis	103(51,5) 97(48,5)	105(63,3) 78(46,7)	SSN

6.2.2 lentelė. Klinikiniai pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) ir išemine širdies liga (IŠL) arba tik IŠL, duomenys (tęsinys)

Veiksniai	Pacientai sergantys IŠL ir AGDD, n (proc.) Vidurkis±SN	Pacientai sergantys tik IŠL, n (proc.) Vidurkis±SN	p vertė
Medikamentų vartojimas anamnezėje: Kalcio kanalų blokatoriai statinai beta blokatoriai AKF Diuretikai	19(7) 18(6,6) 66(24,2) 66(24,2) 10(3,7)	22(9,7) 15(6,6) 49(21,7) 47(20,8) 9(4)	SSN
Širdies susitraukimų dažnis, k./min.	76±15	74±11	SSN
Sistolinis kraujo spaudimas, mm Hg	144,1±21,9	143,5±21,1	SSN
Diastolinis kraujo spaudimas, mm Hg	86,9±11,4	87,8±12,1	SSN
Pulsinis spaudimas, mmHg	57,1±15,4	55,8±14,5	SSN
Hemoglobinas, g/l	141,5±14,3	143,0±14,6	SSN
Leukocitai ×10 ⁹ ląstelės/l	9,24±3,5	9,5±3,0	SSN
Neutrofilai ×10 ⁹ ląstelės /l	7,1±2,8	8,0±2,6	SSN
Monocitai ×10 ⁹ ląstelės /l	0,7±0,4	0,8±0,8	SSN
Limfocitai ×10 ⁹ ląstelės /l	1,8±0,8	1,9±0,9	SSN
Trombocitai ×10 ⁹ ląstelės /l	234,1±52,2	261,5±92,3	SSN

SSN – skirtumas statistiškai nereikšmingas.

6.3. Pacientų, kuriems nustatyta amžinė geltonosios dėmės degeneracija, ir referentinės grupės asmenų MMP-2, MMP-3, MMP-9 genų polimorfizmo dažnis

Buvo įvertintas MMP-2 (-735) C/T, MMP-2 (-1306) C/T, MMP-3 (-1171) 5A/6A, MMP-9 (-1562) C/T genotipų dažnis pacientams, sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija bei referentinei grupėms (6.3.1. lentelė). Tirtų MMP genotipų pasiskirstymas AGDD bei referentinėje grupėse atitiko Hardžio-Veinbergo dėsnį.

6.3.1 lentelė. MMP-2 (-735C/T), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A), MMP-9 (-1562 C/T) genotipų dažnis pacientams, sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) bei referentinėje grupėje

Genas	Genotipas/ alelis	Dažnis (proc.)				
		Referentinė grupė (n=526)	p vertė HWE	AGDD grupė (n=148)	p vertė HWE	p vertė
MMP-2 (-735) Rs2285053	Genotipas					
	C/C	415 (78,9)	0,823	126 (85,14)	0,902	0,1020
	C/T	105 (19,96)		21 (14,19)		0,1216
	T/T	6 (1,14)		1 (0,68)		0,6518
	Iš viso	526 (100)		148 (100)		
	Alelis					
	C	0,89		0,92		
	T	0,11		0,08		0,223
MMP-2(-1306) Rs243865	Genotipas					
	C/C	289 (54,94)	0,528	87 (58,78)	0,742	0,4537
	C/T	198 (37,64)		52 (35,14)		0,6304
	T/T	39 (7,41)		9 (6,08)		0,7179
	Iš viso	526 (100)		148 (100)		
	Alelis					
	C	0,74		0,76		
	T	0,26		0,24		0,5945
MMP-3(-1171) Rs3025039	Genotipas					
	5A/5A	127 (24,14)	0,383	38 (26,43)	0,742	0,7456
	5A/6A	273 (51,9)		72 (48,96)		0,5152
	6A/6A	126 (23,95)		38 (24,71)		0,6656
	Iš viso	526 (100)		148 (100)		
	Alelis					
	5A	0,50		0,50		1,0
	6A	0,50		0,50		
MMP-9 (-1562) rs3918242	Genotipas					
	C/C	340 (64,64)	0,469	109 (73,65)	0,561	0,0482*
	C/T	169 (32,13)		35 (23,65)		0,0541
	T/T	17 (3,23)		4 (2,7)		1,0
	Iš viso	526 (100)		148 (100)		
	Alelis					
	C	0,81		0,85		
	T	0,19		0,15		0,1843

MMP – matrikso metaloproteinazės, p vertė – reikšmingumo lygmuo, p vertė HWE – reikšmingumo lygmuo pagal Hardžio-Veinbergo dėsnį. *p=0,0482.

Pacientams, sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija *MMP-9* (-1562) *C/C* genotipas buvo statistiškai reikšmingai dažniau nustatomas, nei referentinės grupės asmenims: 73,65 proc. vs. 64,64 proc., $p=0,0482$. Atlikus logistinę regresiją buvo nustatyta, kad *MMP-9* (-1562) *C/C* genotipo buvimas didino AGDD pasireiškimo galimybę 1,5 karto ($GS=1,515$, 95 proc. $PI: 1,008-2,2$; $p=0,046$).

6.4. *MMP-2*, *MMP-3*, *MMP-9* genotipų dažnis pacientų, kuriems nustatyta amžinė geltonosios dėmės degeneracija, bei referentinėje grupėse palyginimas iki 65 metų, bei vyresniems nei 65 metai

Buvo įvertintas *MMP-2* (-735) *C/T*, *MMP-2* (-1306) *C/T*, *MMP-3* (-1171) 5A/6A, *MMP-9* (-1562) *C/T* polimorfizmų dažnis pacientams, sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija bei referentinėje grupėje iki 65 metų, bei vyresniems nei 65 metai. Tirtų *MMP* genotipų pasiskirstymas AGDD bei referentinėje grupėse, iki 65 metų, bei vyresniems nei 65 metai atitiko Hardžio-Veinbergo dėsnį.

MMP-2 (-735) *C/T*, *MMP-2* (-1306) *C/T*, *MMP-3* (-1171) 5A/6A genotipų pasiskirstymas iki 65 metų ir vyresniems, AGDD ir referentinėje grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė, todėl rezultatai pateikiami priedo 1, 2 ir 3 lentelėse. Sergantiems AGDD iki 65 metų amžiaus, *MMP-9* (-1562) *C/C* genotipas buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis, nei referentinėje grupėje (6.4.1 lentelė).

6.4.1 lentelė. *MMP-9* (-1562C/T) genotipų dažnis pacientų, sirgusių amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD), bei referentinėje grupėse iki 65 metų ir vyresniems

Genotipas	<65 metų		p vertė	≥65 metų		p vertė
	AGDD grupė, n=69	Referentinė grupė, n=253		AGDD grupė, n=79	Referentinė grupė, n=273	
T/T, n (proc.)	2 (2,90)	11 (4,35)	0,7422	2 (2,53)	6 (2,20)	1,0
C/T, n (proc.)	12 (17,39)	74 (29,95)	0,0646	23 (29,11)	95 (34,80)	0,4170
C/C, n (proc.)	55 (79,71)	168 (66,4)	0,0391*	54 (68,35)	172 (63)	0,4254
T alelio dažnis (proc.)	0,12	0,19	0,2088	0,17	0,20	0,6261

p – reikšmingumo lygmuo, * $p=0,0391$.

Pacientų iki 65 metų amžiaus, sergančių pradine amžine geltonosios dėmės degeneracija *MMP-9* (-1562) *C/C* genotipas buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis, nei refrentinėje grupėje iki 65 metų: 79,71 proc. vs. 66,4 proc., $p=0,0391$.

6.5. *MMP* genotipų variantų kombinacijų įtaka susirgti amžine geltonosios dėmės degeneracija

Genų variantų sąsajų tyrimai buvo atlikti analizuojant *MMP-2* (-735) *C/T*, *MMP-2* (-1306) *C/T*, *MMP-3* (-1171) *5A/6A*, *MMP-9* (-1562) *C/T* polimorfizmų galimas genų variantų kombinacijas. Gauti genų variantų kombinacijų duomenys buvo palyginti tarp ligonių, kuriems buvo nustatyta AGDD bei referentinės grupės asmenų. Statistiškai reikšmingos *MMP* genų variantų kombinacijos pateikiamos 6.5.1 lentelėje.

6.5.1 lentelė. *MMP* genotipų variantų reikšmingos kombinacijos didinančios ar mažinančios galimybę susirgti amžine geltonosios dėmės degeneracija

Genotipų kombinacija	GS (95 proc. PI)	p vertė
<i>MMP-3</i> 5A/6A ir <i>MMP-2</i> (-1306) <i>C/T</i>	0,574 (0,346–0,953)	0,032
<i>MMP-9</i> <i>C/T</i> ir <i>MMP-2</i> (-735) <i>C/T</i>	0,179 (0,043–0,754)	0,019
<i>MMP-9</i> <i>C/C</i> ir <i>MMP-2</i> (-1306) <i>C/C</i>	1,574 (1,088–2,278)	0,027

MMP – matrikso metaloproteinazė, GS – galimybių santykis, p – reikšmingumo lygmuo, PI – pasikliautinis intervalas.

Atlikus logistinę regresiją buvo nustatyti du apsauginiai genų variantai ir vienas didinantis AGDD riziką. *MMP-3* 5A/6A ir *MMP-2* (-1306) *C/T* genų variantas mažino AGDD riziką 1,7 karto, GS=0,574; 95 proc. PI: 0,346–0,953; $p=0,032$, o *MMP-9* (-1562) *C/T* ir *MMP-2* (-735) *C/T* genų variantas mažino AGDD riziką 5,6 karto, GS=0,179; 95 proc. PI: 0,043–0,754; $p=0,019$. Taip pat nustatytas AGDD pasireiškimą didinantis genų variantas: *MMP-9* (-1562) *C/C* ir *MMP-2* (-1306) *C/C* didino AGDD riziką 1,574 karto, GS=1,574, 95 proc. PI: 1,088–2,278; $p=0,016$ (6.5.1 lentelė).

6.6. MMP-2, MMP-3, MMP-9 genotipų dažnis pacientų, sirgusių amžine geltonosios dėmės degeneracija, kuriems nustatytos minkštos ir kietos drūzos, bei referentinėje grupėse

Buvo įvertintas *MMP-2*, *MMP-3*, *MMP-9* genotipų dažnis pacientų, kuriems nustatyta amžinė geltonosios dėmės degeneracija (IŠL– AGDD+), esant minkštomis ir kietoms drūzoms, bei rezultatai palyginti su referentine grupe. *MMP-2* (-1306) C/T, *MMP-3* (-1171) 5A/6A genotipų pasiskirstymas AGDD grupėje esant minkštomis ir kietoms drūzoms statistiškai reikšmingai nesiskyrė, todėl rezultatai pateikiami priedo 4, 5 lentelėse. *MMP-2* (-735) C/C genotipo dažnis buvo nustatytas dažniau pacientams, sergantiems pradine AGDD, esant minkštomis drūzoms, nei referentinės grupės asmenims (6.6.1 lentelė). *MMP-9* (-1562) C/C genotipas buvo dažnesnis pacientams, kuriems buvo nustatytos kietos drūzos (6.6.2 lentelė).

6.6.1 lentelė. *MMP-2* (-735C/T) genotipų dažnis pacientų, sirgusių amžine geltonosios dėmės degeneracija (IŠL– AGDD+), kuriems nustatytos minkštos arba kietos drūzos bei referentinėje grupėse

Tirtoji grupė, n Genotipas	T/T, n (proc.)	C/T, n (proc.)	C/C, n (proc.)	T alelio dažnis
IŠL- AGDD+ (minkštos drūzos), n=79	0 (0)	7 (9,96)	72 (91,14)*°	0,05
IŠL- AGDD+ (kietos drūzos), n=67	1 (1,49)	14 (20,9)	52 (77,61)°	0,12
Referentinė grupė, n=526	6 (1,14)	105 (19,96)	415 (78,9)*	0,11

*p=0,0092; °p=0,0351.

6.6.2 lentelė. *MMP-9* (-1562C/T) genotipų dažnis pacientų, sirgusių amžine geltonosios dėmės degeneracija (IŠL– AGDD+), kuriems nustatytos minkštos ar kietos drūzos bei referentinėje grupėse

Tirtoji grupė, n Genotipas	T/T, n (proc.)	C/T, n (proc.)	C/C, n (proc.)	T alelio dažnis
IŠL- AGDD+ (minkštos drūzos), n=79	2 (2,53)	21 (26,58)	56 (70,89)	0,15
IŠL- AGDD+ (kietos drūzos), n=67	2 (2,99)	13 (19,4)*	52 (77,61)**	0,19
Referentinė grupė, n=526	17 (3,23)	169 (32,13)*	340 (64,64)**	0,19

*p=0,035; **p=0,0395.

MMP-2 (-735) genotipų dažnis pacientų, sergančių pradine amžine geltonosios dėmės degeneracija, kuriems buvo nustatytos minkštos drūzos, C/C genotipas buvo dažnesnis, nei referentinėje grupėje: 91,14 proc. vs. 78,9 proc. (p=0,0092), ir nei esant kietoms drūzoms: 91,14 proc. vs. 77,61 proc, p=0,0351 (6.6.1 lentelė). MMP-9 (-1562) genotipų dažnis pacientų, sergančių pradine amžine geltonosios dėmės degeneracija, kuriems buvo nustatytos kietos drūzos, C/C genotipas buvo dažnesnis nei referentinėje grupėje: 77,61 proc. vs. 64,64 proc. (p=0,0395), taip pat šioje grupėje C/T genotipas retesnis nei referentinėje grupėje: 19,4 proc. vs. 32,13 proc.; p=0,035 (6.6.2 lentelė).

Galime daryti prielaidą, kad didinantis raišką MMP-2 (-735) C/C genotipas gali lemti eksudacinės AGDD pasireiškimą, o MMP-9 (-1562) C/C genotipas, mažinantis raišką, gali lemti geografinės atrofijos pasireiškimą.

6.7. MMP-2, MMP-3, MMP-9 genotipų dažnis pacientų, sirgusių išemine širdies liga ir amžine geltonosios dėmės degeneracija drauge, bei referentinėje grupėje

Buvo įvertintas *MMP-2 (-735) C/T, MMP-2 (-1306) C/T, MMP-3 (-1171) 5A/6A, MMP-9 (-1562) C/T* polimorfizmų dažnis pacientų, sirgusių išemine širdies liga ir amžine geltonosios dėmės degeneracija (IŠL+AGDD+) drauge bei referentinėje grupėje (6.7.1 lentelė). Tirtų MMP genotipų pasiskirstymas AGDD bei referentinėje grupėje atitiko Hardžio-Veinbergo dėsnį. Statistiškai reikšmingų skirtumų šiose grupėse nebuvo nustatyta.

6.7.1 lentelė. *MMP-2 (-735) C/T, MMP-2 (-1306) C/T, MMP-3 (-1171) 5A/6A, MMP-9 (-1562) C/T genotipų dažnis pacientų, sirgusių išemine širdies liga (IŠL) ir amžine geltonosios dėmės degeneracija (IŠL+AGDD+) bei referentinėje grupėje*

Genas	Genotipas/ alelis	Dažnis (proc.)				
		Referentinė grupė (n=461)	p vertė HWE	IŠL+ AGDD+ grupė (n=244)	p vertė HWE	p vertė
<i>MMP-2 (-735) Rs2285053</i>	Genotipas					
	C/C	353 (76,57)	0,941	188 (78,01)	0,697	0,6278
	C/T	101 (21,91)		49 (20,33)		0,6982
	T/T	7 (1,52)		4 (1,66)		1,0
	Iš viso	461 (100)		241 (100)		
	Alelis					
	C	0,88		0,88		
	T	0,12		0,12		0,8086

6.7.1 lentelė. MMP-2 (-735) C/T, MMP-2 (-1306) C/T, MMP-3 (-1171) 5A/6A, MMP-9 (-1562) C/T genotipų dažnis pacientų, sirgusių išemine širdies liga (IŠL) ir amžine geltonosios dėmės degeneracija (IŠL+AGDD+) bei referentinėje grupėje (tėsinys)

Genas	Genotipas/ alelis	Dažnis (proc.)				
		Referentinė grupė (n=461)	p vertė HWE	IŠL+ AGDD+ grupė (n=244)	p vertė HWE	p vertė
MMP-2 (-1306) Rs243865	Genotipas					
	C/C	258 (55,97)	0,494	143 (58,85)	0,620	0,4724
	C/T	170 (36,88)		85 (34,98)		0,6801
	T/T	33 (7,16)		15 (6,17)		0,7534
	Iš viso	461 (100)		243 (100)		
	Alelis					
MMP-3 (-1171) Rs3025039	C	0,74	0,959	0,76	0,328	0,4661
	T	0,26		0,24		
						0,5824
MMP-9 (-1306) Rs3918242	Genotipas					
	5A/5A	112 (24,3)	0,530	66 (27,05)	0,323	0,1104
	5A/6A	231 (50,11)		129 (52,87)		0,2963
	6A/6A	118 (25,6)		49 (20,08)		0,1701
	Iš viso	461 (100)		244 (100)		
	Alelis					
MMP-9 (-1306) Rs3918242	5A	0,49	0,530	0,53	0,323	0,1104
	6A	0,51		0,47		
						0,342
MMP-9 (-1306) Rs3918242	Genotipas					
	C/C	316 (68,55)	0,530	151 (62,4)	0,323	0,1104
	C/T	129 (27,98)		77 (31,82)		0,2963
	T/T	16 (3,47)		14 (5,79)		0,1701
	Iš viso	461 (100)		242 (100)		
	Alelis					
MMP-9 (-1306) Rs3918242	C	0,83	0,530	0,78	0,323	0,1104
	T	0,17		0,22		
						0,1876

MMP – matrikso metaloproteinazės, p vertė – reikšmingumo lygmuo, p vertė HWE – reikšmingumo lygmuo pagal Hardžio-Veinbergo dėsnį.

Statistiškai reikšmingai nesiskyrė pacientų sirgusių IŠL ir AGDD bei referentinės grupės asmenų genotipai.

6.8. MMP genotipų variantų kombinacijų sąsajos pacientams, sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija ir išemine širdies liga drauge

Genų variantų sąsajų tyrimai buvo atlikti analizuojant galimas MMP-2 (-735) C/T, MMP-2 (-1306) C/T, MMP-3 (-1171) 5A/6A, MMP-9 (-1562) C/T genotipų kombinacijas. Gauti genotipų kombinacijų duomenys buvo palyginti tarp ligonių, kuriems buvo nustatyta AGDD ir IŠL drauge bei referentinės grupės asmenų. Statistiškai reikšmingų genotipų kombinacijų šiose grupėse nebuvo nustatyta.

6.9. MMP-2, MMP-3, MMP-9 genotipų dažnio tyrimas pacientų, sirgusių išemine širdies liga, ir referentinėje grupėje

Buvo įvertintas MMP-2, MMP-3, MMP-9 polimorfizmo dažnis pacientų, sirgusių išemine širdies liga (IŠL+AGDD-) bei referentinėje grupėje (6.9.1 lentelė). Tirtų MMP genų genotipų pasiskirstymas IŠL bei referentinėje grupėje atitiko Hardžio-Veinbergo dėsnį. Statistiškai reikšmingų skirtumų šiose grupėse nebuvo nustatyta.

6.9.1 lentelė. MMP-2 (-735) C/T, MMP-2 (-1306) C/T, MMP-3 (-1171) 5A/6A, MMP-9 (-1562) C/T genotipų dažnis pacientų, sirgusių išemine širdies liga (IŠL+AGDD-) bei referentinėje grupėje

Genas	Genotipas/ alelis	Dažnis (proc.)				
		Referentinė grupė (n=380)	p vertė HWE	MI+ AGDD– grupė (n=256)	p vertė HWE	p vertė
MMP-2 (-735) Rs2285053	Genotipas					
	C/C	295 (77,63)	0,490	206 (80,78)	0,304	0,3725
	C/T	78 (20,53)		48 (18,82)		0,6135
	T/T	7 (1,84)		1 (0,39)		0,153
	Iš viso	380 (100)		255 (100)		
	Alelis					
	C	0,88		0,89		
	T	0,12		0,11		0,989

6.9.1 lentelė. *MMP-2 (-735) C/T, MMP-2 (-1306) C/T, MMP-3 (-1171) 5A/6A, MMP-9 (-1562) C/T genotipų dažnis pacientų, sirgusių išemine širdies liga (IŠL+AGDD-) bei referentinėje grupėse (tėsinys)*

Genas	Genotipas/ alelis	Dažnis (proc.)				
		Referentinė grupė (n=380)	p vertė HWE	MI+ AGDD– grupė (n=256)	p vertė HWE	p vertė
<i>MMP-2 (-1306) Rs243865</i>	Genotipas					
	C/C	214 (56,32)	0,382	146 (57,25)	0,628	0,8703
	C/T	138 (36,32)		92 (36,08)		1,0
	T/T	28 (7,37)		17 (6,67)		0,8748
	Iš viso	380 (100)		255 (100)		
	Alelis					
<i>MMP-3 (-1171) Rs3025039</i>	C	0,75		0,76		
	T	0,25		0,24		1,0
	Genotipas					
	5A/5A	98 (25,79)	0,596	60 (23,44)	0,381	0,514
	5A/6A	195 (51,32)		135 (52,73)		0,7466
	6A/6A	87 (22,89)		61 (23,83)		0,8483
	Iš viso	380 (100)		256 (100)		
	Alelis					
<i>MMP-9 (-1306) Rs3918242</i>	5A	0,51		0,50		1,0
	6A	0,49		0,50		
	Genotipas					
	C/C	251 (66,05)	0,713	178 (69,8)	0,434	0,3422
	C/T	117 (30,79)		68 (26,67)		0,2855
	T/T	12 (3,16)		9 (3,53)		0,8235
	Iš viso	380 (100)		255 (100)		
	Alelis					
	C	0,81		0,83		
	T	0,19		0,17		0,973

MMP – matrikso metaloproteinazės, p vertė – reikšmingumo lygmuo, p vertė HWE – reikšmingumo lygmuo pagal Hardžio-Veinbergo dėsnį.

Statistiškai reikšmingai nesiskyrė pacientų sirgusių IŠL bei referentinės grupės asmenų genotipai.

6.9.1. Sąsajos tyrimas tarp MMP genotipų kombinacijų ir išeminės širdies ligos

Genų variantų sąsajų tyrimai buvo atlikti analizuojant *MMP-2 (-735) C/T, MMP-2 (-1306) C/T, MMP-3 (-1171) 5A/6A, MMP-9 (-1562) C/T* genotipų kombinacijas. Gauti genotipų derinių duomenys buvo palyginti tarp ligonių,

kuriems buvo nustatyta išeminė širdies liga, bei referentinės grupės asmenų. Atlikus logistinę regresiją buvo nustatytas vienas genotipų derinys, didinantis IŠL pasireiškimo riziką. *MMP-3 (-1171) 6A/6A* ir *MMP-2 (-1306) C/T* genų variantas didino IŠL pasireiškimo riziką 2,1 karto, $GS=2,084$; 95 proc. PI: 1,180–3,681; $p=0,011$.

6.9.2. Funkcinio kontrastinio jautrumo rodmenų palyginimas, sergant pradine lengva ir pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija

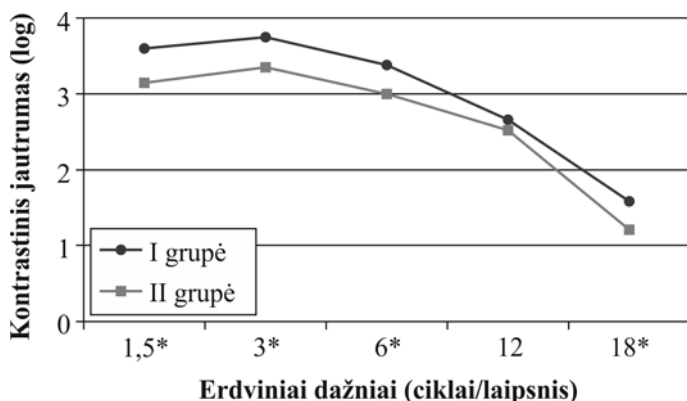
Tyrimai parodė, kad regos funkcijos tyrimui nepakanka ištirti tik regėjimo aštrumą, būtina nustatyti ne tik regos aštrumą, bet ir kontrastinį jautrumą, akinimą ryškia šviesa (Ginsburg 2003). Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenų palyginimui naudota kardiologiškai sveikų, tačiau sergančių pradine lengva ir pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija pacientų grupė (**II grupė**), kadangi pacientų, sergančių IŠL grupėje, pacientai buvo jaunesni, jų regos funkcijos buvo geresnės, o bendra būklė kardiologiškai sveikų pacientų, bet sergančių tik AGDD, buvo geresnė nei pacientų, sergančių IŠL; šiems pacientams buvo lengviau atlikti šį ilgai trunkantį tyrimą. Tyrimas neatliktas, pacientams, kurie atsisakė atlikti šį tyrimą, bei esant sutrikusiai ar sulėtėjusiai orientacijai, ar pacientams, kurie nesugebėjo suprasti, kaip atlikti šį tyrimą. Taigi šią tiriamųjų grupę sudarė 109 pacientai. Šią grupę suskirstėm į du pogrupius. I pogrupį sudarė 79 pacientai, sergantys pradine lengva amžine geltonosios dėmės degeneracija, II tiriamųjų pogrupį sudarė 30 pacientų, sergančių pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija. I grupėje tiriamųjų amžius pasiskirstė nuo 35 iki 88 metų. II grupėje nuo 50 iki 93 metų. II grupės tiriamieji buvo statistiškai reikšmingai vyresni (6.9.4.1 lentelė). Šiame tyrime rodmenys perskaičiuoti į logaritmus. Erdvinio dažnio logaritminės reikšmės skirtumas 0,15 log vienetų buvo vertintas kaip kliniškai reikšmingas (Ginsburg, 2003).

I grupės pacientų regos aštrumas be korekcijos buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei II grupės pacientų ($0,53 \pm 0,35$ vs. $0,39 \pm 0,32$ $p=0,014$), su korekcija taip pat statistiškai reikšmingai buvo geresnis I grupėje ($0,83 \pm 0,26$ vs. $0,64 \pm 0,31$ $p=0,005$) (6.9.2.1 lentelė). I grupės funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rezultatai buvo geresni nei II. Funkcinis kontrastinis jautrumas II grupės pacientams statistiškai reikšmingai buvo blogesnis nakties metu be akinančios šviesos: 1,5; 3; 6; 18 erdviniuose dažniuose (ciklai/laiapsnis), dienos metu be akinančios šviesos: 3 ir 6 erdviniuose dažniuose, nakties sąlygomis su akinančia šviesa: 1,5; 3; 6 ir 18 erdviniuose dažniuose (ciklai/laiapsnis), ir dienos sąlygomis su akinančia šviesa: 1,5 ir 3 erdviniuose dažniuose (ciklai/laiapsnis) (6.9.2.1–6.9.2.4 pav.).

6.9.2.1 lentelė. Kontingentas/žymuo pacientų, sergančių pradine lengva ir pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD)

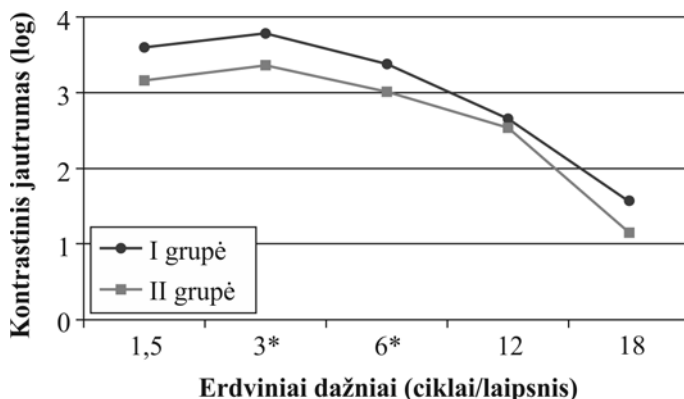
Kontingentas/ žymuo	I grupės pacientai n=79 (158 akys) (pradinė lengva AGDD)	II grupės pacientai n=30 (59 akys) (pradinė vidutinė AGDD)	p vertė
Vyrai, n (proc.)	24 (30,2)	9 (29,1)	SSN
Moterys, n (proc.)	55 (69,8)	21 (70,9)	SSN
Amžius±SN	62,85±11,88	72,15±9,93	0,047
Nekoreguotas regos aštrumas ± SN	0,53±0,35	0,39±0,32	0,014
Koreguotas regos aštrumas ± SN	0,82±0,26	0,64±0,31	0,0005

Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenys sumažėjo sergant pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija. Tyrimo rodmenys pateikiami paveiksluose (6.9.2.1–6.9.2.4 pav.).



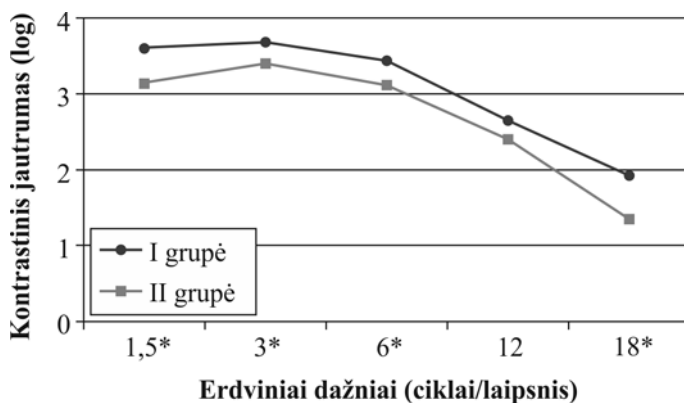
6.9.2.1 pav. Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimų rodmenys nakties sąlygomis, be akinančios šviesos, pacientams, sergantiems pradine lengva (I grupė) ir pradine vidutine (II grupė) amžine geltonosios dėmės degeneracija.

Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenys nakties sąlygomis statistiškai reikšmingai sumažėjo 1,5, 3, 6 ir 18 erdviniuose dažniuose (ciklai/laipsnis) (* $p < 0,05$), sergant pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija nakties sąlygomis, be akinančios šviesos.



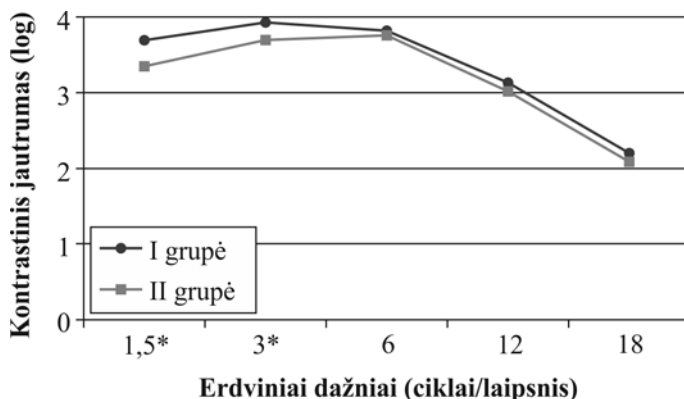
6.9.2.2 pav. Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimų rezultatai dienos sąlygomis, be akinančios šviesos, sergantiems pradine lengva (I grupė) ir pradine vidutine (II grupė) amžine geltonosios dėmės degeneracija.

Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenys statistiškai reikšmingai sumažėjo 3 ir 6 erdviniuose dažniuose (ciklai/laipsnis) ($*p < 0,05$) dienos sąlygomis, be akinančios šviesos.



6.9.2.3 pav. Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimų rezultatai nakties sąlygomis su akinančia šviesa sergantiems pradine lengva (I grupė) ir pradine vidutine (II grupė) amžine geltonosios dėmės degeneracija.

Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenys statistiškai reikšmingai sumažėjo 1,5, 3, 6 ir 18 erdviniuose dažniuose (ciklai/laipsnis) ($*p < 0,05$) nakties sąlygomis, su akinančia šviesa.



6.9.2.4 pav. Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimų rezultatai dienos sąlygomis, su akinančia šviesa, sergantiems pradine lengva (I grupė) ir pradine vidutine (II grupė) amžine geltonosios dėmės degeneracija.

Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenys statistiškai reikšmingai sumažėjo 1,5 ir 3 erdvinuose dažniuose (ciklai/laipsnis) ($*p < 0,05$) dienos sąlygomis, su akinančia šviesa.

Tyrimo duomenimis nustatyta, kad, sergant pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija, funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenys buvo blogesni; ypač sumažėjo funkcinio kontrastinio jautrumo joslė nakties metu su ir be akinančios šviesos.

6.9.3. Spalvų joslės sutrikimas pacientams, sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija

Spalvų joslės tyrimas atliktas 200 pacientų, kadangi šio tyrimo trukmė vienam pacientui 3 valandos, todėl šis tyrimas nebuvo atliktas viesiems tiriamiesiems.

Kontrolinę grupę (I.4 pogrupis) sudarė 100 oftalmologiškai sveikų pacientų (198 akys), 34 vyrai ir 66 moterys). Ši grupė pacientų sudaryta iš pacientų, kurie sirgo tik IŠL. Pacientų, sergančių AGDD grupę (II.2. pogrupis) sudarė 100 pacientų (197 akys), 34 vyrai ir 66 moterys. (6.9.3.1 lentelė). Ši grupė sudaryta iš II grupės pacientų, tai yra sergančių AGDD, tačiau kardiologiškai sveikų.

Pacientų, sergančių AGDD grupėje, AGDD diagnozuota vienoje akyje buvo 2 pacientams (2 proc. pacientų), o abiejose akyse 98 pacientams (98 proc.), ir vienas pacientas turėjo akies protezą dėl buvusios akies traumos. Visiems pacientams pagal AREDS klasifikaciją buvo nustatyta pradinė lengva AGDD.

Atlikę tyrimą nustatėme, kad, lyginant tarpusavyje abi grupes, regos aštrumo: 1,0 vs. $0,82 \pm 0,16$, $p=0,005$, F-M 100 atspalvių tyrimo: $87,39 \pm 24,11$ vs. $185,39 \pm 74,43$, $p=0,005$, bei Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimo: $1,33 \pm 1,17$ vs. $1,96 \pm 0,46$, $p=0,005$ rodmenys buvo statistiškai reikšmingai geresni oftalmologiškai sveikų pacientų nei sergančių AGDD (6.9.3.2 lentelė). F-M 100 atspalvių tyrimo rezultatai pasiskirstė nuo 28 iki 140 klaidų sveikų tiriamųjų grupėje, o pacientų, sergančių AGDD, nuo 72 iki 388 klaidų. Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimų rezultatai oftalmologiškai sveikų tiriamųjų grupėje pasiskirstė nuo 0,26 iki 3,17, o pacientų sergančių AGDD, nuo 0,66 iki 3,99. F-M 100 atspalvių ir Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenys pacientų, sergančių AGDD grupėje, buvo statistiškai reikšmingai didesni, kuomet koreguotas regos aštrumas buvo 1,0, nei esant mažesniau negu 1,0 koreguotam regos aštrumui: $166,06 \pm 66,57$ vs. $210,3 \pm 76,96$ ($p=0,005$); $1,67 \pm 0,92$ vs. $2,3 \pm 1,37$ ($p=0,005$). Tačiau net ir esant nepakenktam regos aštrumui, pacientų, sergančių AGDD grupėje, F-M 100 atspalvių tyrimo ir Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenys buvo statistiškai reikšmingai mažesni, nei oftalmologiškai sveikų tiriamųjų grupėje: $185,39 \pm 74,43$ vs. $166,09 \pm 66,57$, ($p=0,024$); $1,33 \pm 1,17$ vs. $1,69 \pm 0,92$ ($p=0,006$).

6.9.3.1 lentelė. *Oftalmologiškai sveikų pacientų ir pacientų, sergančiųjų amžine geltonosios dėmės degeneracija, kontingentas*

Kontingentas	Oftalmologiškai sveiki pacientai (1 grupė) n=100	Pacientai sergantys AGDD (2 grupė) n=100	p vertė
Vyrai, n (proc.)	34 (34 proc.)	34 (34 proc.)	SSN
Moterys, n (proc.)	66 (66 proc.)	66 (66 proc.)	SSN
Amžius $\pm$ SN	$62,85 \pm 11,88$	$63,15 \pm 9,93$	SSN

SN – standartinis nuokrypis; AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; SSN – skirtumas statistiškai nereikšmingas.

6.9.3.2 lentelė. Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimas ir Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimas kontrolinėje ir pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija, grupėje (AGDD)

Žymuo	Kontrolinė grupė (1 grupė) n=100 (198 akys)	SN	Pacientai sergantys AGDD (2 grupė) n=100 (197 akys)	SN	p vertė
Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimas	87,39	±24,11	185,39	±74,43	0,0005
Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimas	1,33	±1,17	1,96	±0,46	0,0005
Regos aštrumas be korekcijos	1,0	0	0,53	±0,35	0,001
Regos aštrumas su korekcija	1,0	0	0,82	±0,16	0,005

SN – standartinis nuokrypis.

Spalvų joslės tyrimų rodmenys tiek kontrolinėje grupėje, tiek pacientų, sergančių AGDD grupėje, tarp vyrų ir moterų statistiškai reikšmingai nesiskyrė (6.9.3.3 lentelė).

6.9.3.3 lentelė. Farnsworth-Munsell atspalvių ir Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimų rodmenys kontrolinėje ir pacientų, sergančių AGDD grupėje, priklausomai nuo lyties

Tyrimas	Vyrai sergantys AGDD	Moterys sergančios AGDD	p vertė
Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimas	191,22±68,05	182,17±77,79	SSN
Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimas	1,96±1,2	1,95±1,14	SSN
Tyrimas	Kontrolinės grupės vyrai	Kontrolinės grupės moterys	p vertė
Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimas	88,38±24,14	86,39±12,34	SSN
Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimas	1,41±1,27	1,25±1,07	SSN

AGDD – amžinė geltonosios dėmės degeneracija; SSN – skirtumas statistiškai nereikšmingas.

Pacientai, sergantys AGDD, atlikdami F-M 100 atspalvių tyrimą, padarė klaidas šiuose spalvų diapazonuose: raudonos – 9,7 proc., žalios – 14,7 proc., mėlynos – 75,6 proc. Atlikdami šį tyrimą, pacientai labiausiai klydo mėlynos spalvos diapazone ($p=0,0008$).

Pacientai, sergantys AGDD, atlikdami Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimą, klydo: 74,6 proc. mėlynos spalvos diapazone, žalios – 14,2 proc. ir 11,2 proc. raudonos spalvos diapazone (6.9.3.4 lentelė).

6.9.3.4 lentelė. Blogiausiai ir geriausiai skiriamos spalvos, naudojant Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimą ir Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimą, kontrolinėje (1 grupė) ir pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija, grupėje (2 grupė)

Geriausiai skiriama spalva naudojant Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimą	Akys, n (proc.)		p vertė	Blogiausiai skiriama spalva naudojant Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimą	Akys, n (proc.)		p vertė
	Grupė				Grupė		
	1	2			1	2	
Raudona spalva	154 (77,7)	144 (73)	0,2	Raudona spalva	30 (15,2)	19 (9,7)	0,12
Mėlyna spalva	19 (9,6)	0 (0)	0,0001	Mėlyna spalva	80 (40,4)	149 (75,6)	0,0008
Žalia spalva	25 (12,6)	53 (27)	0,0004	Žalia spalva	88 (44,4)	29 (14,7)	0,0001
Geriausiai skiriama spalva naudojant Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimą	Akys, n (proc.)		p vertė	Blogiausiai skiriama spalva naudojant Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimą	Akys, n (proc.)		p vertė
	Grupė				Grupė		
	1	2			1	2	
Raudona spalva	109 (55,1)	135 (68,5)	0,0007	Raudona splava	48 (24,2)	22 (11,2)	0,0009
Mėlyna spalva	41 (20,7)	0 (0)	0,0001	Mėlyna spalva	60 (30,3)	147 (74,6)	0,0007
Žalia spalva	48 (24,2)	62 (31,5)	0,1	Žalia spalva	90 (45,5)	28 (14,2)	0,0001

7. REZULTATŲ APTARIMAS

7.1. Pacientų, sergančių išemine širdies liga ir pradine amžine geltonosios dėmės degeneracija paplitimas

Pastaruoju metu atkreipiamas didelis dėmesys į amžinės geltonosios dėmės degeneracijos ir išeminės širdies ligos sąsajas. Manoma, kad tarp galimų bendrų patogenezinių mechanizmų, kurie daro įtaką AGDD ir IŠL pasireiškimui, yra kraujagyslių remodeliavimosi ir lipidų apykaitos pokyčiai (Karmansky, ir kt., 1996). Šio tyrimo tikslas buvo palyginti referentinės grupės asmenų ir pacientų, sergančių IŠL, pradinės AGDD paplitimą.

Atlikę šį tyrimą nustatėme, kad AGDD paplitimas pacientų, sirgusių IŠL grupėje, buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei atsitiktinėje Kauno miesto gyventojų imtyje (49,1 proc. vs. 7,3 proc., $p=0,0001$) (6.1.2 lentelė).

Referentinėje grupėje AGDD paplitimas didėjo senstant, bet vyrų ir moterų grupėse nesiskyrė (8,6 proc vs. 6,2 proc., $p=0,1$). Pacientų, sergančių išemine širdies liga, AGDD paplitimas nebuvo susijęs su amžiumi, o moterims AGDD buvo nustatoma dažniau nei vyrams (57,78 proc. vs. 40,43 proc., $p=0,08$) (6.1.2 lentelė).

Mūsų tyrimo duomenys sutampa su kitų tyrėjų duomenimis, kad pradinė AGDD retai nustatoma iki 55 metų amžiaus, o senstant AGDD dažnėja. Klein ir kolegos nustatė, kad ankstyvoji AGDD nustatoma 3,4 proc. JAV gyventojų. Ji pasiskirsto nuo 2,4 proc. 21–34 metų amžiuje ir didėja iki 9,8 proc. 65 metų ir vyresniems (Klein, ir kt., 2010). Didžiausias AGDD paplitimas nustatomas 75–84 metų amžiuje (Klein, ir kt., 2006). Tačiau pateikiami skirtingi AGDD paplitimo duomenys tarp vyrų ir moterų (Klein, ir kt., 2010; Smith, ir kt., 1997).

Evans ir bendra autoriai nustatė, kad moterims rizika susirgti AGDD yra didesnė, ji didėja 75 metų ir vyresniame amžiuje (Evans, ir kt., 2001).

Atlikę tyrimą nustatėme didesnę AGDD paplitimą IŠL grupėje nei referentinėje grupėje. Jis nepriklausė nuo amžiaus ir lyties. Taigi mūsų tyrimo duomenys pritaria, kad AGDD ir IŠL patogeneziniai mechanizmai gali būti bendri (Sun, ir kt., 2009; Klein, ir kt., 2003). Mūsų tyrimo duomenys sutampa su kitų mokslininkų rezultatais, kad IŠL (Tan, ir kt., 2007) ar MI anamnezėje yra susiję su AGDD pasireiškimu. Taip pat nustatyta, kad sergantiems pradine AGDD padidėja rizika susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis (Sun, ir kt., 2009). Tačiau kiti tyrėjai atlikę „Aterosklerozės rizikos ir bendruomenės“ studiją, kurioje dalyvavo 12 536 asmenys, o tiriamųjų amžius pasiskirstė nuo 49 iki 73 metų, nenustatė, kad pradinė AGDD susijusi su širdies ir kraujagyslių ligomis; betgi jie pastebėjo, kad pacientams, kuriems

buvo nustatyta vėlyvoji AGDD, dažniau buvo nustatomos širdies ir kraujagyslių ligos (Wong, ir kt., 2007).

Tikslus mechanizmas, lemiantis AGDD ir širdies bei kraujagyslių ligų pasireiškimą, deja, nėra žinomas. Abiejų ligų pasireiškimui svarbi tiek išorinių, tiek genetinių veiksnių visuma (Hyman, ir kt., 2002).

7.2. Pagrindinių palyginamųjų duomenų aptarimas pacientų sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija ir išemine širdies liga drauge ir tik išemine širdies liga

Atlikę tyrimą nustatėme, kad pacientai, sergantys IŠL ir AGDD drauge, buvo statistiškai reikšmingai vyresni, nei pacientai, kurie sirgo tik IŠL, bei pacientams, kuriems buvo diagnozuotos abi šios patologijos, statistiškai reikšmingai dažniau pasikartojo išeminės širdies ligos simptomai (6.2.2 lentelė). Šie duomenys patvirtina senėjimo svarbą ir aterosklerozinio proceso poveikį AGDD pasireiškimui (Yinkang, ir kt., 2007; Friedman, ir kt., 2000).

Dauguma tyrėjų nagrinėja rizikos veiksnius sergant tik širdies ir kraujagyslių ligomis ir sergant tik AGDD. Ilgą laiką buvo manoma, kad aterosklerozė yra vienas iš patogenezinių veiksnių, galinčių daryti įtaką AGDD formavimuisi (Yinkang, ir kt., 2007; Friedman 2000; Sun 2009; Tan 2007; Wong, ir kt., 2007; Tan, ir kt., 2008; Bao-Anh Nguyen-Khoa, ir kt., 2008). Kai kurie tyrėjai mano, kad padidėjęs kraujo spaudimas, hiperlipidemija, IŠL šeimoje, mažas fizinis aktyvumas, viršsvoris, rūkymas gali paveikti gyslainės kraujotaką ir lipidų atsidėjimą Bruchio membranoje, o tai yra glaudžiai susiję su AGDD pasireiškimu (Cimbalas, ir kt., 2004; Fraser-Bell, ir kt., 2006; Seddon, ir kt., 2006; Liutkevičienė, ir kt., 2010; Clemons, ir kt., 2005; Tan, ir kt., 2007; Curcio, ir kt., 2001). Taip pat tie patys rizikos veiksniai yra nustatyti išeminės širdies ligos patogenezėje (Wilson, ir kt., 1998; Morrow, ir kt., 2007; Redberg, ir kt., 2009). Yinkang ir bendraautoriai nustatė sąsajas tarp AGDD ir miokardo infarkto pasireišimo (Yinkang, ir kt., 2007).

Mes nustatėme, kad pacientai, sergantys IŠL ir AGDD drauge, buvo statistiškai reikšmingai vyresni, nei pacientai, kurie sirgo tik IŠL, bei pacientams, kuriems buvo diagnozuotos abi šios patologijos, statistiškai reikšmingai dažniau pasikartojo išeminės širdies ligos simptomai.

Tai galbūt patvirtintų hipotezę, kad AGDD ir IŠL turi bendrus patogenezinius mechanizmus ir galimai jų vystymąsi lemia tie patys rizikos veiksniai. Taip pat yra įrodyta, kad vyresnis amžius, rūkymas, hipertenzija, hipercholesterolemija, diabetas, riebalų vartojimas, alkoholio vartojimas, maža

antioksidantų koncentracija kraujyje ir maiste didina riziką susirgti tiek AGDD, tiek IŠL (Snow, ir kt., 1999).

7.3. Matrikso metalo proteinazių genų polimorfizmas

Pastaruoju metu AGDD patogenezėje didžiausias dėmesys skiriamas *MMP-2* ir *MMP-9*, dar vadinamomis atitinkamai želatinazėmis A ir B dėl jų gebėjimo skaidyti želatiną (heterogeninį vandenyje tirpių baltymų mišinį, išgautą kolageno dalinės hidrolizės metu) *in vitro*. Mūsų tyrime buvo pasirinkti šie promotorinės srities VNP: *MMP-2* (-735) C/T, *MMP-2* (-1306) C/T ir *MMP-9* (-1562) C/T. Šių *MMP* genų promotorinių sričių polimorfizmai pacientams, sergantiems AGDD, iki šiol nebuvo tirti.

Atlikę tyrimą nustatėme, kad sergantiems AGDD *MMP-9* (-1562) C/C genotipas, mažinantis raišką, buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis nei referentinėje grupėje, atitinkamai 73,65 proc. vs. 64,64 proc. ($p=0,0482$) (6.3.1 lentelė). Pritaikius logistinės regresijos modelį nustatėme, kad *MMP-9* (-1562) C/C genotipo buvimas didina AGDD pasireiškimo galimybę 1,5 karto ($GS=1,51$, 95 proc. PI: 1,01–2,2; $p=0,046$). Kitų tyrėjų duomenys yra prieštaringi. Jie nustatė genų raišką didinančius genotipus ar padidėjusią kraujo plazmos *MMP-9* koncentraciją, o mūsų duomenimis, sergant pradine AGDD, nustatėme genų raišką mažinantį genotipą. Chau su bendradarbiais nustatė *MMP-9* koncentracijos padidėjimą kraujo plazmoje sergantiems pradine bei eksudacine AGDD, atitinkamai, 659 ± 315 ng/ml ir 740 ± 494 ng/ml ($p=0,008$) (Chau, ir kt., 2003). Tačiau *MMP* koncentracijos tyrimas kraujo plazmoje gali neatspindėti tikslių sąsajų tik su AGDD patologija. De La Paz su kolegomis nustatė padidėjusią *MMP-9* raišką subfoveolinėje fibrovaskulinėje membranoje sergantiems eksudacine AGDD (De La Paz, ir kt., 1998). 2003 m. Italijos Trieste universiteto akių ligų klinikos mokslininkai nustatė, kad ilgesni *MMP-9* promotoriaus mikrosatelitai susiję su gyslainės neovaskulizacija, t.y. eksudacine AGDD (Fiotti, ir kt., 2007). *MMP-9* (-1562) VNP tyrimas iki šiol nebuvo tirtas AGDD sergantiems pacientams.

Suskirsčius pacientus į jaunesnių (<65 metų) ir vyresnių (≥ 65 metų) amžiaus grupes, nustatyta, kad jaunesniame amžiuje genų polimorfizmo įtaka yra didesnė, o vyresniame amžiuje mutacijų įtaka tampa mažiau reikšminga. Taigi pacientų, sergančių AGDD, amžiaus grupėje iki 65 metų, *MMP-9* (-1562) C/C genotipas (raišką mažinantis) buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis nei referentinėje grupėje, atitinkamai 79,71 proc. vs. 66,4 proc. ($p=0,0391$) (6.4.1 lentelė). Atsitiktinėje Kauno miesto gyventojų imtyje *MMP-9* (1562 C/T) genotipo dažnis nepriklausė nuo amžiaus (Šinkūnaitė-Maršalkienė, 2011). Mūsų tyrimo duomenimis, *MMP-9* (-1562) C/C genoti-

pas turėjo didesnę poveikį jaunesniems pacientams, gal tai būtų galima paaiškinti, kad genų poveikis yra didesnis jaunesniame amžiuje. Chaer ir kolegų duomenimis genų poveikis sirgti ŠKL taip pat yra ženklesnis jaunesniame amžiuje (Chaer, ir kt., 2004).

Atlikę logistinės regresijos analizę, nustatėme du apsauginius genų variantus ir vieną didinantį AGDD pasireiškimo riziką. *MMP-3* (-1171) 5A/6A ir *MMP-2* (-1306) C/T genų variantas mažino AGDD pasireiškimo riziką 1,7 karto (GS=0,57; 95 proc. PI: 0,35–0,95; p=0,032). *MMP-9* (-1562) C/T ir *MMP-2* (-735) C/T genų variantas mažino AGDD pasireiškimo riziką net 5,6 karto (GS=0,18; 95 proc. PI: 0,04–0,75; p=0,019) (6.5.1 lentelė). Individai, kurie yra heterozigotai, išlaiko optimalų santykį tarp užląstelinio matrikso jungiamojo audinio ardymo ir kaupimosi. Homozigotams didinantis ar mažinantis transkripcinis aktyvumas lemia didelę ar mažą geno raišką, o tai – gali būti svarbu patologijos pasireiškimui.

Galimybę susirgti AGDD 1,5 karto didino: *MMP-9* (-1562) C/C (raišką mažinantis) ir *MMP-2* (-1306) C/C (raišką didinantis) genotipų derinys (GS=1,57, 95 proc. PI: 1,09–2,28; p=0,016) (6.5.1 lentelė).

Kiti tyrėjai teigia, kad sumažėjusi *MMP-2* raiška gali turėti įtakos drūzų formavimuisi (Cousins, ir kt., 2003). Yra žinoma, kad *MMP-2* raiška sveikoje centrinės tinklainės dalyje nepriklausomai nuo amžiaus yra mažesnė nei periferijoje (Li, ir kt., 1999), o *MMP-9* raiška visoje tinklainėje didėja sensant (Li, ir kt., 1999). Tai paaiškintų, kodėl šis genotipas gali nulemti AGDD pasireiškimą, nes sveikoje centrinės tinklainės dalyje *MMP-2* raiška yra maža, o sergant AGDD nustatomas *MMP-2* raišką didinantis genotipas. Tačiau šių dviejų genų variantas: *MMP-9* (-1562) C/C (raišką mažinantis) ir *MMP-2* (-1306) C/C (raišką didinantis) drauge nėra tirtas ir, remiantis mūsų tyrimo gautais duomenimis, būtent jis didina AGDD pasireiškimo riziką. Taip pat yra žinoma, kad *MMP-2* geba aktyvuoti kitas MMP, galbūt, tai taip pat gali lemti, kad ši genotipų kombinacija didina AGDD galimybę (Fridman, ir kt., 1995).

Atlikę tyrimą nustatėme dažnesnį *MMP-2* (-735) C/C genotipą, didinantį raišką, sergantiems AGDD, kuriems nustatytos minkštos drūzos nei referentinės grupės asmenims, atitinkamai 91,14 proc. vs. 78,9 proc. (p=0,0092) (6.6.1 lentelė). Galime daryti prielaidą, kad didinantis raišką *MMP-2* (-735) C/C genotipas gali lemti eksudacinės AGDD pasireiškimą. Kitų mokslininkų tyrimų rezultatai patvirtina mūsų duomenis, kad *MMP-2* C alelis daro įtaką eksudacinės AGDD pasireiškimui (Robin, ir kt., 2008).

Taip pat skiriamas didelis dėmesys *MMP-3*, kuri skaido bazinės membranos komponentus IV tipo kolageną ir fibronektiną. Šio geno polimorfizmas, esantis promotorinėje srityje -1171 5A/6A gali būti svarbus faktorius, dalyvaujantis kraujagyslių remodeliacijoje bei sąlygojantis arterijų sustandėjimą.

Vokietijos mokslininkai patvirtino, kad MMP-3 raiška padidėja dėl oksidacinio streso poveikio (Alge-Priglinger, ir kt., 2009). Švedijos mokslininkai MMP-3 raiškos pašalintoje fibrovaskulinėje akies membranoje nenustatė (Steen, ir kt., 1998). Šie prieštaringi duomenys mus paskatino atlikti *MMP-3 (-1171) 5A/6A* geno polimorfizmo tyrimą.

Atlikę tyrimą nenustatėme statistiškai reikšmingų *MMP-3 (-1171) 5A/6A* genotipų skirtumų sergančiųjų AGDD grupėje. Genų variantas *MMP-3 (-1171) 6A/6A* ir *MMP-2 (-1306) C/T* mažina AGDD riziką 1,7 karto, GS=0,57; 95 proc. PI: 0,35–0,95; p=0,032 (6.5.1 lentelė). Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, galima daryti prielaidą, kad tai – apsauginis geno variantas. Tai paaiškintų, kad *MMP-3 6A/6A* genotipas yra mažinantis raišką, o *MMP-2 (-1306) C/T* yra heterozigotas, kuomet, kaip jau minėta, išlaikomas optimalus santykis tarp užląstelinio matrikso jungiamojo audinio ardymo ir kaupimosi.

Vienas iš mūsų darbo tikslų buvo nustatyti, ar yra sąsajos tarp AGDD ir IŠL ir *MMP* genų polimorfizmo. Manoma, kad tarp galimų bendrų patogenezinių mechanizmų, sąlygojančių AGDD ir IŠL atsiradimą, yra kraujagyslių remodeliavimosi pokyčiai (Piehler, ir kt., 2007). Todėl manoma, kad *MMP* gali dalyvauti, tiek AGDD, tiek IŠL patogenezėje. Atlikus logistinės regresijos analizę, genų variantų (*MMP-2 (-735) C/T*, *MMP-2 (-1306) C/T* ir *MMP-9 (-1562) C/T*)) kombinacijų duomenys buvo palyginti tarp ligonių, kuriems nustatyta AGDD ir IŠL drauge, bei referentinės grupės asmenų, tačiau statistiškai reikšmingų *MMP* genų variantų kombinacijų šiose grupėse nebuvo nustatyta (6.7.1 lentelė).

Palyginome genų variantų duomenis, atlikę logistinės regresijos analizę ir nustatėme vieną genų variantą, didinantį IŠL pasireiškimą riziką. *MMP-3 (-1171) 6A/6A* ir *MMP-2 (-1306) C/T* genų variantas didina galimybę susirgti IŠL 2,1 karto (GS=2,084; 95 proc. PI: 1,180–3,681; p=0,011). Tam neprieštarauja Wang ir bendraautorių 18 straipnių metaanalizės duomenys. Jie nustatė, kad *MMP-3 5A* alelis gali lemti miokardo infarkto pasireiškimą Rytų Azijos gyventojams, tačiau šis dėsningumas nebuvo statistiškai reikšmingas europiečiams (Wang, ir kt., 2011).

Beyzade ir bendraautoriai ištyrę daugiau nei 1000 IŠL sergančių pacientų nustatė, kad *MMP-3 6A/6A* genotipas didina kliniškai reikšmingų (>50 proc.) vainikinių arterijų stenozių riziką (GS 1,52, p=0,008) (Beyzade, ir kt., 2003). Taip pat nustatyta, kad *MMP-3 6A/6A* genotipas turi įtakos greitesniam aterosklerozės progresavimui, gali paskatinti aterosklerozinių plokštelių formavimąsi ir kraujagyslių stenozes (Ye, ir kt., 1995).

Nustatėme, kad genų variantas, mažinantis AGDD atsiradimą, didina IŠL galimybę. Galimai šių genotipų poveikis skirtinguose audiniuose taip pat

skiriasi, o gal yra ir kiti patogeneziniai mechanizmai, galintys turėti įtakos šių abiejų ligų pasireiškimui drauge.

7.4. Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenų pakitimų aptarimas sergant pradine lengva ir pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija

Sergant AGDD, pažeidžiama geltonoji dėmė, dėl to sutrinka centrinis regėjimas. Pokyčiai yra negrįžtami, o patogenėzė iki šiol nėra visiškai aiški. Dėl to labai svarbi ankstyva diagnostika. Nustačius diagnozę pradinėse ligos stadijose, galima tiksliai sekti proceso dinamiką, mėginti nustatyti ir, pagal galimybes, koreguoti išorinius veiksnius, sąlygojančius ligos vystymąsi, bei taikyti prevencines priemones, lėtinančias AGDD progresavimą.

Tyrimas Sneleno lentele suteikia ribotą informaciją apie centrinį regėjimą, todėl tikslesniam centrinio regėjimo tyrimui naudojamas kontrastinio jautrumo tyrimas.

Vieni autoriai nustatė, kad, sergant AGDD, funkcinis kontrastinis jautrumas labiausiai sumažėja aukštuose erdviniuose dažniuose (Kleiner, ir kt., 1988; Brown, ir kt., 1987), o kiti – vidutiniuose ir aukštuose erdviniuose dažniuose (Stangos, ir kt., 1995; Valberg, ir kt., 2005). Segato ir kolegų tyrimo duomenimis, funkcinis kontrastinis jautrumas, sergant AGDD sumažėja visuose erdviniuose dažniuose (Segato, ir kt., 2003).

Haegerstrom-Portnoy teigia, jog sumažėjęs funkcinis kontrastinis jautrumas žemuose erdviniuose dažniuose, vėliau daro įtaką funkcinio kontrastinio jautrumo sumažėjimui aukštuose erdviniuose dažniuose (Haegerstrom-Portnoy 2003).

Žaliūnienės atliktame tyrime: ištyrus 60 metų ir vyresnius pacientus, sergančius pradine lengva ir pradine vidutine AGDD, tyrimo rezultatai rodo, kad kontrastinis jautrumas nakties ar dienos sąlygomis be ir su akinančia šviesa daugiau priklauso nuo kataraktos, negu – nuo amžinės geltonosios dėmės degeneracijos. Žaliūnienės atlikto tyrimo duomenimis, buvo nustatyta, kad sergančiųjų tik amžine geltonosios dėmės degeneracija, kontrastinio jautrumo tyrimo rezultatai buvo geresni, negu sergančiųjų katarakta arba abiejomis akių ligomis (Žaliūnienė, ir kt., 2006; Žaliūnienė, ir kt., 2007). Be to, tarp pacientų, kuriems diagnozuota katarakta ir kuriems diagnozuota ir katarakta, ir amžinė geltonosios dėmės degeneracija, buvo nustatyti panašūs kontrastinio jautrumo tyrimo rezultatai dienos ir nakties sąlygomis su akinančia šviesa, kuri pablogina regos aštrumą saulės šviesoje arba nakties metu šviečiant transporto priemonių žibintams. Po operacijos pacientams, kuriems buvo diagnozuota katarakta, ir pacientams, kuriems buvo diagno-

zuota katarakta kartu su amžine geltonosios dėmės degeneracija, kontrastinis jautrumas nakties ir dienos sąlygomis be ir su akinančia šviesa pagerėjo (Žaliūnienė, ir kt., 2006). Tačiau pacientų, sergančių abiem ligomis kontrastinis jautrumas išliko mažiausias. Šį faktą galima paaiškinti tuo, kad katarakta veikia funkcinio kontrastinio jautrumo sumažėjimą labiau nei regos aštrumo sumažėjimą (Žaliūnienė, ir kt., 2006).

Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, I grupės regos aštrumas be korekcijos buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei II grupės pacientų ($0,53 \pm 0,35$ vs. $0,39 \pm 0,32$ $p=0,014$), su korekcija taip pat statistiškai reikšmingai buvo geresnis I grupėje ($0,83 \pm 0,26$ vs. $0,64 \pm 0,31$ $p=0,005$) (6.9.2.1 lentelė). I grupės funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rezultatai buvo geresni nei II. Funkcinis kontrastinis jautrumas II grupės pacientams statistiškai reikšmingai buvo blogesnis nakties metu be akinančios šviesos: 1,5; 3; 6; 18 erdviniuose dažniuose (ciklai/laipsnis), dienos metu be akinančios šviesos: 3 ir 6 erdviniuose dažniuose (ciklai/laipsnis), nakties sąlygomis su akinančia šviesa: 1,5; 3; 6 ir 18 erdviniuose dažniuose (ciklai/laipsnis), ir dienos sąlygomis su akinančia šviesa: 1,5 ir 3 erdviniuose dažniuose (ciklai/laipsnis) (6.9.2.1–6.9.2.4 pav.).

Tyrimo duomenimis nustatyta, kad sergant pradine vidutine amžine geltonosios dėmės degeneracija, funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rezultatai buvo blogesni nei sergant pradine lengva AGDD; ypač sumažėjo funkcinio kontrastinio jautrumo joslė nakties metu su ir be akinančios šviesos.

Pažymėtina, kad sergančiųjų AGDD regos aštrumo prognozinė vertė yra geresnė, kai yra išlikęs ar mažiau pakitęs kontrastinis jautrumas, negu ligonių, kurių kontrastinis jautrumas blogesnis (Alexander, ir kt., 1988). Taip pat nustatyta, jog, esant mažiau pakitusiam kontrastiniam jautrumui, sergant AGDD, gydymas kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriais, taip pat naudojant fotodinaminę terapiją bei fotokoaguliaciją lazeriu yra veiksmingesnis (Mones, ir kt., 2005).

7.5. Spalvų joslės sutrikimo, sergant amžine geltonosios dėmės degeneracija

Spalvinis matymas įgalina pažinti aplinką, objektus bei stebėti joje vykstančius procesus. Sumažėjusi spalvų joslė blogina gyvenimo kokybę, gali apsunkinti gebėjimą vairuoti, gebėjimą orientuotis aplinkoje.

Milijonai žmonių visame pasaulyje netenka regėjimo dėl tokių ligų, kaip pigmentinis retinitas (PR) ar amžinė geltonosios dėmės degeneracija, dėl šių ligų sąlygotos fotoreceptorių degeneracijos (Klein, ir kt., 1997). Atlikus

donorinių akių histopatologinį tyrimą yra nustatyta visiška fotoreceptorių žūtis dėl PR ar AGDD daugiau nei 90 proc. pacientų (Humayun 2001).

Moreland ir Dain atliktų tyrimų duomenimis, F-M 100 tyrimo rezultatai priklauso nuo geltonosios dėmės pigmentacijos (Moreland, ir kt., 1995). Woo ir Lee nustatė, jog geltonosios dėmės pigmentacijos skirtumai tarp europiečių ir azijiečių daro ženklų įtaką F-M 100 tyrimo rezultatams (Woo, ir kt., 2002). Dain ir bendraautorai nustatė, jog F-M 100 tyrimo rezultatai priklauso nuo rasės, bet skirtumas nežymus, jeigu tyrimas atliekamas to paties amžiaus grupėje esant tokio paties diametro vyzdžiui. Tačiau šie autoriai pažymi, kad skirtumas yra ženklesnis tarp azijiečių ir rudaakių europiečių (Dain, ir kt., 2004). Remiantis Kinnear ir bendraautorių atliktais tyrimo duomenimis F-M 100 tyrimo klaidų skaičius gali svyruoti nuo 43 iki 364 klaidų, priklausomai nuo amžiaus (Kinnear, ir kt., 2002). Tyrėjai ištyrė 10 pacientų ($n=20$ akių), to paties amžiaus oftalmologiškai sveikų žmonių grupėje kaip ir mūsų (50–59 metų amžiuje) ir klaidų skaičius buvo 90, o 60–69 metų amžiuje didėja iki 120 klaidų (Kinnear, ir kt., 2002). Remiantis Kessel ir bendraautorių atlikto F-M 100 tyrimo duomenimis, Danijos sveikų žmonių populiacijoje – 83 ± 79 klaidos (Kessel, ir kt., 1999). Mūsų atlikto tyrimo duomenys sveikų žmonių populiacijoje labai panašūs – $89,42 \pm 35,8$.

Kai kurie mokslininkai nustatė, kad pacientams, sergantiems AGDD, Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimo klaidų padidėja (Beirne, ir kt., 2008), kiti nustatė, kad Farnsworth-Munsell 100 atspalvių tyrimas buvo nepakitęs pacientams, sergantiems AGDD (Midenas, ir kt., 1997). Eisner ir bendraautorai nutatė, jog spalvinio kontrastinio jautrumo pablogėjimas taip pat priklauso ir nuo drūzų skaičiaus, dydžio, susilieimo laipsnio (Eisner, ir kt., 1987), taip pat ištyrė, kad spalvinio kontrastinio jautrumo pablogėjimas gali perspėti apie progresuojančią AGDD (Eisner, ir kt., 1987), taip pat nustatė ženklų spalvų joslės pablogėjimą, sergant AGDD, palyginus su kontroline grupe (Eisner, ir kt., 1987).

Nichols ir bendraautorai nustatė, kad geltonosios dėmės distrofijos gali sąlygoti mėlynos-geltonos spalvų joslės diapazono sutrikimus (Nichols, ir kt., 1994). Arden ir bendraautorai taip pat nustatė, kad sergant AGDD sutrinka mėlynos-geltonos spalvų joslė, o raudonos-žalios spalvų joslės sutrikimai stebimi daug rečiau (Arden, ir kt., 2004).

Mūsų tyrimo duomenimis, spalvų joslės tyrimo rodmenys pacientų, sergančių AGDD, grupėje sumažėjo 2 kartus, atliekant Farnsworth-Munsell 100 tyrimą ir 1,5 karto, atliekant Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimą, o spalvų joslė labiausiai sumažėjo mėlynos spalvos diapozone (6.9.3.2 lentelė).

Taigi Munsell-Farnsworth 100 atspalvių išrinkimo tyrimas yra informatyvesnis ir jautresnis monitoruojant pacientus, sergančius AGDD nei Ishihara tyrimas, kadangi pastarasis nustato tik raudonos-žalios spalvų joslės sutri-

kimus nei AO-HRR lentelės, kurios nustato raudonos-žalios ir mėlynos-geltonos spalvų joslės sutrikimus, nei Farnsworth D – 15 tyrimas, nustatantis raudonos-žalios ir mėlynos-geltonos spalvų joslės sutrikimus ir Nagelio anomaloskopas, kuris nustato tik raudonos – žalios spalvų joslės sutrikimus, kadangi Munsell-Farnsworth 100 atspalvių išrinkimo tyrimas nustato ne tik raudonos-žalios ir mėlynos-geltonos spalvų joslės sutrikimus, bet ir spalvų sodrumo pokyčius.

IŠVADOS

1. Vidutinio amžiaus (40–64 metai) pacientams, sergantiems IŠL, dažniau nustatyta pradinė AGDD lyginant su to paties amžiaus atsitiktine Kauno miesto gyventojų imtimi (49,1 proc. vs. 7,3 proc; $p=0,0001$).
2. Pacientai, sergantys pradine AGDD ir IŠL drauge, buvo vyresni, nei pacientai, kurie sirgo tik IŠL ($62,1\pm 10,8$ vs. $59,6\pm 11,1$; $p=0,002$). Taip pat jiems dažniau pasikartojė MI ar kartojo krūtinės anginos simptomai (36,9 proc. vs. 26,1 proc.; $p=0,01$).
3. Pacientai, sergantys pradine AGDD, dažniau turėjo *MMP-9* (-1562) C/C genotipą (mažinantį raišką) negu referentinės grupės asmenys ($p=0,0482$). Šio genotipo buvimas didino AGDD pasireiškimo galimybę (GS=1,51, 95 proc. PI: 1,0–2,2; $p=0,046$) lyginant su referentinės grupės asmenimis.
Šie genotipų deriniai mažina AGDD galimybę: *MMP-3* (-1152) 5A/6A ir *MMP-2* (-1306) C/T (GS=0,57; 95 proc. PI: 0,35–0,95; $p=0,032$), bei *MMP-9* (-1562) C/T ir *MMP-2* (-735) C/T (GS=0,18; 95 proc. PI: 0,04–0,75; $p=0,019$), o *MMP-9* (-1562) C/C ir *MMP-2* (-1306) C/C genotipų kombinacija (GS=1,57, 95 proc. PI: 1,08–2,28; $p=0,016$) didina AGDD galimybę lyginant su referentine grupe.
4. AGDD sergantys pacientai, kuriems buvo nustatytos kietos drūzos dažniau turėjo raišką mažinantį *MMP-9* (-1562) C/C genotipą, lyginant su referentinės grupės asmenimis (77,61 proc. vs. 64,64 proc., $p=0,0395$). Pacientai, kuriems nustatytos minkštos drūzos dažniau turėjo raišką didinantį *MMP-2* (-735) C/C genotipą lyginant su referentinės grupės asmenimis (91,14 proc. vs. 78,9 proc., $p=0,0092$).
5. Genotipų derinys *MMP-3* (-1171) 6A/6A ir *MMP-2* (-1306) C/T (GS=2,08; 95 proc. PI: 1,18–3,68; $p=0,011$) didino galimybę susirgti IŠL lyginant su referentinės grupės asmenimis.
6. Funkcinis kontrastinis jautrumas pacientams, kuriems buvo nustatyta pradinė vidutinė AGDD, statistiškai reikšmingai sumažėjo nakties metu su ir be akinančia šviesa aukštuose ir vidutiniuose erdvinuose dažniuose (ciklai/laipsnis), o spalvų jauslės tyrimo rodmenys pacientų sergančių AGDD, grupėje sumažėjo 2 kartus, atliekant Farnsworth-Munsell 100 tyrimą (185,39 vs. 87,39, $p=0,0005$) ir 1,5 karto, atliekant Ribinio kontrastinio jautrumo tyrimą (1,96 vs. 1,33, $p=0,005$).

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Alexander, M.F., Maguire, M.G., Lietman, T.M., Snyder, J.R., Elman, M.J., Fine, S.L., 1988. Assessment of visual function in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Arch Ophthalmol*, 106(11), pp.1543-1547.
2. Alge-Priglinger, C.S., Kreutzer, T., Obholzer, K., Obholzer, K., Wolf, A., Mempel, M. ir kt., 2009. Oxidative stress-mediated induction of MMP-1 and MMP-3 in human RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50, pp.5495-5503.
3. Anderson, D.H., Mullins, R.F., Hageman, G.S., Johnson, L.V., 2002. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*, 134, pp.411–431.
4. Applied Biosystem, 2010. Allelic Discrimination Getting Started Guide. Prieiga per internetą: http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb_support/documents/generaldocuments/cms_042114.pdf.
5. Arden, G.B., Wolf, J.E., 2004. Color vision testing as an aid to diagnosis and management of age related maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 88, pp.1180-1185.
6. Bassand, J.P., Hamm, C.W., Ardissino, D., Boersma, E., Budaj, A., Fernandez-Aviles, F. ir kt., 2007. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J*, 28(13), pp.1598-1660.
7. Beirne, R.O., McIlreavy, L., Zlatkova, M.B., 2008. The effect of age-related lens yellowing on Farnsworth–Munsell 100 hue error score. *Ophthal and Physiol Optics*, 28(5), pp.448–456.
8. Beyzade, S., Zhang, S., Wong, Y.K., Day, I.N., Eriksson, P., Ye, S. 2003. Influences of matrix metalloproteinase-3 gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 41, pp.2130–2137.
9. Bishoff, P.M., Fower, R.W., 1983. High blood pressure in choroidal arteries as a possible pathogenetic mechanism in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 96, pp.398-399.
10. Brook, R.D., Julius, S., 2000. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*, 13, pp.112-122.
11. Brown, B., Lovie – Kitchin, J., 1987. Contrast sensitivity in Central and Paracentral Retina in Age Related Maculopathy. *Clin Exp Optom*, 70(5), pp.145-148.

12. Busch, H., Vinding, T., la Cour, M., Jensen, G.B., Prause, J.U., Nielsen, N.V., 2005. Risk factors for age-related maculopathy in 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*, 83(4), pp.409-418.
13. Chaer, R.A., Billeh, R., Massad, M.G., 2004. Genetics and Gene Manipulation Therapy of Premature Coronary Artery Disease. *Cardiol*, 101, pp.122-130.
14. Chakraborti, S., Mandal, M., Das, S., Mandal, A., Chakraborti, T., 2003. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem*, 253, pp.269-285.
15. Chakravarthy, U., Augood, C., Bentham, G.C., de Jong, P.T., Rahu, M., Seland, J. ir kt., 2007. Cigarette Smoking and Age-Related Macular Degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmol*, 114, pp.1157-1163.
16. Chau, K.Y., Sivprasad, S., Patel, N., Danaldson, T.A., Luther, P.J., Chong, N.V., 2003. Plasma levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 in age-related macular degeneration. *J Hum Hypertens*, 17(2), pp.119-124.
17. Chen, Z., Boreham, J., 2002. Smoking and cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*, 2, pp.243-252.
18. Cho, E., Stampfer, M.J., Seddon, J.M., Hung, S., Spiegelman, D., Rimm, E.B. ir kt., 2001. Prospective study of zinc intake and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol*, 11(5), pp.328-336.
19. Cimbalas, A., Paunksnis, A., Černiauskienė, L.R., Domarkienė, S., 2003. Vidutinio amžiaus žmonių sergamumas makulopatija, susijusia su amžiumi, ir jos rizikos veiksniai. *Medicina* (Kaunas), 39(12), pp.1237-1243.
20. Clemons, T.E., Milton, R.C., Klein, R., Seddon, J.M., Ferris, F.L., 2005. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS: report no.19. *Ophthalmol*, 112, pp.533-539.
21. Cousins, S.W., Marin-Castano, M.E., Espinosa-Heidmann, D.G., Alexandridou, A., Striker, L., Elliot, S., 2003. Female gender, estrogen loss, and sub-RPE deposit formation in aged mice. *Invest Ophthalmol*, 44, pp.1221-1229.
22. Crabb, J.W., Miyagim M., Gu, X., Shadrach, K., West, K.A., Sakaguchi, H. ir kt., 2002. Drusen proteome analysis: an approach to the etio-

- logy of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, pp.14682–14687.
23. Cruickshanks, K.J., Hamman, R.F., Klein, R., Nondahl, D.M., Shetterly, S.M., 1997. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity: the Colorado-Wisconsin study of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 115, pp.242-250.
 24. Curcio, C.A., Millican, C.L., Bailey, T., Kruth, H.S., 2001. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42, pp.265-274.
 25. Dain, S.J., Cassimaty, V.T., Psarakis, D.T., 2004. Differences in FM-100 Hue test performance related to iris colour may be due to pupil size as well as presumed amounts of macular pigmentation. *Clin Exp Optom*, 87, pp.322-325.
 26. Davignon, J., Cohn, J.S., Mabile, L., Bernier, L., 1999. Apolipoprotein E and atherosclerosis: insight from animal and human studies. *Clin Chim Acta*, 28(1-2), pp.115-143.
 27. De La Paz, M.A., Itoh, Y., Toth, C.A., Nagase, H., 1998. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39, pp.1256–1260.
 28. Dithmar, S., Curcio, C.A., Le, N.A., Brown, S., Grossniklaus, H.E., 2000. Ultrastructural changes in Bruch's membrane of apolipoprotein E-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41, pp.2035-2042.
 29. Domarkiene, S., Tamosiūnas, A., Reklaitiene, R., Sidlauskienė, D., Jurenienė, K., Margeviciene, L. ir kt., 2003. Trends in main cardiovascular risk factors among middle-aged Kaunas population between 1983 and 2002. *Medicina (Kaunas)*, 39, pp.1193-1199.
 30. Duan, Y., Mo, J., Klein, R., Scott IU, Lin HM, Caulfield J. ir kt., 2007. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmol*, 114, pp.732-737.
 31. Eisner, A., Fleming, S.A., Klein, M.L., Mauldin WM., 1987. Sensitivities in older eyes with good acuity: eyes whose fellow eye has exudative AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28, pp.1832-1837.
 32. Evans, J.R., 2001. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 20, pp.227–253.

33. Fiotti, N., Pedio, M., Parodi, M., Atamura, N., Uxa, L., Guarnieri, G. ir kt. 2007. MMP-9 microsatellite polymorphism and susceptibility to exudative form of age-related macular degeneration. *Genet Med*, 4, pp.272-277.
34. Fisher kriterijaus skaičiuoklė. Prieiga per internetą: <http://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>.
35. Fornoni, A., Wang, Y., Lenz, O., Striker, L.J., Striker, G.E., 2002. Association of a decreased number of d(CA) repeats in the matrix metalloproteinase-9 promoter with glomerulosclerosis susceptibility in mice. *J Am Soc Nephrol*, 13, pp.2068–2076.
36. Foster, A., 2000. Vision 2020: the cataract challenge. *Community Eye Health J*, 13(34), pp.17-19.
37. Frank, R.N., Puklin, J.E., Stock, C., Canter, L.A., 2000. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 98, pp.109–117.
38. Fraser-Bell, S., Wu, J., Klein, R., Azen, S.P., Varma, R., 2006. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 14, pp.79-87.
39. Friedman, D.S., O'Colmain, B.J., Munoz, B., Tomany, S.C., McCarty, C., de Jong, P.T. ir kt., 2004. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 122, pp.564–572.
40. Friedman, E., Krupsky, S., Lane, A., Oak SS, Friedman, E.S., Egan, K. ir kt., 1995. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmol*, 102, pp.640-646.
41. Friedman, E., 2000. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 130, pp.658-663.
42. Gaižauskienė, A., Gaidelytė, R., Cicėnienė, V., Paulauskienė, K., Želvienė, A., Jaselionienė, P. ir kt. 2007, Lietuvos sveikatos statistika, Vilnius 2008.
43. Ginsburg, A.P., 2006. Contrast sensitivity: determining the visual quality and function of cataract, intraocular lenses and refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*, 17(1), pp.19-26.

44. Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B.W., Rimm, E.B., 2008. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med*, 168, pp.1174-1180.
45. Goldberg, J., Floweredew, G., Smith, E., Brody, J.A., Tso, M.O., 1988. Factors associated with age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol*, 128, pp.700-710.
46. Goncalves, I., Moses, J., Dias, N., Pedro, L.M., Fernandes e Fernandes, J., Nilsson, J. ir kt., 2003. Changes related to age and cerebrovascular symptoms in the extracellular matrix of human carotid plaques. *Stroke*, 34, pp.616-622.
47. Grabauskas, V., Misevičienė, I., Klumbienė, J., Petkevičienė, J., Milašauskienė, Z., Plieskienė, A. ir kt., 2003. Prevalence of dyslipidemias among Lithuanian rural population (CINDI program). *Medicina (Kaunas)*, 39(12), pp.1215-1222.
48. Gudnadottir, G.S., Magnusson, K.P., Stefansson, E., Jonasson, F., Helgadottir, G., Sigurdsson, H., 2005. The time pattern of bilateral exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*, 83(3), pp.333-336.
49. Haegerstrom-Portnoy, G., 2003. The Glenn A. Fry Award Lecture – Vision in Elders : Summary of Findings of the SKI study. *Optom Vis Sci*, 82(2), pp.87-93.
50. Hageman, G.S., Luthert, P.J., Chong, N.H., Johnson, L.V., Anderson, D.H., Mullins, R.F., 2001. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 20(6), pp.705-732.
51. Hardy-Weinberg ekvilibriumo skaičiuoklė. Prieiga per internetą: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>.
52. Hirvela, A., Luukinen, H., Laara, E., Laatikainen, L., 1996. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age older. *Ophthalmol*, 103, pp.871-877.
53. Hyman, L.G., Lilienfeld, A.M., Ferris, F.L., Fine, S.L., 1983. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 118, pp.213-227.

54. Hyman, L.G., Neborsky, R., 2002. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol*, (3)13, pp.171–175.
55. Hyman, L.G., He, O., Grimson, R., Fine, S.L., 1992. Risk factors for age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, (suppl), pp.533–548.
56. Hogan, M.J., 1972. Role of the retinal pigment epithelium in macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 76(1), pp.64-80.
57. Hu, F.B., Stampfer, N.J., Manson, J.E., Rimm, E., Colditz, G.A., Rosner, B.A. ir kt., 1997. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 337, pp.1491–1499.
58. Humayun, M.S., 2001. Intraocular retinal prosthesis. Transactions of the American Ophthalmol Society, 99, pp.271–300.
59. Ye, S., 2000. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biol*, 19, pp.623-629.
60. Ye, S., Eriksson, P., Hamsten, A., Kurkinen, M., Humphries, S.E., Henney, A.M., 1996. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J Biol Chem*, 271, pp.13055-13060.
61. Ye, S., Watts, G.F., Mandalia, S., Humphries, S.E., Henney, A.M. 1995. Preliminary report: genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Br Heart J*, 73, pp.209–215.
62. Yinkang, D., Jingping, Mo., Klein, R., Scott, I.U., Lin, H.M., Caulfield, J. ir kt., 2007. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly americans. *Ophthalmol*, 114, pp.732–773.
63. Young, R.W., 1987. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 31, pp.291–306.
64. Yu, C., Zhou, Y., Miao, X., Xiong, P., Tan, W., Lin, D., 2004. Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinases-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer. *Cancer Res*, 64, pp.7622-7628.

65. Jha, A.K., Varosy, P.D., Kanaya, A.M., Hunninghake, D.B., Hlatky, M.A., Waters, D.D. ir kt., 2003. Differences in medical care and disease outcomes among black and white women with heart disease. *Circulation*, 108(9), pp.1089-1094.
66. Johnson, L.V., Leitner, W.P., Staples, M.K., Anderson, D.H., 2001. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 73, pp.887–896.
67. Johnson, L.V, Ozaki, S., Staples, M., Erickson, P., Anderson, D., 2000. A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res*, 70, pp.441-449.
68. Kahn, H.A., Leibowitz, H.M., Ganley, J.P., Kini, M.M., Colton, T., Nickerson, R.S. ir kt., 1977. The Framinghal Eye Study. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol*, 106, pp.17-32.
69. Karmansky, I., Shnaider, H., Palant, A., Geuener, N., 1996. Plasma lipid oxidation and susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in male patients with stable coronary artery disease. *Clin Biochem*, 29, pp.573-579.
70. Kessel, L., Alsing, A., Larsen, M., 1999. Diabetic versus non-diabetic colour vision after catarct surgery. *Br J Ophthalmol*, 83(9), pp.1042-1045.
71. Kinnear, P.R., Sahraie, A., 2002. New Farnworth-Munsell 100 hue test norms of normal observers for each year of age 5-22 and for age decades 30-70. *Br J Ophthalmol*, 86, pp.1408-1411.
72. Klaver, C.C., Wolfs, R.C., Assink, J.J., van Duijn, C.M., Hofman, A., de Jong, P.T., 1998. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*, 116(2), pp.1646–1651.
73. Klaver, C.C., Klifen, M., van Duijn, C.M., Hofman, A., Cruts, M., Grobde, D.E. ir kt., 1998. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*, 63(1), pp.200-206.
74. Klein, R., Cruickshanks, K.J., Nash, S.D., Krantz, E.M., Javier Nieto, F., Huang G.H. ir kt., 2010. The prevalence of age-related macular

- degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*, 128, pp.750-758.
75. Klein, R., Klein, B.E., Knudtson, M.D., Wong, T.Y., Cotch, M.F., Liu, K., ir kt. 2006. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in 4 Racial/Ethnic Groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmol*, 113, pp.373-380.
 76. Klein, R., Klein, B.E., Tomany, S.C., Cruickshanks, K.J., 2003. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol*, 110, pp.636-643.
 77. Klein, B.E., Klein, R., Lee, K.E., 1998. Incidence of age-related cataract: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 116, pp.219-225.
 78. Klein, R., Klein, B.E.K., Linton, K.L.P., 1992. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol*, 99, pp.933-943.
 79. Klein, R., Klein, B.E.K., Tomany, S.C., Cruickshanks, K.J., 2003. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol*, 110(4), pp.636-643.
 80. Klein, R., Peto, T., Bird, A., Vannewkirk, M.R., 2004. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 137, pp.486-495.
 81. Kleiner, R.C., Enger, C., Alexander, M.F., Fine, S.L., 1988. Contrast sensitivity in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 106(1), pp.55-57.
 82. Kumar, A., Sivakanesan, R., Gunasekera, S., 2008. Oxidative stress and antioxidant status in normolipidemic AMI patients. *Ind J Clin Biochem*, 23, pp.296-298.
 83. Lambert, V., Wielockx, B., Munaut, C., Galopin, C., Jost, M., Itoh, T. ir kt., 2003. MMP-2 and MMP-9 synergize in promoting choroidal neovascularization. *FASEB J*, 17(15), pp.2290-2292.
 84. La Rosa, J., Hunnigake, D., Bush, D., Criqui, M.H., Getz, G.S., Gotto, A.M.Jr. ir kt., 1990. The cholesterol facts: a summary of the evidence relating fats, serum cholesterol, and coronary heart disease.

- A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*, 81, pp.1721-1733.
85. Lee, S.H., Schloss, G.J., Swain, J.L., 2006. Maintenance of vascular integrity in the embryo requires signaling through the fibroblast growth factor receptor. *J Biol Chem*, 275(43), pp.33679–33687.
 86. Leeuwen, R., Klaver, C., Vingerling, J., Hofman, A., van Duijn, C.M., Stricker, B.H. ir kt., 2004. Cholesterol and age-related macular degeneration: is there a link? *Am J Ophthalmol*, 137, pp.750-752.
 87. Lengyel, I., Flinn, J.M., Peto, T., Linkous, D.H., Cano, K., Bird, A.C. ir kt., 2007. High concentration of zinc in sub-retinal pigment epithelial deposits. *Exp Eye Res*, 84, pp.772–780.
 88. Lesauskaitė, V., Šinkūnaitė, G., Benetis, R., Grabauskas, V., Vaškeitytė, J., Smalinskienė, A. ir kt., 2008. Matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism and dilatative pathology of ascending thoracic aorta. *Medicina* (Kaunas), 44(5), pp.386-391.
 89. Li, C.M., Clark, M.E., Rudolf, M., Curcio, C.A., 2007. Distribution and composition of esterified and unesterified cholesterol in extramacular drusen. *Exp Eye Res*, 85, pp.192–201.
 90. Li, G., Ali, A., Hussain, G., Limb, G.A., Marshall, J. 1999. Age-dependent variation in metalloproteinase activity of isolated human Bruch's membrane and choroid. *Invest Ophthalmol and Visual Science*, 11, pp.2676-2681.
 91. Libby, P., Ridker, P.M., Hansson, G.H., 2009. Inflammation in Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 54, pp.2129-2138.
 92. Liutkevičienė, R., Lesauskaitė, V., Ašmonienė, V., Žaliūnienė, D., Jašinskas, V., 2010. Factors determining age-related macular degeneration: a current view. *Medicina* (Kaunas), 46, pp.89-94.
 93. Mahley, R.W., Rall, S.C., 2001. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 1, pp.507-537.
 94. Manson, J.E., Stampfer, M.J., Hennekens, C.H., Willett, W.C., 1987. Body weight and longevity: a reassessment. *JAMA*, 257, pp.353-358.
 95. Medley, T.L., Kingwell, B.A., Gatzka, C.D., Pillay, P., Cole, T.J., 2003. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related

- aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. *Circ Res*, 92, pp.1254–1261.
96. Meyers, S.M., 1994. A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 92, pp.775–843.
 97. Midena, E., Degli, A.C., Blarzino, M.C., Valenti, M., Segato, T., 1997. Macular Function Impairment in Eyes With Early Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmol & Visual Science*, 38(2), pp.469-477.
 98. Miyazaki, M., Nakamura, H., Kubo, M. Kiyohara, Y., Oshima, Y., Ishibashi, T. ir kt., 2003. Risk factors for age-related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol*, 87, pp.469-472.
 99. Moitinho, F., Mora, A., Vieira, P., Fonseca, J., 2007. A Drusen Volume Quantification Method based on a Segmentation algorithm In VIP Image – Thematic conference on Computational Vision and Medical Image Processing. Porto, Portugal.
 100. Mones, J., Rubin, G.S., 2005. Contrast sensitivity as an outcome measure in patients with subfoveal choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Eye*, 19, pp.1142-1150.
 101. Moreland, J.D., Dain, S., 1995. Macular pigment contributes to variance in 100 hue test. *Doc Ophthalmol Proc*, 57, pp.517-522.
 102. Morrow, D.A., Bernard, J.G., Braunwald, E., 2007. Chronic coronary artery disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier Inc, pp.1281-1342.
 103. Mullins, R.F., Hageman, G.S., 1999. Human ocular drusen possess novel core domains with a distinct carbohydrate composition. *J Histochem Cytochem*, 47, pp.1533–1540.
 104. Mullins, R.F., Russell, S.R., Anderson, D.H., Hageman, G.S., 2000. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J*, 14, pp.835–846.

105. Murphy, G., Nagase, H., 2008. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med*, 29(5), pp.290-308.
106. Nacer, A., Al-Abdulmunem, M.A., 2001. Color vision testing in an area with high levels of ambient illumination. *Annals of Ophthalmol*, 33(2), pp.125-130.
107. Nagase, H., Visse, R., Murphy, G., 2006. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*, 69(3), pp.562-573.
108. Neverauskiene, J., Chaleckiene, G., Baniuliene, D., Kalasauskiene, A., 2003. Blindness incidence in Lithuania. *Int J of Ophthalmol*, 3, pp.225-228.
109. Nguyen-Khoa, B.A., Goehring, E.L. Jr., Werther, W., Gower, E.W., Do, D.V., Jones, J.K., 2008. Hospitalized cardiovascular diseases in neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 126, pp.1280-1286.
110. Nichols, B.E., Kimura, A.E., 1994. The pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 112, pp.765-772.
111. Nowak J.Z., 2006. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological Reports*, 58, pp.353-363.
112. Obisesan, T.O., Hirsch, R., Kosoko, O., Carlson, L., Parrott, M., 1998. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc*, 46, pp.1-7.
113. Olcay, T., Annemarie, A., Kei, S., Eckert, T., Scharioth, G.B., Klein, M. ir kt., 2007. Matrix metalloproteinases in human choroidal neovascular membranes excised following verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*, 91, pp.1183–1189.
114. Owen, C.G., Fletcher, A.E., Donoghue, M., Rudnicka, A.R., 2003. How big is the burden of visual loss caused by age-related macular degeneration in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol*, 87, pp.312–317.
115. Paesity, A., Bobak, M., Kubinova, R., Malyutina, S., Pajak, A, Tamošiunas, A. ir kt., 2006. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable disease in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPPIE study. *BMC Public Health*, 6, pp.255-265.

116. Parekh, N., Chappell, R.J., Millen, A.E., Albert, D.M., Mares, J.A. ir kt., 2007. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*, 125, pp.661-669.
117. Patterson, M.L., Atkinson, S.J., Knäuper, V., Murphy, G., 2001. Specific collagenolysis by gelatinase A, MMP-2, is determined by the hemopexin domain and not the fibronectin-like domain. *FEBS Lett*, 503(2-3), pp.158-162.
118. Pauleikhoff, D., Zuels, S., Sheridah, G.S., Marshall, J., Wessing, A., Bird, A.C., 1992. Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmol*, 99, pp.1548-1553.
119. Piehler, A.P., Haug, K.B., Wenzel, J.J., Kierulf, P.B., Kaminski, W.E., 2007. ABCA-transporters: regulators of cellular lipid transport. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 127(22), pp.2930-2933.
120. Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B., Chrysoshoou, C., Masoura, C., Kati-nioti, A., Panagiotakos, D. ir kt., 2002. Association between exposure to environmental tobacco smoke and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Tob Control*, 11, pp.220-225.
121. Price, J.F., Fowkes, F.G.R., 1997. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: The epidemiologic evidence. *Eur Heart J*, 18, pp.719-727.
122. Price, S.J., Greaves, D.R., Watkins, H., 2001. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinases-2 gene: role of SP1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem*, 276(10), pp.7549-7558.
123. Puente, X.S., Sanchez, L.M., Overall, C.M., Lopez-Otin, C., 2003. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. *Nat Rev Genet*, 4(7), pp.544-558.
124. Ra, H.J., Parks, W.C., 2007. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. *Matrix Biol*, 26, pp.587-596.
125. Rao, V.S., Kadarinarasimhiah, N.B., Hebbagodi, S.J.S., Shanker, J., Kakkar, V.V., 2010. Usefulness of C-reactive protein as a marker for

- prediction of future coronary events in the Asian Indian population: Indian Atherosclerosis Research Study. *Int J Vasc Med*, 2010, pp.1-8.
126. Redberg, R.F., Benjamin, E.J., Bittner, V., Braun, L.T., Goff, D.C. Jr., Havas, S. ir kt., 2009. AHA/ACCF 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults. A report of the American college of Cardiology foundation/American Heart Association. Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease). *Circulation*, 120, pp.1296-1336.
 127. Roichtchina, E., Wang, J.J., Flood, V.M., Mitchell, P., 2007. Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B12, folate, and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 143, pp.344-346.
 128. Roig, E., Castaner, A., Simmons, B., Patel, R., Ford, E., Cooper, R. 1987. In-hospital mortality rates from acute myocardial infarction by race in U.S. hospitals: findings from the National Hospital Discharge Survey. *Circulation*, 76, pp.280-288.
 129. SanGiovanni, J.P., Chew, E.Y., Clemons, T.E., Davis, M.D., Ferris, F.L., Gensler, G.R. ir kt., 2007. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study. *Arch Ophthalmol*, 125(5), pp.671-679.
 130. Sarangarajan, R., Apte, S.P., 2005. Melanin aggregation and polymerization: possible implications in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*, 37(3), pp.136-141.
 131. Seddon, J.M., Ajani, U.A., Mitchell, B.D., 1997. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 123(2), pp.199-206.
 132. Seddon, J.M., Cote, J., Davis, N., Rosner, B., 2003. Association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*, 121, pp.785-792.
 133. Seddon, J.M., Gensler, G., Milton, R.C., Klein, M.L., Rifai, N., 2004. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA*, 291(6), pp.704-710.

134. Seddon, J.M., George, S., Rosner, B., 2006. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 124, pp.995-1001.
135. Segato, T., Midena, E., Blarzino, M.C., Degli, A.C., Valenti, M., 1994. Visual function impairment in eyes with early age-related macular degeneration (AMD). *Invest ophth Vic Sci*, 35, pp.1054-1065.
136. Seitzman, R.L., Mahajan, V.B., Mangione, C., Cauley, J.A., Ensrud, K.E., Stone, K.L. ir kt., 2008. Estrogen receptor alpha and matrix metalloproteinase 2 polymorphisms and age-related maculopathy in older women. *Am J of Epidemiol*, 167, pp.1217-1225.
137. Shankar, A., Wang, J.J., Rochtchina, E., Yu, M.C., Kefford, R., Mitchell, P., 2006. Association between circulating white blood cell count and cancer mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 166(2), pp.188-194.
138. Sivaprasad, S., Baile, T.A., Chong, V.N.H., 2005. Bruch's membrane and the vascular intima: is there a common basis for age-related changes and disease? *Clin and Experim Ophthalmol*, 33, pp.518-523.
139. Smith, W., Assink, J., Klein, R., Mitchell, P., Klaver, C.C., Klein, B.E. ir kt., 2001. *Ophthalmol*, 108, pp.697-704.
140. Smith, W., Mitchell, P., 1998. Family history and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol*, (3)26, pp.203-206.
141. Smith, W., Mitchell, P., Leeder, S.R., Wang, J.J., 1998. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular factors, and age-related maculopathy: Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 116(5), pp.583-587.
142. Snow, K.K., Seddon, J.M., 1999. Age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antescedents? *Ophthalmic Epidemiol*, 6, pp.125-143.
143. Sohuman, J.S., Puliafilo, C.A., Fujimoto, J.G., 2004. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases. *Second Edition*, 243, pp.247-251.
144. Souied, E.H., Benlian, P., Amouyel, P., Feingold, J., Lagarde, J.P., Munnich, A. ir kt., 1998. The epsilon 4 allele of the apolipoprotein E

- gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 125, pp.353-359.
145. Stamler, J., Stamler, R., Brown, V., Gotto, A.M., Greenland, P., Grundy, S. ir kt., 1993. Serum cholesterol. Doing the right thing. *Circulation*, 88, pp.1954-1960.
 146. Stangos, N., Voutas, S., Topouzis, F., Karampatakis, V., 1995. Contrast sensitivity evaluation in eyes predisposed to age-related macular degeneration and presenting normal visual acuity. *Ophthalmologica*, 209(4), pp.194-198.
 147. Sun, C., Klein, R., Wong, T.Y., 2009. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmol*, 116, pp.1913-1919.
 148. Stampfer, M.J., Malinow, M.R., Willett, W.C., Newcomer, L.M., Upson, B., Ullmann, D. ir kt., 1992. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, 268, pp.877-881.
 149. Steen, B., Sejersen, S., Berglin, L., Seregard, S., Kvanta, A., 1998. A. Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors in corneal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39, pp.2194-2200.
 150. Šinkūnaitė-Maršalkienė G. Matrikso metaloproteinazių ir angiotenziną konvertuojančių fermentų raiškos sąsajų su kylančios aortos dilatacinė patologija tyrimas: daktaro dis. *Biomed. mokslai: biologija* (01B)/Kaunas, 2011.P.56.
 151. Švagždys, S., Lesauskaitė, V., 2007. Matrikso metalo proteinazės: piktybinių navikų augimo ir plitimo mechanizmai (Matrix metalloproteinases: the mechanisms of invasion and metastatic development of malignant tumours). *Medicinos teorija ir praktika*, 13(2), pp.132-138.
 152. Tan, J.S.L, Mitchell, P., Smith, W., Wang, J.J., 2007. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol*, 114, pp.1143-1150.

153. Tan, J.S.L., Wang, J.J., Liew, G., Rochtchina, E., Mitchell, P., 2008. Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke. *Br J Ophthalmol*, 92, pp.509–512.
154. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. 2001. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: AREDS Report Number 6. *Am J Ophthalmol*, 132, pp.688–81.
155. Thygesen, K., Alpert, J.S., White, H.D., 2007. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28, pp.2525-2538.
156. Thornton, J., Edwards, R., Mitchell, P., Harrison, R.A., Buchan, I., Kelly, S.P., 2005. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye*, 19(9), pp.935-944.
157. Tomany, S.C., Cruickshanks, K.J., Klein, R., Klein, B.E., Knudtson, M.D., 2004. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 122(5), pp.750-757.
158. Tomany, S.C., Wang, J.J., Van Leeuwen, R., Klein, R., Mitchell, P., Vingerling, J.R. et al., 2004. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmol*, 11(7), pp.1280-1287.
159. Tunstall-Pedoe, H., Morrison, C., Woodward, M., Fitzpatrick, B., Watt, G., 1996. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991: presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women. *Circulation*, 93, pp.1981-1982.
160. Valberg, A., Per Fosse, M., 2005. Loss of Chromatic Contrast Sensitivity at Low Spatial Frequencies in Subjects with Age-Related Macular Degeneration. *Eye*, 19(11), pp.1142-1150.
161. Vihinen, P., Ala-aho, R., Kähäri, V.M., 2005. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in cancer. *Curr Cancer Drug Targets*, 5(3), pp.203-220.
162. Vingerling, J.R., Dieemans, I., Bots, M.L., Hofman, A., Grobbee, D.E., de Jong, P.T., 1995. Age-related macular degeneration is asso-

- ciated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*, 142, pp.404-409.
163. Visse, R., Nagase, H., 2003. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 92(8), pp.827-839.
 164. Wang, J.J., Mitchell, P., Cumming, R.G., Lim, R., 1999. Cataract and age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalm Epidemiol*, 6, pp.317-326.
 165. Wang, J.J., Xu, G., Wu, X., Zhou, C., Wang, H., Guo, Y. ir kt., 2011. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart*, 97, pp.1542-1546.
 166. Weiter, J.J., Delori, F.C., Wing, G.L., Fith, K.A., 1986. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 27, pp.145-152.
 167. West, S.K., Rosenthal, F.S., Bressler, N.M., Bressler, S.B., Munoz, B., Fine, S.L., 1989. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 107(6), pp.875-879.
 168. Westermarck, J., Kähäri, V.M., 1999. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J*, 13(8), pp.781-792.
 169. Wilson, P.W.F., D'Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H. ir kt., 1998. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Special reports. From the Framingham Heart Study. *Circulation*, 97, pp.1837-1847.
 170. Wine, A.K., Stader, J., Branham, K., Musch, D.C., Swaroop, A., 2005. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmol*, 112(12), pp.2076-2080.
 171. Visse, R., Nagase, H., 2003. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 92, pp.827-839.
 172. Wong, T.Y., Tikellis, G., Sun, C., Klein, R., Couper, D.J., Sharrett, A.R., 2007. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmol*, 114, pp.86-91.

173. Woo, G.C., Lee, M., 2002. Are ethnic differences in the F-M 100 scores related to macular pigmentation? *Clin Exp Optom*, 85, pp.372-377.
174. Zarbin, M.A., 2004. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 122(4), pp.598-614.
175. Zhang, B., Henney, A., Eriksson, P., Hamsten, A., Watkins, H., Ye, S., 1999. Genetic variation at the matrix metalloproteinase-9 locus on chromosome 20q12.2-13.1. *Hum Genet*, 105, pp.418-423.
176. Žaliūnienė, D., Glebauskienė, B., Liutkevičienė, R., Špečkauskas, M., 2006. The comparison of visual acuity and contrast sensitivity in patients with cataract and age-related macular degeneration implanted with foldable or rigid intraocular lenses. *Medicina (Kaunas)*, 42(12), pp.975-982.
177. Žaliūnienė, D., Paunksnis, A., Gustienė, O., Brazdžionytė, J., Žaliūnas, R., 2007. Pre- and postoperative C-reactive protein levels in patients with cataract and age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*, 17(6), pp.919-927.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. Liutkeviciene, R., Lesauskaite, V., Zaliuniene, D., Zaliaduonyte-Peksiene, D., Cimbalas, A., Jasinskas, V., Gustiene, O., Simonytė, S., Tamosiunas, A. 2011. Early Age-Related Macular Degeneration in Patients With Myocardial Infarction. *Current eye research*. Nov 9. [Epub ahead of print] (IF 1.39).
2. Liutkevičienė, R., Lesauskaitė, V., Ašmonienė, V., Žaliūnienė, D., Jašinskas, V. 2010. Veiksniai, lemiantys amžinę geltonosios dėmės degeneraciją: dabartinis požiūris. *Medicina (Kaunas)*. 46(12), pp.89-94.
3. Liutkevičienė, R., Žaliūnienė, D., Stanislovaitienė, D., Jašinskas, V. 2010. Regos nervo disko drūzų sąsajos su spalvų jusle. *Medicina (Kaunas)*. 46 (12), pp.821-826.
4. Liutkevičienė, R., Trumpaitis, J., Buteikienė, D. 2011. Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo panaudojimas amžiaus nulemtiems regos funkcijos pakitimams tirti. *Medicinos teorija ir praktika*. 17(1), pp.37-43.
5. Liutkevičienė, R., Šarkūnaitė, D., Gorodeckaja, D., Juktonytė, J., Lukauskienė, R., Jašinskas, V. 2011. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos sąsajos su spalvų jusle atliekant Munsell-Farnsworth 100 atspalvių tyrimą. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas*. 15(3), pp.185-188.
6. Liutkevičienė, R., Šarkūnaitė, D., Juškevičiūtė, A., Ašmonienė, V. 2011. Funkcinio kontrastinio jautrumo tyrimo rodmenų palyginimas trijose pacientų amžiaus grupėse. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas*. 15(1), pp.13-18.
7. Liutkevičienė, R., Šarkūnaitė, D., Lukauskienė, R. 2011. Ribinio spalvinio kontrastinio jautrumo tyrimo panaudojimas spalvų juslei tirti sergant amžine geltonosios dėmės degeneracija. *Medicinos teorija ir praktika*. 17(2), pp.163-167.
8. Liutkevičienė, R., Šimatonis, K. 2011. Oftalmologijoje naudojami tyrimo metodai pradinei amžinės geltonosios dėmės degeneracijai diagnozuoti. *Medicinos teorija ir praktika*. 17(3), pp.323-331.
9. Liutkevičienė, R., Žaliūnienė, D., Jašinskas, V. 2010. Sergančiųjų pradine amžine geltonosios dėmės degeneracija ankstyvieji regos funkcijų pokyčiai, dar neradus pokyčių tiriant Amslerio tinkleliu. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas*. 14(3), pp.178-185.

Kitos publikacijos:

1. Liutkevičienė, R., Šarkūnaitė, D., Žaliūnienė, D., Lukauskienė, R., Jašinskas, V. Kompiuterinių spalvų joslės tyrimų panaudojimas pacientams sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija. IV nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“: 2011 m. balandžio 7 d.: Konferencijos tezių rinkinys / Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. ISBN 978-9955-1 p. 104-105, Nr. 4.
2. Liutkevičienė, R., Lesauskaitė, V., Žaliūnienė, D., Žaliaduonytė-Pekšienė, D., Cimbalas, A., Jašinskas, V., Gustienė, O., Tamošiūnas, A. Ankstyvosios amžinė geltonosios dėmės degeneracijos paplitimas, pacientų sergančių miokardo infarktu, grupėje. IV nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“: 2011 m. balandžio 7 d.: Konferencijos tezių rinkinys / Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. ISBN 978-9955-1 p. 108-109, Nr. 6.
3. Liutkevičienė, R., Žaliūnienė, D., Žaliaduonytė-Pekšienė, D., Šinkūnaitė-Maršalkienė, G., Gustienė, O., Mizarienė, V., Jašinskas, V., Žaliūnas, R., Lesauskaitė, V. Matrikso metaloproteinazės-3 geno polimorfizmo nustatymas pacientams sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija bei sergantiems transmuraliniu miokardo infarktu. IV nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“ : 2011 m. balandžio 7 d.: Konferencijos tezių rinkinys / Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. ISBN 978-9955-1 p. 106-107, Nr. 5.
4. Liutkevičienė, R., Žaliaduonytė-Pekšienė, D., Šinkūnaitė, G., Žaliūnienė, D., Šimonytė, S., Smalinskienė, A., Gustienė, O., Mizarienė, V., Jašinskas, V., Lesauskaitė, V. Matrikso metaloproteinazės-3 genų polimorfizmo nustatymas sergantiems tik amžine geltonosios dėmės degeneracija bei sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija ir miokardo infarktu. 3-oji nacionalinė mokslinė konferencija „Mokslas – žmonių sveikatai“ : pranešimų tezės : 2010 m. balandžio 7 d., Kaunas / Kauno medicinos universitetas ; [mokslinis-organizacinis komitetas p. 52.
5. Liutkevičienė, R., Žaliaduonytė-Pekšienė, D., Žaliūnienė, D., Gustienė, O., Mizarienė, V., Cimbalas, A., Tamošiūnas, A., Jašinskas, V., Lesauskaitė, V. Pradinės stadijos amžinės geltonosios dėmės degeneracijos nustatymas miokardo infarktu sergantiems pacientams. 3-oji nacionalinė mokslinė konferencija „Mokslas – žmonių sveikatai“ : pranešimų tezės : 2010 m. balandžio 7 d., Kaunas / Kauno medicinos universitetas; [mokslinis-organizacinis komitetas p. 70.
6. Juškevičiūtė, A., Šarkūnaitė, D., Liutkevičienė, R., Žaliūnienė, D., Jašinskas, V. Contrast sensitivity testing in age-related changes of visual system. Tribuna medica: IX International Congress of Medical Scien-

- ces : 13-16, May Sofia, Bulgaria : Book of abstracts. 2010, vol. LXII [62], suppl. to iss. 1. ISSN 0120-2529 (?) p. 155.
7. Liutkevičienė, R., Žaliaduonytė-Pekšienė, D., Mizarienė, V., Gustienė, O., Miniauskienė, G., Šimatonis, K., Jašinskas, V. Visual functions assessment in patients with soft and hard drusen in case of age-related macular degeneration. Biomedical engineering - 2010 : Proceedings of International Conference : Kaunas University of Technology, 28, 29 October 2010 / [Org. committee: A. Lukoševičius, A. Kriščiukaitis]. 2010. ISS p. 91-95.
 8. Liutkevičienė, R., Šinkūnaitė, G., Šimonytė, S., Tamošiūnas, A., Žaliūnienė, D., Jašinskas, V., Gustienė, O., Mizarienė, V., Žaliaduonytė-Pekšienė, D., Lesauskaitė, V. The assessment of matrix metalloproteinases 3 gene 5A/6A (-1171) polymorphism in age-related macular degeneration. World Ophthalmology Congress : 2010 ICC, Berlin, Germany. XXXII International Congress of Ophthalmology. 108th DOG Congress : 5-9 June 2010. AAD Congress 2010 : 3-6 June 2010, Berlin, Germany - WO p. 250, no. P-SA-204.
 9. Liutkevičienė, R., Žaliaduonytė-Pekšienė, D., Mizarienė, V., Gustienė, O., Šimatonis, K., Jašinskas, V. Functional acuity contrast sensitivity test results dependence on drusen localization in the macula. Biomedical engineering – 2010: Proceedings of International Conference : Kaunas University of Technology, 28, 29 October 2010 / [Org. Committee: A. Lukoševičius, A. Kriščiukaitis]. 2010. ISS p. 96-100.
 10. Liutkevičienė, R., Šarkūnaitė, D., Šinkūnaitė, G., Žaliūnienė, D., Pekšienė, D., Mizarienė, V., Gustienė, O., Jašinskas, V., Lesauskaitė, V. Age-related macular degeneration: matrix metalloproteinase -3 5A / 6A gene polymorphism in formation of soft and hard drusen. Tribuna medica : IX International Congress of Medical Sciences : 13-16, May Sofia, Bulgaria : Book of abstracts. 2010, vol. LXII [62], suppl. to iss. 1. ISSN 0120-2529 (?) p. 154.
 11. Šarkūnaitė, D., Juktonytė, J., Liutkevičienė, R., Lukauskienė, R., Jašinskas, V. Farnsworth–Munsell 100 hue test associations with age-related macular degeneration. Biomedical engineering - 2010 : Proceedings of International Conference : Kaunas University of Technology, 28, 29 October 2010 / [Org. committee: A. Lukoševičius, A. Kriščiukaitis]. 2010. ISS p. 101-104.
 12. Slavinskaitė, A., Liutkevičienė, R., Žaliaduonytė-Pekšienė, D., Gustienė, O., Mizarienė, V., Šimatonis, K., Jašinskas, V., Kumžaitė, G. Functional acuity contrast sensitivity dependence on drusen number in macula in case of early age-related macular degeneration. Biomedical engineering – 2010: Proceedings of International Conference: Kaunas

- University of Technology, 28, 29 October 2010 / [Org. committee: A. Lukoševičius, A. Kriščiukaitis]. 2010. ISS p. 105-109.
13. Liutkevičienė, R., Žaliūnienė, D., Būdienė, B., Stanislovaitienė, D., Lukauskienė, R., Jašinskas, V. Contrast sensitivity thresholds in case of negative and positive Amsler grid testing in age – related macular degeneration. European journal of medical research : Abstract Book : 19th European Students'Conference „Promising Medical Scientists Willing To Look Beyond“ : Charité – Universitätsmedizin Berlin, 29th Sep p. 103, no. ESC-ID 722.
 14. Liutkevičienė, R., Žaliūnienė, D., Stanislovaitienė, D., Lukauskienė, R., Būdienė, B., Gustienė, O., Jašinskas, V. Funkcinis kontrastinio jautrumo ir Amslerio tyrimas sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija. Biomedicininė inžinerija : Tarptautinės konferencijos pranešimų medžiaga = Biomedical engineering : Proceedings of International Conference: 2008 m. spalio 23, 24 d. / Kauno technologijos u p. 275-278.
 15. Stanislovaitienė, D., Žaliūnienė, D., Liutkevičienė, R., Lukauskienė, R. Drūzų skersmens sąsajos su kontrastiniu jautrumu sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija. Biomedicininė inžinerija : Tarptautinės konferencijos pranešimų medžiaga = Biomedical engineering : Proceedings of International Conference : 2008 m. spalio 23, 24 d. / Kauno technologijos u p. 279-283.
 16. Trumpaitis, J., Liutkevičienė, R., Stanislovaitienė, D., Gustienė, O., Lukauskienė, R., Būdienė, B. FACT panaudojimas amžiaus nulemtiems regos funkcijos pakitimams tirti. Biomedicininė inžinerija : Tarptautinės konferencijos pranešimų medžiaga = Biomedical engineering : Proceedings of International Conference : 2008 m. spalio 23, 24 d. / Kauno technologijos u p. 289-292.

PRIEDAS

1 lentelė. MMP-2 (-735C/T) polimorfizmo dažnis pacientų, sirgusių amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) bei referentinėje grupėje iki 65 metų ir vyresniems

Genotipas	<65 metų		p vertė	≥65 metų		p vertė
	AGDD grupė (n=69)	Referentinė grupė (n=253)		AGDD grupė (n=79)	Referentinė grupė (n=273)	
T/T, n (proc.)	1 (1,45)	2 (0,79)	0,5162	0 (0)	4 (1,47)	0,5786
C/T, n (proc.)	9 (13,04)	46 (18,18)	0,3702	12 (15,19)	59 (21,61)	0,2652
C/C, n (proc.)	59 (85,51)	205 (81,03)	0,4808	67 (84,81)	210 (76,92)	0,1604
T alelio dažnis (proc.)	0,79	0,99	0,6429	0,76	0,12	0,3136

Šiose grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

2 lentelė. MMP-2 (-1306C/T) polimorfizmo dažnis pacientų, sirgusių amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) bei referentinėje grupėje iki 65 metų ir vyresniems

Genotipas	<65 metų		p vertė	≥65 metų		p vertė
	AGDD grupė (n=69)	Referentinė grupė (n=253)		AGDD grupė (n=79)	Referentinė grupė (n=273)	
T/T, n (proc.)	4 (5,80)	17 (6,72)	1,0	5 (6,33)	22 (8,06)	0,8108
C/T, n (proc.)	17 (24,64)*	86 (33,99)	0,1485	35 (44,3)*	112 (41,03)	0,6070
C/C, n (proc.)	48 (69,57)**	150 (59,29)	0,1272	39 (49,37)**	139 (50,92)	0,8984
T alelio dažnis (proc.)	0,18	0,24	0,3285	0,28	0,29	1,0

Senstant MMP-2 (-1306) C/C genotipo dažnis mažėjo pacientų, sergančių AGDD grupėje: 69,57 proc. vs. 49,37 proc.; $p=0,0157$, o C/T genotipas virš 65 metų pacientams sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija dažnėjo: 24,64 proc. vs. 44,3 proc., $p=0,0116$.

3 lentelė. MMP-3 (-1171 5A/6A) polimorfizmo dažnis pacientų, sirgusių amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) bei referentinėje grupėje iki 65 metų ir vyresniems

Genotipas	<65 metų		p vertė	≥65 metai		p vertė
	AGDD grupė (n=69)	Referentinė grupė (n=252)		AGDD grupė (n=79)	Referentinė grupė (n=273)	
5A/5A, n (proc.)	19 (27,54)	59 (23,32)	0,5267	19 (24,05)	68 (24,91)	1,0
5A/6A, n (proc.)	34 (49,28)	133 (52,57)	0,6836	38 (48,1)	140 (51,28)	0,7017
6A/6A, n (proc.)	16 (23,19)	61 (24,11)	1,0	22 (27,85)	65 (23,81)	0,4623
5A alelio dažnis (proc.)	0,52	0,50	1,0	0,48	0,51	1,0

Šiose grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

4 lentelė. MMP-3 5A/6A polimorfizmo dažnis pacientų, sirgusių amžine geltonosios dėmės degeneracija (IŠL– AGDD+), kuriems nustatytos minkštos ar kietos drūzos bei referentinėje grupėje

Tirtoji grupė, n	5A/5A, n (proc.)	5A/6A, n (proc.)	6A/6A, n (proc.)	5A alelio dažnis
IŠL– AGDD+ grupė (minkštos drūzos), n=79	18 (22,78)	40 (50,63)	21 (26,58)	0,48
IŠL– AGDD+ grupė (kietos drūzos), n=67	19 (28,36)	32 (47,76)	16 (23,88)	0,52
Referentinė grupė, n=526	127 (24,14)	273 (51,9)	126 (23,95)	0,50

Šiose grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

5 lentelė. MMP-2 (-1306C/T) polimorfizmo dažnis pacientų, sergančių amžine geltonosios dėmės degeneracija (IŠL– AGDD+), kuriems nustatytos minkštos ar kietos drūzos bei referentinėje grupėse

Tirtoji grupė, n	T/T, n (proc.)	C/T, n (proc.)	C/C, n (proc.)	T alelio dažnis
IŠL– AGDD+ grupė (minkštos drūzos), n=79	5 (6,33)	32 (40,51)	42 (53,16)	0,26
IŠL– AGDD+ grupė (kietos drūzos), n=67	3 (4,48)	20 (29,85)	44 (65,67)	0,19
Referentinė grupė, n=526	39 (7,41)	198 (37,64)	289 (54,94)	0,26

Šiose grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.