

АНОТАЦІЯ

Биховець М. Ю. Оптимізація діагностики і профілактики діабетичної ретинопатій у хворих на цукровий діабет 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Офтальмологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – підвищенню ефективності прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом дослідження екзогенних впливів та ендогенної *L-FABP*-залежної внутрішньоклітинної регуляції ліпідного метаболізму і формування концепції генетично детермінованих порушень для обґрунтування напрямків персоналізованої терапії.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз інформативності біохімічних маркерів оцінки порушення ліпідного метаболізму на тлі гіперглікемії у пацієнтів із ДР та ЦД2.

2. Вивчити особливості способу життя та жирнокислотного складу їжі, як факторів екзогенного впливу на прогресування ДР у хворих на ЦД2.

3. Вивчити вміст печінкової форми (Liver) ендогенного регуляторного протеїну FABP у пацієнтів із різними стадіями ДР на тлі ЦД2 та ступінь експресії протеїну в залежності від генотипу *PPARG*.

4. Дослідити *PPARG*-залежні поведінкові відмінності та особливості енергетичного субстрату у пацієнтів із різними стадіями ДР на тлі ЦД2.

5. Сформувати концепцію розвитку генетично детермінованих порушень внутрішньоклітинних *L-FABP*-залежних регуляторних механізмів ліпідного обміну, що обумовлюють прогресування ДР у пацієнтів, хворих на ЦД2, із різним *PPARG* генотипом.

Об'єкт дослідження: Діабетична ретинопатія (МКХ 10 – H36.0).

Предмет дослідження: офтальмологічний статус; генетичні й метаболічні фактори розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД2 (розподіл частоти алелей і генотипів гена *PPARG* в групах пацієнтів, *PPARG*-залежні поведінкові відмінності та особливості енергетичного субстрату, показники ліпідограми, сироватковий рівень L-FABP, дані анкетування про спосіб життя та харчування, стать, вік, ІМТ, схеми лікування тощо).

Методи дослідження: загальноклінічні (огляд, збір анамнезу, біоморфометрія), офтальмологічні (визначення гостроти зору, поля зору, внутрішньоочного тиску, авторефрактометрія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія з функцією ангиографії, біомікроскопія, гоніоскопія, фотографуванням очного дна за допомогою фундус-камери); біохімічні (спектрометричні для визначення показників ліпідограми; глюкозооксидазний — для глюкози крові, іонно-обмінної температурно незалежної хроматографії-спектрофотометрії для глікованого гемоглобіну); метод газово-рідинної хроматографії для вивчення ЖК; ПЛР-аналіз для вивчення SNP-поліморфізму гена *PPARG*; імуноферментний аналіз для визначення сироваткового рівня L-FABP, статистичні — критерій Шапіро-Уїлка для визначення відповідності закону Гауса, критерій χ^2 для порівняння даних у таблиці спряженості «k*m», непараметричний критерій Крускала-Уолліса для порівняння незалежних вибірок.

У першому розділі дисертації проведено детальний аналіз сучасної літератури з досліджуваної проблеми. Виявлено, що залишається нез'ясованим, як експресуються регуляторні протеїни L-FABP у хворих на ЦД2, ускладнений ДР в залежності від поліморфізму гена *PPARG*. Ці дані можуть визначати персоніфіковані особливості порушення ліпідного метаболізму у хворих на ДР із ЦД2, що в свою чергу, відкриває нові шляхи запобігання розвитку ДР.

Другий розділ детально описує дизайн дослідження, клінічну характеристику груп порівняння, критерії включення і повний обсяг проведених офтальмологічних досліджень пацієнтів із різними стадіями ДР на тлі ЦД2. Наведений методологічний шлях лабораторних досліджень: біохімічних методів, дослідження імуноферментного аналізу та молекулярно-генетичні. Показані методи анкетування та статистичної обробки отриманих даних.

Третій розділ присвячений вивченню інформативності біохімічних маркерів для оцінки порушення ліпідного метаболізму на тлі гіперглікемії у пацієнтів із діабетичною ретинопатією на тлі ЦД2. Показано, що стан ліпідного метаболізму характеризувався суттєвою різницею вмісту ЖК мембран еритроцитів у пацієнтів з ЦД2 та різними стадіями ДР (ДР-1, ДР-2, ДР-3) в порівнянні з групою здорових осіб. У групах ДР-1 та ДР-3 спостерігалось підвищення в 1,5–2 рази ($P < 0,05$) вмісту насичених ЖК (НЖК) і відповідне зниження ненасичених ЖК (ННЖК) за рахунок поліненасичених ЖК, а в групі ДР-2 спостерігався практично рівний вміст НЖК та ННЖК.

Четвертий розділ присвячений вивченню особливості способу життя (СЖ) та жирнокислотного складу їжі, як факторів екзогенного впливу прогресування ДР у пацієнтів із ЦД2 у порівнянні із людьми тієї ж вікової групи без діабету, які склали контрольну групу (КГ). Особи із КГ виконували додаткові фізичні вправи в 9 разів більше ($P < 0,05$), щоденно вживали 1,5–2 літри води в 4,6 рази більше ($P < 0,05$), а фруктів та овочів в 2 рази більше ($P < 0,05$).

У п'ятому розділі описано дослідження вмісту в плазмі крові ендogenous регуляторного протеїну L-FABP у пацієнтів із різними стадіями ДР на тлі ЦД2, а також проведено порівняння вмісту L-FABP в залежності від генотипу *PPARG*. Показано, у носіїв дикого генотипу *Pro12Pro* із прогресуванням ДР спостерігається поступове недостовірне підвищення протеїну L-FABP. У носіїв алелі *12Ala* виникнення ДР супроводжується 4-

разовим підвищенням ($P < 0,05$) протеїну, а прогресування ДР супроводжується поступовим зменшенням його вмісту.

У шостому розділі описані *PPARG*-залежні поведінкові відмінності та особливості вмісту ЖК мембран еритроцитів у пацієнтів із різною стадією ДР на тлі ЦД2. Показано, у носіїв *Pro12Pro* генотипу вміст арахідонової ЖК на початку розвитку ДР підвищувався в 1,4 рази ($P < 0,05$) відносно КГ, а з прогресуванням ДР — знижувався в 7,5 разів ($P < 0,05$). У носіїв алелі *12Ala* вміст арахідонової ЖК на початку розвитку ДР був в 2 рази меншим ніж в КГ ($P < 0,05$) і ще поступово зменшувався із прогресуванням ДР.

У сьомому розділі наводиться аналіз та узагальнення отриманих результатів, із власним поглядом на принципи циркуляції в клітині ЖК, зв'язаних із L-FABP, за класичним шляхом *PPARG*-залежного механізму та при його порушенні. Наочно продемонстрована різниця у патогенетичних механізмах розвитку та прогресування ДР у пацієнтів з різним генотипом гена *PPARG*, що стало підґрунтям створення концепції двох шляхів реалізації генетично детермінованих внутрішньоклітинних механізмів ліпідного обміну, які обумовлюють прогресування ДР у пацієнтів із ЦД2. На основі концепції рекомендовано впровадити в клінічну практику алгоритм підвищення ефективності прогнозування розвитку та прогресування ДР у хворих на ЦД2 із різним генотипом.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше був проведений аналіз рівня сироваткового L-FABP у пацієнтів з різною стадією ДР на тлі ЦД2, який показав, що шляхи розвитку ДР пов'язані із підвищенням вмісту регуляторного протеїну, але відрізняються залежно від генотипу. У носіїв *Pro12Pro PPARG* генотипу із прогресуванням ДР спостерігається поступове недостовірне підвищення протеїну L-FABP. У носіїв алелю *12Ala* виникнення ДР супроводжується 4-разовим кратним підвищенням ($P < 0,05$) протеїну, а прогресування ДР — поступовим зниженням його вмісту.

У хворих з різною стадією ДР та ЦД2 вперше було виявлено, що вміст ЖК еритроцитарних мембран, тригліцеридів та ЛПНЩ плазми достовірно

відрізняється залежно від генотипу гена *PPARG*. У носіїв *Pro12Pro* генотипу вміст арахідонової ЖК на початку розвитку ДР був підвищений в 1,4 рази ($P < 0,05$) відносно КГ, а з прогресуванням ДР — знижений в 7,5 разів ($P < 0,05$). У носіїв алелі *12Ala* вміст арахідонової ЖК на початку розвитку ДР був в 2 рази нижчим ніж в КГ ($P < 0,05$) і поступово знижувався з прогресуванням ДР.

Вперше у хворих із різною стадією ДР та ЦД2 були вивчені ендогенні фактори у вигляді поведінкових звичок, особливостей харчування, СЖ, схильності до корекції гіперглікемії та гіперліпідемії залежно від *PPARG*-генотипу. За раціональністю харчування та СЖ носії *Pro12Pro* генотипу не відрізнялися від осіб КГ. Носіям алелі *12Ala* було притаманно на початку захворювання нехтування харчовими рекомендаціями, але з прогресуванням ДР свідомість у правильному харчуванні зростала в 2 рази ($P < 0,05$), водночас, їхній СЖ був менш раціональним ніж у носіїв *Pro12Pro* генотипу, а поглиблення ДР ще в 2–3 рази знижувало ($P < 0,05$) прагнення до здорового СЖ.

Вперше висловлена гіпотеза про можливий зв'язок відмінностей поведінкового характеру, схильності до вживання деяких продуктів та терапевтичної корекції із генетично обґрунтованими особливостями регуляції обміну речовин, механізмами забезпечення енергетичним субстратом печінки, скелетної мускулатури тощо.

Вперше сформована концепція реалізації генетично детермінованих внутрішньоклітинних L-FABP-залежних патофізіологічних механізмів ліпідного метаболізму, що обумовлюють прогресування ДР у пацієнтів із ЦД2 та різним *PPARG* генотипом. У носіїв *Pro12Pro* генотипу ДР, як ускладнення ЦД2, виникає в результаті хронічного запалення за рахунок *PPARG*-залежної транскрипції генів, експресії ферментів, що окислюють арахідонову ЖК, синтезу метаболітів, які впливають на стан ендотелію. У носіїв алелю *12Ala* гальмується *PPARG*-залежна транскрипція генів, і ЖК утилізуються в клітині за рахунок впливу інших L-FABP механізмів, що призводить до активації прямого пероксисомного окиснення, виникнення

оксидативного стресу та пошкодження ендотелію активними формами кисню.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше було обґрунтовано та рекомендовано в клінічну практику алгоритм підвищення ефективності прогнозування розвитку та прогресування ДР у хворих на ЦД2, який полягав в урахуванні генетично детермінованих механізмів при розробці та вдосконаленні терапевтичних схем, формуванні харчових та поведінкових рекомендацій.

При порівнянні інформативності біохімічних маркерів для оцінки порушення ліпідного метаболізму на тлі гіперглікемії у пацієнтів із різною стадією ДР та ЦД2, встановлено, що при оцінці ліпідного обміну найбільшу інформативність показав аналіз вмісту ЖК еритроцитарних мембран на відміну від загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПВЩ, які у пацієнтів з ДР не мали достовірної різниці в порівнянні зі здоровими особами.

Вперше був вивчений СЖ пацієнтів із ДР на тлі ЦД2 та людей тієї ж вікової групи без діабету. Для інтегральної кількісної оцінки показників СЖ в групах порівнянь були розраховані індекси (через кількість балів за відповіді в анкеті), які надають об'єктивні підстави сформулювати рекомендації для пацієнтів. Вперше був проаналізований раціон харчування пацієнтів із ДР за даними анкетування та опитування із визначенням показника «раціональності вживання ЖК» залежно від того, наскільки вірно, з точки зору рекомендацій харчування, людина вживає різні продукти-джерела ЖК.

Виявлено, що за звичками СЖ пацієнти із ЦД2 суттєво відрізнялися від людей тієї ж вікової групи без діабету. Особи КГ у порівнянні із пацієнтами виконували додаткові фізичні вправи в 9 разів більше ($P < 0,05$), щоденно вживали 1,5–2 літри води, що в 4,6 рази більше ($P < 0,05$), а фруктів та овочів в 2 рази більше ($P < 0,05$). Недостатність вживання фруктів і овочів знаходиться в прямій залежності зі стадією прогресування ДР, на відміну від додаткових фізичних вправ та звички до щоденного вживання води, звичок, які не

корелювали із поглибленням ДР. Вживання у їжу продуктів-джерел різних ЖК за розрахованим показником «раціональності вживання ЖК», що був отриманий при аналізі анкет харчування, суттєво не відрізнялося у осіб КГ та пацієнтів з різним ступенем ДР.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2-го типу, жирні кислоти, *PPARG*-генотип, L-FABP, спосіб життя, харчування, ліпідний метаболізм, діагностика, профілактика.

ANNOTATION

Bykhovets. M. Optimizing diagnostics and prevention of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. – Qualified research paper as a manuscript.

Thesis for a degree of Ph.D in the field of knowledge 22 "Health" by specialty 222 - Medicine. – Shupyk National University of Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Thesis is aimed at solving topical task of modern ophthalmology – improving efficiency in predicting the development and progression of diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes (T2D) patients via researching exogenous effect and endogenous L-FABP-dependent intracellular regulation of lipid metabolism and formation of the concept of genetically determined defects to substantiate the directions of individualized therapy.

Study tasks:

1. Analyse the descriptiveness of the biochemical markers for the evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycemia in patients with DR and T2D.

2. Research the aspects of lifestyle and fatty acid composition of food as the factors of exogenous effect on DR progression in T2D patients.

3. Research the content of the liver endogenous regulatory protein FABP in patients with different stages of DR secondary to T2D and the degree of protein expression depending on *PPARG* genotype.

4. Explore *PPARG*-dependent behavioural differences and patterns of energy substrate in the patients with different stages of DR secondary to T2D.

5. Evolve the concept of the development of genetically determined defects of intracellular L-FABP-dependent regulatory mechanisms of the lipid metabolism that stipulate DR progression in T2D patients with different *PPARG* genotypes.

Study object: Diabetic retinopathy (ICD 10 – H36.0).

Study topic: ophthalmologic status; genetic and metabolic factors of the development and progression of diabetic retinopathy in T2D patients (distribution of the rate of alleles and genotypes of *PPARG* in the groups of patients, *PPARG*-

dependent behavioural differences and patterns of energy substrate, lipid profile parameters, serum L-FABP, results of survey on lifestyle and diet, gender, age, BMI, treatment regimens, etc.

Study methods: general clinical (check-up, medical history, biomorphometry), ophthalmological (visiometry, perimetry, tonometry, refractometry, bio microscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography angiography, funduscopy with fundus photography); biochemical (spectrometry to measure lipid profile parameters; glucose oxidase – for blood glucose, ion-exchange temperature independent chromatography-spectrometry for glycosylated haemoglobin); gas-liquid chromatography to study FAs; PCR to study SNP polymorphism of *PPARG*; enzyme immunoassay to measure serum L-FABP, statistical – Shapiro-Wilk test to determine correspondence with Gaussian distribution, χ^2 to compare data in the contingency table “k*m”, Kruskal-Wallis non-parametric test to compare independent samples.

The first section of the thesis analysis in detail the modern literature on the above topic. It was found that it has not been established yet, how L-FABP regulatory proteins are expressed in T2D complicated with DR depending on *PPARG* polymorphism. These data could determine individualized aspects of lipid dysmetabolism in T2D patients with DR that in turns opens new ways in preventing DR.

The second section describes in detail the design of study, clinical profile of the comparison groups, inclusion criteria and complete scope of ophthalmological exams conducted among patients with different stages of DR secondary to T2D. Methodological options of laboratory tests such as biochemical methods, enzyme immunoassay, molecular and genetic tests are proposed. Methods of survey and statistical processing of the results are provided.

The third section studies descriptiveness of the biochemical markers for the evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycemia in patients with diabetic retinopathy secondary to T2D. It was shown that lipid metabolism status is characterized by a significant difference in red blood cell membrane fatty acid

(FA) content in T2D patients with different DR stages (DR-1, DR-2, DR-3) compared to healthy subjects. Groups DR-1 and DR-3 have shown 1.5- to 2-fold ($P < 0.05$) increase in saturated FA (SAFAs) content, appropriate decrease in unsaturated FA (USFAs) content due to polyunsaturated FAs, and group DR-2 has shown virtually equal content of SAFAs and USFAs.

The fourth section deals with studying the aspects of lifestyle (LS) and fatty acid composition as the factors of exogenous effect on DR progression in T2D patients compared with their diabetes-free age-mates in the control group (CG). Subjects in the CG had 9-fold higher physical activity ($P < 0.05$), drank 1.5 to 2 liters of water daily that is 4.6-fold higher ($P < 0.05$), and ate 2-fold higher amount of fruit and vegetables ($P < 0.05$).

The fifth section describes the study of the plasma content of endogenous regulatory protein L-FABP in the patients with different stages of DR secondary to T2D and compares L-FABP content depending on *PPARG* genotype. The carriers of wild type gene *Pro12Pro* were shown to have a gradually insignificant increase in L-FABP protein level with DR progression. In the carriers of *12Ala*, onset of DR is accompanied with 4-fold increase ($P < 0.05$) in protein level and DR progression is accompanied by gradual decrease in its content.

The sixth section describes *PPARG*-dependent behavioural differences and patterns of red blood cell membrane FA content in the patients with different stages of DR secondary to T2D. It was shown that carriers of *Pro12Pro* genotype had a 1.4-fold increase ($P < 0.05$) in arachidonic FA content upon onset of DR compared to the CG, and DR progression resulted in its 7.5-fold decrease ($P < 0.05$). In the carriers of *12Ala*, the content of arachidonic FA upon DR onset was 2-fold lower compared to the CG ($P < 0.05$) and showed further reduction with DR progression.

The seventh section - analysis and summarization of the results with the personal opinion on the principles of L-FABP-bound FA circulation in the cells by the classical option of *PPARG*-dependent mechanism and in case of its impairment is provided. Difference in pathogenetic mechanisms of development and

progression of DR in patients with different genotypes of *PPARG* was made clear during the discussion, and this created the basis to evolve the concept of two options of implementing genetically determined intracellular mechanisms of lipid metabolism that stipulate DR progression in T2D patients. This concept allowed to recommend the algorithm of improving efficiency for predicting development and progression of DR in T2D patients with different genotypes in clinical settings.

Scientific novelty of the results. Analysis of serum L-FABP level was conducted among patients with different stages of DR secondary to T2D for the first time. It has shown that the ways of developing DR are associated with increased content of regulatory protein, however, they differ depending on the genotype. In the carriers of *Pro12Pro PPARG* genotype, DR progression is accompanied with gradual insignificant increase in L-FABP protein. In the carriers of *12Ala*, DR onset is accompanied by a 4-fold increase ($P < 0.05$) in protein level, and DR progression – by gradual decrease in its content.

In the patients with different stages of DR and T2D, it was established for the first time that red blood cell membrane FA, plasma triglyceride and LDL content significantly differed depending on the genotype of *PPARG* gene. The carriers of *Pro12Pro* genotype had a 1.4-fold increase ($P < 0.05$) in arachidonic FA content upon onset of DR compared to the CG, and DR progression resulted in its 7.5-fold decrease ($P < 0.05$). In the carriers of *12Ala*, the content of arachidonic FA upon DR onset was 2-fold lower compared to the CG ($P < 0.05$) and showed further reduction with DR progression

Endogenous factors as behavioural habits, patterns of nutrition, LS, tendency towards hyperglycaemia and hyperlipidaemia correction depending on *PPARG* genotype was demonstrated for the first time in patients with different stages of DR and T2D. By the sustainability of nutrition and LS, *Pro12Pro* genotype carriers did not differ from the CG. It was typical for *12Ala* carriers to non-adhere dietary recommendations upon disease onset, however, with DR progression, their awareness in healthy eating improved 2 times ($P < 0.05$). At the same time, their

LS was less sustainable than in *Pro12Pro* genotype carriers, and progression of DR reduced the pursuance of the healthy LS 2-3 times more ($P < 0.05$).

Hypothesis about possible association between differences in behaviour, tendency towards consuming some food, therapeutic correction and genetically substantiated patterns of metabolism regulation, mechanisms of provision of the liver, skeletal muscles etc. with energy substrate was expressed for the first time.

Concept of implementing genetically determined intracellular L-FABP-dependent pathophysiologic mechanisms of lipid metabolism that stipulate DR progression in T2D patients and different *PPARG* genotypes was evolved for the first time. In the carriers of *Pro12Pro* genotype, DR, as a complication of T2D, develops as the result of chronic inflammation due to *PPARG*-dependent gene transcription, expression of arachidonic FA oxidizing enzymes, synthesis of metabolites affecting the state of endothelium. In *12Ala* carriers, *PPARG*-dependent gene transcription is blocked and FAs are recovered in the cells due to other L-FABP mechanisms that results in activation of direct peroxisomal oxidation, oxidative stress and damage of endothelium by reactive oxygen species.

Practical importance of the results. Algorithm for increasing efficiency to predict development and progression of DR in T2D patients that involves genetically determined mechanisms during development and improvement of therapeutic regimens, evolving dietary and behavioural recommendations, was substantiated and recommended for clinical settings for the first time.

Descriptiveness of the biochemical markers for the evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycemia in patients with different stages of DR and T2D was compared. It was found that, when evaluating lipid metabolism in T2D patients complicated with DR, test for red blood cell membrane FA content was the most descriptive as opposed to total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL that did not have significant difference in DR patients compared to the healthy subjects.

LS was for the first time studied in the patients with DR secondary to T2D and their diabetes-free age-mates. Indices (obtained via scores in the survey

questionnaire) that give objective grounds to evolve the recommendations for patients were calculated for integral quantitative evaluation of the LS parameters in the comparison groups. Dietary regimen in DR patients was analysed for the first time using questioning and survey with determination of the parameter “sustainability of consuming FAs” depending on the fact, how properly a man consumes different sources of FAs from the standpoint of nutrition recommendations.

It was found that T2D patients significantly differed from their diabetes-free age-mates in terms of LS habits. Subjects in the CG had 9-fold higher physical activity ($P < 0.05$), drank 1.5 to 2 liters of water daily that is 4.6-fold higher ($P < 0.05$), and ate 2-fold higher amount of fruit and vegetables ($P < 0.05$) compared to the patients.

Insufficient consumption of fruit and vegetables directly correlates with the stages of DR progression, as opposed to additional physical activities and a habit to drink water daily, habits that did not correlate with DR worsening. Consuming sources of different FAs under the calculated parameter “sustainability of consuming FAs”, obtained via analysis of nutrition questionnaires, did not significantly differ between the CG and patients with different stages of DR.

Key words: diabetic retinopathy, type 2 diabetes, fatty acids, *PPARG* genotype, L-FABP, lifestyle, nutrition, lipid metabolism, diagnostics, prevention.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Риков С.О., Биховець М.Ю., Натрус Л.В. «Особливості способу життя як фактор ризику розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.» *Архів офтальмології України*, №7.1, 2019. сс. 54-61.
2. Риков С.О., Биховець М.Ю., Натрус Л.В. «Вплив експресії L-FABP та жирнокислотного складу їжі на стан ліпідного метаболізму хворих із різним ступенем діабетичної ретинопатії та цукрового діабету 2 типу.» *Архів офтальмології України*, №7.3, 2019, сс. 27-36.
3. Риков С.О., Биховець М.Ю., Натрус Л.В. «PPARG-залежні відмінності енергетичного субстрату у пацієнтів із різними стадіями діабетичної ретинопатії хворих на цукровий діабет 2 типу.» *Офтальмологіческий журнал*, №6, 2019, сс. 7-14.
4. Риков С.О., Биховець М.Ю., Натрус Л.В. «Поведінкові та генетично детерміновані відмінності у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений ретинопатією із різним PPARG-залежним фенотипом» *Медицина України*, №15(3-4), 2019, сс. 39-47.
5. Натрус Л.В., Гайова Л.В., Биховець М.Ю., Осадчук Ю.С., Коновалов С.Е. «Значення регуляторних впливів на ліпідний метаболізм при ускладненому цукровому діабеті 2 типу.» *Фізіологічний журнал*, №66(1), 2020, сс. 25-34.
6. Vykhovets, Mykhailo «Effects of nutrition and controlled physical activity on pathogenesis of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients». *Znanstvena misel journal*, №45, 2020, pp. 50-56. (Ljubljana, Slovenia).
7. Vykhovets Mykhailo. «Studying fatty acid content in red blood cell membranes in diabetic retinopathy of type 2 diabetes patients.» *Journal of Education, Health and Sport*, №10(10), 2020, pp. 51-60. (Toruń, Poland)

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Риков С.О., Биховець М.Ю., Натрус Л.В. «Розрахунок кількісних критеріїв оцінки способу життя пацієнтів із діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. «Філатовські читання - 2019», *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 23-24 травня, Одесса, Чорномор'я, 2019, сс. 147-148.*
9. Риков С.О., Биховець М.Ю., Натрус Л.В. «Вивчення порушення ліпідного обміну за рівнем L-FABP у пацієнтів із різним ступенем діабетичної ретинопатії. «Шевальовські читання 19», *науково-практична конференція офтальмологів України 20-21 червня 2019 року: збірник праць/ під редакцією професора Н.Г.Завгородньої, професора С.О.Рикова. Запоріжжя, 2019, сс. 43-44.*
10. Биховець М.Ю. «Вплив харчових жирних кислот на стан енергетичного субстрату у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. «Рефракційний пленер`19» *науково-практична конференція з міжнародною участю 17-19 жовтня 2019 року: збірник праць. під редакцією професора С.О.Рикова, Київ, 2019, сс. 13-15.*
11. Дривинський В.В., Натрус Л.В., Биховець М.Ю., Вершута О.М. «Аналіз інформативності біохімічних маркерів для оцінки порушення ліпідного метаболізму у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.» *Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині, збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю 05-06 березня, Запоріжжя, 2020, сс. 20-21.*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

12. Риков С.О., Биховець М.Ю., Натрус Л.В. «Роль метаболічних порушень та генотипу в розвитку діабетичної ретинопатії (огляд літератури).» *Архів офтальмології України, №6.3, 2018, сс. 54-60.*

