

АНОТАЦІЯ

Фролова С.С. Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Офтальмологія»). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2019.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності діагностики та прогнозування розвитку вікової дегенерації макули шляхом визначення ролі факторів ризику та генетичного поліморфізму генів-кандидатів (ARMS2, CFH та VEGFA) у її виникненні та прогресуванні у пацієнтів в Україні.

Вікова дегенерація макули (ВДМ) – найчастіша причина значної та незворотної втрати центрального зору у людей після 50-ти років, при цьому частота цього захворювання з віком різко зростає [1-2, 5, 8]. За даними літератури, ВДМ в розвинених країнах світу вражає близько 14 мільйонів людей і тенденції до зниження немає [7, 11, 13].

З кожним роком в Україні ситуація з поширеністю ВДМ незмінно погіршується [11, 15, 47]. Тривалий безсимптомний перебіг, несвоєчасне діагностування та швидка втрата центрального зору призводять до слабкозорості, зниження професійної працездатності з подальшою інвалідізацією по зору, що і зумовлює соціально–медичну важливість цієї патології [49, 68]. Так, за останні 20 років щорічна кількість пацієнтів з дегенеративними захворюваннями заднього полюса ока, які вперше визнані інвалідами по зору в Україні, збільшилася в 2,5 рази [47].

Вікова дегенерація макули, за даними багатьох авторів, відноситься до мультифакторіальних захворювань [29-33, 35, 45], провідними факторами ризику розвитку якої вважать вік, стать і спадковість. Дослідження останніх років продемонстрували сімейний, спадковий характер процесу розвитку ВДМ [18, 26, 27, 50, 72], але питання патогенезу захворювання остаточно не вирішені.

Для визначення ключових чинників, що впливають на основні ланки і механізми розвитку ВДМ, найбільш доцільно провести аналіз і узагальнення відомих на сьогодні факторів ризику, використовуючи новітні технологічні підходи та сучасні діагностичні прилади і достовірні методики. Останнім часом проблема вивчення ролі генетичних чинників у розвитку основної інвалідизуючої очної патології, вікової дегенерації макули стала все більше привертати увагу дослідників [60, 61]. Існують припущення, що одна з основних ланок патогенезу ВДМ – первинні генетичні дефекти [55, 57, 73, 78, 79]. Але, враховуючи особливості розвитку ВДМ та складність виявлення генетичних мутацій, на сьогодні ще продовжуються дослідження в галузі вивчення впливу генів на розвиток захворювання.

Загалом, тактика і динаміка наукових досліджень щодо вивчення патогенезу вікової макулярної дегенерації на сучасному етапі характеризуються неоднорідністю, відсутністю систематизації і конструктивного підходу. Відкриття і вивчення нових ланок патогенезу ВДМ, враховуючі фактори ризику та генетичні чинники, визначають сучасний напрямок наукових досліджень та дозволять розробити оптимальні схеми лікування даної патології та знизити відсоток слабкості та сліпоти при ураженнях сітківки [31, 37, 55, 61, 73].

Дослідження ролі генетичних чинників в розвитку ВДМ, а саме поліморфізму генів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947 в Україні не проводили. Тому актуальним і доцільним на сучасному етапі розвитку вітчизняної офтальмологічної науки є визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули та визначення можливих зв'язків з генетичними чинниками, обґрунтування їх діагностичної та прогностичної ролі.

Матеріалом для дослідження слугувало 182 пацієнта. Серед обстежених було 70 чоловіків (38%) і 112 жінок (62%). Вік пацієнтів від 45 до 89 років. Всі пацієнти, які проходили обстеження в рамках даної дисертаційної роботи, були розподілені на три групи. Група I – 38 пацієнтів, без вікової дегенерації макули на обох очах (група порівняння). Група II – 64 пацієнта з віковою макулопатією або віковою дегенерацією макули, сухою формою на одному чи на обох очах («суха» форма)

(основна група). Група III – 80 пацієнтів з віковою дегенерацією макули: трансудативним відшаруванням пігментного епітелію сітківки, ексудативною формою, субретинальним фіброзом на одному чи на обох очах («волога» форма) (основна група).

При виконанні даного дисертаційного дослідження основними завданнями роботи були: вивчення ролі поліморфізму генів-кандидатів (ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947) в схильності до виникнення та прогресування різних стадій вікової дегенерації макули в Україні. Крім того ми визначали зв'язок поліморфізму відібраних нами генів-кандидатів і факторів ризику, таких як: вік, стать, рефракція, тривалість хвороби, звичка до паління, наявність ожиріння (показник індексу маси тіла), рівень артеріального тиску, біохімічні показники (рівень глікемії, холестерину, тригліцеридів, фракцій ліпопротеїдів, індекс атерогенності, формені елементів крові, гемоглобін та ШОЕ) в схильності до виникнення вікової дегенерації макули. Шляхом використання отриманих результатів ми прагнули розробити математичну модель прогнозування розвитку та прогресування вікової дегенерації макули з урахуванням генетичного поліморфізму і факторів ризику, яку можливо було би включити в методіку активного медичного менеджменту хворих при амбулаторно-поліклінічній допомозі з визначенням індивідуального ризику розвитку і прогресування захворювання з призначенням індивідуальних профілактичних заходів як у самих хворих, так і у членів їх сімей.

Об'єктом дослідження в роботі була вікова дегенерація макули (ВДМ), яка згідно з МКХ-10 визначалася як дегенерація макули та заднього полюса (код H35.3).

У ході дослідження були використані загальноклінічні офтальмологічні, інструментальні, клініко-лабораторні, генетичні та статистичні методи дослідження.

Завдяки проведенню даного дисертаційного дослідження вперше в Україні визначено патогенетичну значущість поліморфізмів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947 та встановлено асоціацію з розвитком вікової дегенерації макули для поліморфних генотипів та алелей rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH та rs2010963 гена VEGFA ($p_{(\chi^2)} < 0,04$), тоді як генотипи та алелі поліморфізму rs699947 гена VEGFA такої асоціації не мали ($P_{Fet} > 0,05$).

Крім того, встановлено асоціацію розвитку «сухої» форми ВДМ та патогномонічних змін морфологічної структури макули для алелей rs2010963 гена VEGFA ($\chi^2=4,28$; $p=0,04$).

Дослідження встановили, що при стратифікації за наявністю «вологої» форми ВДМ в Україні сила зв'язку збільшувалася для поліморфізмів rs10490924 гена ARMS2 ($p_{Fet}=0,03$) і rs800292 гена CFH ($p_{\chi^2}<0,001$). Для поліморфізму rs2010963 гена VEGFA зв'язок з «вологою» формою мав місце і для алелей ($p_{(\chi^2)}=0,005$), і для генотипів ($p_{(\chi^2)}=0,01$). Крім того, мінорний генотип А/А поліморфізму rs699947 гена VEGFA виявив асоціацію тільки з «вологою» формою ВДМ ($p_{\chi^2}=0,02$).

Вперше створено математичну модель прогнозування генетичної схильності та ймовірного ризику розвитку «вологої» форми ВДМ з урахуванням отриманих результатів асоціації між генотипами та алелями поліморфізмів: rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH, rs2010963 гена VEGFA і rs699947 гена VEGFA та маркерами морфологічної структури макули у хворих на «вологу» форму вікової дегенерації макули.

Встановлено, що при порівнянні груп з «сухою» та «вологою» ВДМ між собою саме поліморфізми rs800292 гена CFH та rs699947 гена VEGFA визначали форму ВДМ. «Суха» форма була асоційована з наявністю предкових алелей (G та C), тоді як «волога» форма – з наявністю мінорних алелей (в обох випадках А). Виявлено, що при «сухій» формі ВДМ поліморфізми rs10490924 гена ARMS2 ($p(F)<0,02$) і rs800292 гена CFH ($p(F)<0,04$) мали патогенетичне значення (ризикове по виникненню до ВДМ), оскільки сприяли гіперхолестеринемії, атерогенній дисліпідемії та згущенню крові.

Крім того, нами було розроблено математичну модель прогнозування віку розвитку ВДМ, що включає гаплотип, ІМТ, стать та показники, які характеризують стиль життя та звички пацієнта, має високий ступень вірогідності та може бути використана для визначення індивідуального ризику розвитку ВДМ.

Розширено наукову інформацію щодо впливу генотипів на ризик двобічного ураження при ВДМ. Вперше визначено, що мінорні гомозиготні генотипи всіх досліджених поліморфізмів суттєво збільшують ризик двобічного ураження при

ВДМ, тоді як предкові гомозиготи такий ризик суттєво зменшують. Особливо це стосувалося rs800292 гена CFH. Вперше визначено, що в Україні три генотипи (ARMS2 rs10490924, CFH rs800292 і VEGFA rs2010963) визначають розвиток ВДМ з безпомилковим прогнозом на рівні 78,0% та два генотипи (CFH rs800292 і VEGFA rs699947, $p=0,003$) визначають розвиток «вологоді» форми ВДМ з безпомилковим прогнозом на рівні 63,9%. Вперше створено математичну модель прогнозування ймовірного ризику розвитку ВДМ з урахуванням гаплотипів.

Отримані результати дозволили розробити та впровадити в практику поліклінічних офтальмологічних відділень та стаціонарів закладів охорони здоров'я України методику активного медичного менеджменту хворих на вікову дегенерацію макули, яка включала використання формул розрахунку: ймовірних ступенів ризику розвитку ВДМ з урахуванням генетичних поліморфізмів, ризику розвитку «вологоді» форми ВДМ, віку розвитку ВДМ, ймовірності розвитку ВДМ з урахуванням гаплотипів. Зазначена методика дозволяє лікарям-офтальмологам поліклінічних відділень і консультативних офтальмологічних кабінетів сформулювати групи ризику по розвитку вікової дегенерації макули, визначити індивідуальний ризик розвитку захворювання, спланувати тактику подальшого лікування цієї категорії хворих та режим їх профілактики і диспансерного спостереження, прогнозувати ускладнення ВДМ, сформулювати для здорових пацієнтів необхідні рекомендації щодо стилю життя та необхідності застосування додаткових профілактичних заходів.

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи викладені у 17 публікаціях. Опубліковано 5 статей, з них 1 – одноосібно. Зокрема 3 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України, 1 – в закордонному наукометричному виданні, проіндексованому у базі даних Scopus, 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить Європейського Союзу, з наряду, за яким підготовлено дисертацію. Крім того опубліковано 11 тез доповідей – в матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, включаючи 3 іноземні, 1 – нововведення.

Ключові слова: вікова дегенерація макули, «суха» форма ВДМ, «волога» форма ВДМ, генотипи, алелі, поліморфізми rs 10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH, rs2010963 і rs699947 гена VEGFA, діагностика, розвиток, прогнозування.

ANNOTATION

Frolova S.S. Effectiveness of determining the risk factors for the development of age-related macular degeneration. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Ophthalmology). – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the problem of increasing the effectiveness of diagnosis and predicting the development of age-related macular degeneration by determining the role of risk factors and genetic polymorphism of candidate genes (ARMS2, CFH and VEGFA) in its occurrence and progression within patients of the Ukrainian population.

Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of significant and irreversible loss of central vision within people above the age of 50, with the incidence of this disease rising sharply with the age [1-2, 5, 8]. According to the literature in the developed world, about 14 million people are affected by AMD and there is no tendency of decrease [7, 11, 13].

In Ukraine the situation with AMD occurrence worsens every year [11, 15, 47]. Long asymptomatic course, untimely diagnosis, as well as speed and loss of central vision lead to poor vision and decrease of employability, followed by disability in terms of vision, which causes social and medical significance of this disease [49, 68]. Thus, over the past 20 years, the annual number of patients with degenerative diseases of the posterior eye pole, which were first recognized as having visual impairments in Ukraine, increased by 2.5 [47].

According to many authors age-related macular degeneration belongs to multifactorial diseases [29-33, 35, 45], among the leading risk factors for the development of which are age, gender and heredity. Studies of recent years have demonstrated the

family, hereditary nature of the development process of ADM [18, 26, 27, 50, 72], but the problem of the disease pathogenesis has not been fully settled yet.

To determine the key factors affecting the main links and mechanisms of development of the AMD it is of crucial importance to analyze and generalize the risk factors known today by means of the latest technological approaches, as well as modern diagnostic tools and reliable methods. Recently the problem of studying the role of genetic factors in the development of the main disabling eye pathology, age-related macular degeneration, has received an increasing attention from researchers [60, 61]. There is an assumption that one of the main components of the pathogenesis of AMD are primary genetic defects [55, 57, 73, 78, 79]. However, given the peculiarities of AMD development and the difficulty to identify genetic mutations, the studies on the influence of genes on the development of the disease have not been completed yet.

In general, the tactics and dynamics of scientific studies on the pathogenesis of age-related macular degeneration at the present stage are characterized by heterogeneity, as well as lack of systematization and constructive approach. The discovery and study of new pathogenesis links of AMD, with due attention paid to risk factors and genetic factors, define the modern direction of scientific research and will allow to develop the optimal schemes for treatment of this disease and reduce the percentage of poor vision and blindness in cases of the retina lesions [31, 37, 55, 61, 73].

The studies on the role of genetic factors in the development of AMD, namely the polymorphism of genes ARMS2, rs10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 and rs699947 have not been conducted in Ukraine. That is why it is relevant and reasonable at the current stage of development of domestic ophthalmic science to determine the risk factors for age-related macular degeneration and to define its possible links to genetic factors, as well as to justify their diagnostic and prognostic role.

The study included 364 eyes (182 patients). Among the surveyed there were 70 men (38%) and 112 women (62%). Age of patients ranged from 45 to 89. All patients, who were surveyed within the framework of this dissertation, were divided into three groups. Group I – (38 patients) without age-related macular degeneration on both eyes (comparison group). Group II – (64 patients) with age-related macular

degeneration, dry form, on one or both eyes ("dry" form) (main group). Group III – (80 patients) with age-related macular degeneration: transudative detachment of the pigmentary epithelium of the retina, exudative form, subretinal fibrosis on one or both eyes ("wet" form) (main group).

In course of this dissertation research the main task of the work was to study the role of polymorphism of candidate genes (ARMS2, rs10490924, CFH, rs800292, VEGFA, rs2010963 and rs699947) in the predisposition to the occurrence and progression of various stages of age-related macular degeneration in Ukraine. Furthermore, we determined the relationship between the polymorphisms of candidate genes selected by us and risk factors, such as age, gender, refraction, duration of the disease, smoking habits, obesity (body mass index), arterial hypertension, biochemical indexes (level of glucaemia, cholesterol, triglycerides, lipoprotein fractions, atherogenic index, blood cells, hemoglobin and ESR) in predisposition to the occurrence of age-related macular degeneration. On the basis of these results, we sought to develop a mathematical model for predicting the development and progression of age-related macular degeneration, with due regard taken to the genetic polymorphism and risk factors, which could be included in the method of active medical management of patients at the polyclinic stage, with the identification of the individual risk for the development and progression of the disease and with the appointment of individual preventive measures, both for the sick patients themselves and for the members of their families.

The object of this study was age-related macular degeneration (AMD), which according to ICD-10 was defined as degeneration of macula and posterior pole (code H35.3).

In course of study the general clinical ophthalmological, instrumental, clinical and laboratory, as well as genetic and statistical research methods were used.

This dissertation research gave the grounds to establish for the first time in Ukraine the pathogenic significance of polymorphisms ARMS2, rs10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 and rs699947 and to determine an association with the development of age-related macular degeneration for the polymorphic genotypes alleles rs10490924 of gene ARMS2, rs 800292 of gene CFH and rs2010963 of gene

VEGFA ($p_{(\chi^2)} < 0.04$), whereas genotypes and the alleles of the polymorphism rs699947 of gene VEGFA did not have such an association ($P_{Fet} > 0.05$). Furthermore, it was established that there is an association between the development of the "dry" form of AMD and the pathognomonic changes in the morphological structure of the maculae for the alleles rs2010963 of gene VEGFA ($\chi^2 = 4.28$; $p = 0.04$).

It was established in course of the studies that in case of stratification by the presence of the "wet" form of AMD in Ukraine the force of association increased for polymorphisms rs 10490924 of gene ARMS2 ($p_{Fet} = 0.03$) and rs800292 of gene CFH ($p_{\chi^2} < 0.001$). For polymorphism rs2010963 of gene VEGFA there was an association with the "wet" form for alleles ($p_{(\chi^2)} = 0.005$), as well as for genotypes ($p_{(\chi^2)} = 0.01$). Furthermore, the minor genotype A/A of polymorphism rs699947 of gene VEGFA revealed an association only with the "wet" form in AMD ($p_{\chi^2} = 0.02$).

For the first time a mathematical model was developed for predicting genetic predisposition and probable risk of "wet" form of AMD in the light of the results on the association between genotypes and alleles of polymorphisms: rs10490924 of gene ARMS2, rs800292 of gene CFH, rs2010963 of gene VEGFA and rs699947 of gene VEGFA and markers of the morphological structure of maculae within the patients with the "wet" form of age-related macular degeneration.

It was established that in course of comparing the groups with "dry" and "wet" AMD as between themselves the polymorphisms rs800292 of gene CFH and rs699947 of gene VEGFA determined the form of AMD. The "dry" form was associated with the presence of ancestral alleles (G and C) while the "wet" form – with the presence of minor alleles (A in both cases). It was established that in case of the "dry" form of AMD the polymorphisms rs10490924 of gene ARMS2 ($p(F) < 0,02$) and rs800292 of gene CFH ($p(F) < 0,04$) had a pathogenic significance (risk for the occurrence before AMD), since they contributed to hypercholesterolemia, atherogenic dyslipidemia and blood condensation.

Furthermore, we have developed a mathematical model for predicting the age of development of AMD, which includes the haplotype, BMI, gender and

indicators that characterize the lifestyle and habits of the patient; has a high degree of probability and can be used to determine the individual risk for the development of AMD.

Scientific information on the influence of genotypes on the risk of bilateral involvement in AMD has been extended. For the first time it has been determined that the minor homozygous genotypes of all investigated polymorphisms significantly increase the risk of bilateral involvement in AMD, whereas ancestral homozygotes significantly reduce this risk. This is especially true for rs800292 of gene CFH. It was established for the first time that there are three genotypes in Ukraine (ARMS 2 rs10490924, CFH rs800292 and VEGFA rs2010963) that determine the development of AMD with an error-free prediction of 78.0% and there are two genotypes (CFH rs800292 and VEGFA rs699947, $p = 0,003$) that determine the development of the "wet" form of AMD with an error-free prediction of 63.9%. The first mathematical model for predicting the probable risk for the development of AMD with due regard taken to haplotypes was created.

The results gave grounds to develop and introduce to the practice of polyclinic ophthalmologic departments and in-patient departments of health care institutions of Ukraine the method of active medical management of patients with age-related macular degeneration, which included the use of calculation formulas: probable risk degrees of AMD based on genetic polymorphisms, the risk of development of the "wet" form of AMD, age of development of AMD, probability of development of AMD based on haplotypes. The mentioned technique allows doctors-ophthalmologists of polyclinic departments and ophthalmologic counselling offices to form risk groups in terms of the development of age-related macular degeneration, determine the individual risk for developing the disease, plan the tactics for further treatment of patients in this category, and the regime for prevention of the disease and dispensary observation, predict the complications of AMD, formulate the necessary recommendations for lifestyle and the necessity to employ additional preventive measures for healthy patients.

Publications. The main results of the dissertation have been outlined in 17 publications. 5 articles have been published, 1 of them – individually. In particular, 3 articles have been published in scientific professional editions of Ukraine according to the list of scientific professional editions of Ukraine, 1 article – in foreign scientometric

publication indexed in the Scopus database, 1 article – in periodical scientific publication of another EU member state in the study field of the dissertation. In addition, 11 abstracts have been published in the materials of congresses and scientific and practical conferences, 3 of which were foreign, as well as 1 innovation.

Key words: age-related macular degeneration, "dry" form of AMD, "wet" form of AMD, genotypes, alleles, polymorphisms rs10490924 of gene ARMS2, rs800292 of gene CFH, rs2010963 and rs699947 of gene VEGFA, diagnosis, development, prediction.

Список публікацій здобувача:

1. Shargorodska I. V. New possibilities for determining the risk factors for the development of age-related macular degeneration / I. V. Shargorodska, S. S. Frolova // East European Scientific Journal. – Warsaw, Poland. – 2019. – Vol.6. #5(45). – P.47-52.
2. Фролова С. С. Прогнозування розвитку ВМД в залежності від клінічних та генетичних показників, визначених при первинному скринінгу / С. С. Фролова // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Полтава. – Випуск 3, Т.1 (137). – С.243-251.
3. Фролова С. С. Нові можливості активного медичного менеджменту хворих на ВМД на поліклінічному етапі / С. С. Фролова, І. В. Шаргородська, С. О. Риков // Архів офтальмології України. – 2017. – Київ. – Т.5, №2 (8). – С.44-53.
4. Фролова С. С. Зв'язок поліморфізмів генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 та rs699947) з наявністю «сухої» форми ВМД у хворих української популяції / С. С. Фролова, С. О. Риков, І. В. Шаргородська // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика – 2017. – Київ. – Випуск 27. – С.307-320.
5. Рыков С. А. Генетические аспекты развития возрастной макулярной дегенерации в украинской популяции / С. А. Рыков, И. В. Шаргородская, С. В. Выдыборец, С. В. Зяблицев, С. С. Фролова // Международный научно-

практический журнал. Офтальмология. Восточная Европа. – 2017. – Минск. – Т.7, №2. – С.129-143.

6. Шаргородська І. В. Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули / І. В. Шаргородська, С. С. Фролова // Науково-практична конференція офтальмологів України «Шевальовські читання`19», 20-21 червня 2019 р., Запоріжжя: матеріали. – Запоріжжя, 2019. – С.56-59.
7. Frolova S. S. New possibilities active medical management of patients with AMD / S. S. Frolova, S. O. Rykov, I. V. Shargorodska // Tbilisi International Ophthalmology Conference (ТІОС 2018). – 2018. – Tbilisi. – P.3-4.
8. Фролова С. С. Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули / С. С. Фролова, І. В. Шаргородська // The second international scientific congress of scientists of Europe as part of II International Scientific Forum of Scientists «East - West» (Austria – Russia – Kazakhstan – Canada – Ukraine – Czech Republic), 10-11 May 2018., Vienna, Austria: abstract book. – Vienna, 2018. – P.667-281.
9. Риков С. О. Нові можливості прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації в залежності від генетичних та клініко-лабораторних показників / С. О. Риков, І. В. Шаргородська, С. С. Фролова // Науково-практична конференція офтальмологів Чернівецької, Івано-Франківської, Тернопільської, Хмельницької областей України «Актуальні питання офтальмології», 20-21 вересня 2017 р., Чернівці: матеріали. – Чернівці, 2017. – С.182-183.
10. Фролова С. С. Дослідження значимості асоціації поліморфізму гена CFH (rs800292) з розвитком вікової макулярної дегенерації / С. С. Фролова, С. О. Риков, І. В. Шаргородська, С. В. Зябліцев // Підсумкова науково-практична конференція, присвячена 60-річчю ТДМУ «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», 14 червня 2017 р., Тернопіль: матеріали. – Тернопіль, 2017. – С.209-210.
11. Frolova S. The influence of ARMS2/LOC387715 A69S gene polymorphism on the development of age-related macular degeneration / S. Frolova, S. Rykov, S. Ziablitsev, I. Shargorodska // Congress of the European Society of Ophthalmology

(SOE), 10–13 June, 2017, Barcelona, Spain: abstract book EP-RET-577. – Barcelona, 2017. – P.166.

12. Риков С. О. Асоціація поліморфізму гена ARMS2/LOC387715 A69S з розвитком вікової макулярної дегенерації / С. О. Риков, І. В. Шаргородська, С. В. Зябліцев, С. С. Фролова // Науково-практична конференція офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», 25-26 травня 2017 р., Одеса: матеріали. – Одеса, 2017. – С.123-124.
13. Фролова С. С. Оптимізація алгоритму діагностики хворих на вікову макулярну дегенерацію / С. С. Фролова, С. О. Риков, І. В. Шаргородська // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сімейної медицини та перспективи її розвитку в рамках Всесвітнього дня сімейного лікаря», 18-19 травня 2017 р., Київ: матеріали, додаток журналу «Здоров'я суспільства № 1-2-2017 (спеціальний випуск). – Київ, 2017. – С.114.
14. Фролова С. С. Асоціація поліморфізму гена VEGFA (rs699947) з розвитком вікової макулярної дегенерації / С. С. Фролова, С. О. Риков, І. В. Шаргородська, С. В. Зябліцев // 40-ва ювілейна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених», 18 травня 2017 р., Київ: матеріали. – Київ, 2017. – С.117-119.
15. Фролова С. С. Асоціація поліморфізму гена CFH (rs800292) з розвитком вікової макулярної дегенерації / С. С., Фролова, С. О. Риков, І. В. Шаргородська, С. В. Зябліцев // IV науково-практична конференція «Інновації в нейрохірургії» в рамках VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» на платформі VIII Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині – здоров'я нації», 25-26 квітня 2017 р., Київ: матеріали. – Київ, 2017. – С.56.
16. Фролова С. С. Нові підходи до діагностики вікової макулярної дегенерації / С. С. Фролова, С. О. Риков, І. В. Шаргородська, С. В. Зябліцев // Міжнародна науково-практична конференція до всесвітнього дня здоров'я, 6-7 квітня 2017 р., Київ: матеріали. – Київ, 2017. – С.139-141.

17.Фролова С. С. Спосіб прогнозування віку розвитку вікової макулярної дегенерації в залежності від клінічних та генетичних показників / С. С. Фролова, С. О. Риков, І. В. Шаргородська // Перелік наукової (науково-технічної) продукції призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я №268/4/17 – випуск 4. – Київ. – 2018. – С.249-250.