

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РАННЕЙ СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Бахритдинова Ф. А.¹, Урманова Ф. М.², Туйчибаева Д. М.³

¹ Доктор медицинских наук, профессор кафедры Офтальмологии, Ташкентская Медицинская Академия, bakhritdinova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6252-3622>

² Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, firuza2008@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0876-2053>

³ Доктор медицинских наук, доцент кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, dilya.tuychibaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9462-2622>

Аннотация. Актуальность. Раннее выявление поражений и поддержание нормального функционирования ткани сетчатки на ранней стадии непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) считается чрезвычайно важным этапом ее вторичной профилактики, что делает целесообразным включение ангиопротекторных препаратов в комплекс консервативной терапии. Одним из представляющих интерес препаратов является «Добезилат Кальция» препарат, улучшающий микроциркуляцию сетчатки и оказывающего эндотелиопротективное действие. **Цель исследования.** Оценка эффективности применения препарата «Добезилат Кальция» у больных с ранней стадией НПДР. **Материал и методы.** Клиническое исследование проведено среди 60 пациентов (120 глаз), средний возраст которых составил 59,4±6,2 года, из них 52,6% мужчины, 47,4% женщины. **Результаты.** Выявлено что в группе больных, получавших «Добезилат Кальция» отмечалось улучшение остроты зрения в среднем на 0,20±0,02 (p<0,05), уменьшение толщины сетчатки (ЦТС) в среднем на 1,60 мкм (p<0,05). В то время как в контрольной группе изучаемые функциональные и доплерографические показатели достоверно не изменились (p>0,05). **Заключение.** Настоящее исследование показало, что терапия препаратом «Добезилат Кальция» способствует улучшению глазного кровотока в ретробульбарных сосудах, что позволяет рекомендовать указанный метод лечения для вторичной профилактики развития диабетической ретинопатии и восстановительного лечения больных с ранней стадией НПДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, микроциркуляция, гемодинамика, консервативное лечение диабетической ретинопатии.

Для цитирования:

Бахритдинова Ф. А., Урманова Ф. М., Туйчибаева Д. М. Оценка эффективности консервативного метода лечения ранней стадии диабетической ретинопатии. Передовая офтальмология. 2023; 2(2):35-41.

DIABETIK RETINOPATIYANING ERTA BOSQICHIDAGI KONSERVATIV DAVO SAMARADORLIGINI BAHOLASH

Baxritdinova F. A.¹, Urmanova F. M.², Tuychibaeva D. M.³

¹ Tibbiyot fanlari doctori, Oftalmologiya kafedrası professori, Toshkent tibbiyot akademiyasi, bakhritdinova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6252-3622>

² Tibbiyot fanlari nomzodi, Oftalmologiya kafedrası assistenti, Toshkent davlat stomatologiya instituti, firuza2008@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0876-2053>

³ Tibbiyot fanlari doctori, Oftalmologiya kafedrası dotsenti, Toshkent davlat stomatologiya instituti, dilya.tuychibaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9462-2622>

Annotatsiya. Dolzarbligi. Noproliferativ diabetic retinopatiya (NPDR) ning dastlabki bosqichida shikastlanishlarni erta aniqlash va retinal to'qimalarning normal ishlashini ta'minlash uning ikkilamchi profilaktikasida juda muhim qadam hisoblanadi, bu esa angioprotektiv dorilarni kompleksga kiritishni tavsiya qiladi. Konservativ terapiya. Qiziqarli dori vositalaridan biri «Dobezilat kaltsiya» retinal mikrosirkulyatsiyani yaxshilaydigan va endoteloprotektivt a'sirga ega dori. **Tadqiqotning maqsadi.** NPDRning dastlabki bosqichi bo'lgan bemorlarda «Dobezilatkaltsiya» preparatini qo'llash samaradorligini baholashedi. **Material va uslublar.** 60 bemor (120 ko'z) tekshirildi, ularning o'rtacha yoshi 59,4±6,2 yoshni tashkil etdi, ulardan 52,6% erkaklar, 47,4% ayollar. **Tadqiqotlar natijasida.** Natijalar tahlili shuni ko'rsatdiki, «Dobezilat kaltsiya» bilan davolangan bemorlar guruhida ko'rish keskinligi o'rtacha 0,20±0,02 ga yaxshilangan (p<0,05), ko'zning to'r pardasi qalinligi o'rtacha kamaygan. 1,60 mkm (p<0,05). Nazorat guruhida o'rganilgan funksional va Doppler ko'rsatkichlari sezilarli darajada o'zgartmadi (p>0,05). **Xulosa.** Ushbu tadqiqot shuni ko'rsatdiki, «Dobezilat kaltsiya» bilan terapiya retrobulbar tomirlarda ko'z qon oqimini yaxshilaydi, bu diabetic retinopatiya rivojlanishining ikkilamchi oldini olish va NPDRning dastlabki bosqichi bo'lgan bemorlarni reabilitatsiya qilish uchun ushbu davolash usulini tavsiya qilish imkonini beradi.

Kalit so'zlar: diabetic retinopatiya. mikrosirkulyatsiya. gemodinamika diabetic retinopatiyaning konservativ davosi.

Иқтибос учун:

Bakhritdinova F. A., Urmanova F. M., Tuychibaeva D.M. Diabetik Reinopatiyaning erta bosqichidagi konservativ davо samaradorligini baholash. Илғор Офтальмология. 2023;2(2):35-41.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF A CONSERVATIVE METHOD OF TREATMENT OF EARLY STAGE DIABETIC RETINOPATHY

Bakhritdinova F. A.¹, Urmanova F. M.², Tuychibaeva D. M.³

¹ DSc, Professor of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy, bakhritdinova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6252-3622>

² PhD, Assistant of the Department of Ophthalmology, Tashkent State Dental Institute, firuza2008@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0876-2053>

³ DSc, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Tashkent State Dental Institute, dilya.tuychibaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9462-2622>

Abstract. Relevance. Early detection of lesions and maintenance of the normal functioning of the retinal tissue at an early stage of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) is considered an extremely important step in its secondary prevention, which makes it advisable to include angioprotective drugs in the complex of conservative therapy. One of the drugs of interest is «Dobesilate calcium» drug that improves retinal microcirculation, is able to prevent and correct biochemical changes in nerve tissues, and has an endothelioprotective effect. **The purpose of the study.** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the use of the drug «Dobesilate calcium» in patients with an early stage of NPDR. **Material and methods.** 60 patients (120 eyes) were examined, the average age of which was 59.4±6.2 years, of which 52.6% were men, 47.4% were women. **Results.** Analysis of the results showed that in the group of patients who received «Dobesilate calcium» there was an improvement in visual acuity by an average of 0.20±0.02 ($p<0.05$), a decrease in the thickness of the retina (CTS) by an average of 1.60 micron ($p<0.05$), as well as a decrease in the thickness of the retina in other parts of the central zone in 75% of cases (44 eyes). While in the control group, the studied functional and Doppler indicators did not change significantly ($p>0.05$). **Conclusion.** This study showed that the treatment with the drug «Dobesilate calcium» helps to improve eye blood flow in retrobulbar vessels, which makes it possible to recommend the specified method of treatment for the secondary prevention of the development of diabetic retinopathy and restorative treatment of patients from the early stages of the NDPR

Key words: Diabetic retinopathy, microcirculation, hemodynamics, conservative treatment of diabetic retinopathy.

For citation:

Bakhritdinova F. A., Urmanova F. M., Tuychibaeva D.M. Evaluation of the effectiveness of a conservative method of treatment of early stage diabetic retinopathy. - Advanced Ophthalmology. - 2023;2(2):35-41.

Актуальность. Сахарным диабетом (СД), по данным International Diabetes Federation (IDF), страдают более 400 млн. человек в мире, причем половина случаев заболевания не диагностирована. Изменения в организме, развивающиеся у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, приводят к нарушению всех видов обмена веществ, ангиопатии, полинейропатии, а также к нарушению функции практически всех органов и тканей [5,11,7]. Одним из сосудистых осложнений сахарного диабета является диабетическая ретинопатия (ДР), являющаяся основной причиной слабовидения и слепоты [1,8]. Раннее выявление очагов поражения и поддержание нормального функционирования ткани сетчатки и зрительного нерва на начальных стадиях ДР считается чрезвычайно важным этапом ее вторичной профилактики [1,8]. В этом случае на первый план выходит консервативное лечение ДР с применением ряда ангиопротекторных и антиоксидантных препара-

тов [6,10]. В то же время прогрессирование ДР приводит к гипоксическому и морфологическому повреждению нейроэпителиальных клеток, что делает целесообразным включение ангиопротекторных препаратов в комплекс консервативной терапии [4,9]. Одним из интересующих препаратов является Добезилат Кальция (Докси-Хем®) ангиопротектор, препарат, улучшающий микроциркуляцию сетчатки, способный предотвращать и корректировать биохимические изменения в нервных тканях, оказывающего эндотелиопротективное действие. Также доказано, что терапевтическая дозировка препарата приводит к значимому уменьшению объема отеков, возникающих за счет выраженного лимфодренажного эффекта. Препарат проявляет разнообразные фармакологические эффекты в отношении основных патофизиологических процессов при ДР [2], а также при других сосудистых изменениях у пациентов с СД. Препарат «Добезилат Кальция»

(ДК) снижает повышенную проницаемость сосудов, увеличивает резистентность стенок капилляров, умеренно снижает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, повышает эластичность мембраны эритроцитов. Действие связано в определенной мере с увеличением активности кининов плазмы, а также с его химической структурой, которая позволяет взаимодействовать со свободными радикалами, подавляя перекисное окисление липидов. В клинических и экспериментальных исследованиях доказано ангиопротективное действие ДК в результате подавления апоптоза, которое происходит за счет предотвращения изменения проницаемости мембран и фрагментации ДНК. Применение ДК перорально в эксперименте позволило защитить сетчатку от повреждения свободными радикалами, стабилизирует гемато-ретиальный барьер, уменьшает выход альбумина, тем самым способствуя сохранению нормальной толщины сетчатки. ДК влияет на NO-зависимую вазодилатацию, ингибируя эндотелин-1. Таким образом, применение ДК способствует не только оптимизации эндотелиально-зависимой вазодилатации, но и уменьшению интенсивности нейродегенерации сетчатки. Еще одним важнейшим эффектом ДК является его влияние на ангиогенез, который является ключевым моментом в развитии пролиферативной стадии ДР. Экспериментальные исследования, доказали мощный дозозависимый антиангиогенный эффект ДК, связанный как с ингибированием фактора роста фибробластов, так и VEGF-фактора, который способствует пролиферации эндотелиальных клеток и повышению сосудистой проницаемости[2]. Вопрос об эффективности консервативного лечения активно

дискутируется. В связи с этим мы сочли целесообразным проведение клинических исследований по его применению с анализом патогенетических маркеров ДР: центральной толщины сетчатки (ЦТС), максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) и данных ультразвуковой доплерографии.

Цель исследования. Оценить эффективность применения препарата «Добезилат Кальция» у больных с Сахарным диабетом 2 типа ранней стадией непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР).

Материалы и методы. Всего обследовано 60 пациентов (120 глаз), средний возраст которых составил $59,4 \pm 6,2$ года. В исследование были включены пациенты с ранней стадией непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) без какой-либо другой патологии глаз. Все пациенты разделены на 2 однородные группы в зависимости от проводимого консервативного лечения: 1-я группа (контрольная) – 31 пациент (61 глаз), которым помимо стандартного лечения по поводу основного заболевания, был назначен препарат «Фенофибрат» в дозе 145 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. В основной группе (n=60) на фоне проводимого стандартного лечения основного заболевания, был назначен препарат «Добезилат Кальция» по 500 мг x 3 раза в сутки после еды в течение 6 месяцев и «Фенофибрат» в выше указанной дозировке. Офтальмологическое обследование больных, кроме основных методов исследования, таких как: острота зрения с оптимальной оптической коррекцией, биомикроскопия, офтальмоскопия и тонометрия, включало также оптическую когерентную томографию (ОКТ) с оценкой толщины центральной ямки и макулы в 4-х меридианах и цветную доплерографию.

Таблица 1.
Динамика показателей центральной толщины сетчатки у пациентов с НПДР.

| Центральная толщина сетчатки, мкм | До лечения | Через 10 дней | Через 3 месяца | Через 6 месяцев |
|---|--------------|---------------|----------------|-----------------|
| Основная группа | | | | |
| Fovea Centr. | 281,03±0,49 | 279,84±0,59* | 279,01±0,45* | 279,35±0,42* |
| Temp. macula | 320,43±0,48 | 320,07±0,463* | 319,79±0,45* | 320,05±0,49* |
| Sup. macula | 305,92±0,377 | 304,42±0,274* | 304,02±0,273* | 303,5±0,263* |
| Nasalmacula | 304,16±0,25 | 303,36±0,22* | 302,99±0,222* | 303,05±0,22* |
| Inf. macula | 303,49±0,39 | 299,12±0,32* | 299,03±2,80* | 299,36±0,37* |
| Контрольная группа | | | | |
| Fovea Centr. | 281,02±0,22 | 281,98±0,22 | 282,01±0,22 | 281,79±0,22 |
| Temp. macula | 320,45±0,36 | 320,48±0,36 | 320,44±0,35 | 320,39±0,34 |
| Sup. macula | 305,94±0,407 | 305,71±0,36* | 304,23±0,36 | 303,99±0,39 |
| Nasalmacula | 304,18±0,23 | 304,13±0,23 | 304,36±0,22 | 304,12±0,22 |
| Inf. macula | 303,50±0,83 | 303,36±0,82 | 303,39±0,80 | 303,28±0,29 |
| Примечание | | | | |
| * P<0,05 достоверность различий по отношению к данным до лечения. | | | | |
| **- P<0,05 достоверность различий между группами | | | | |

Таблица 2.
Результаты ультразвуковой доплерографии сосудов глаз по группам.

| Показатели | Группы больных | | |
|-----------------|----------------|-------------|-----------|
| | основная | контрольная | здоровые |
| CRA PSV, см/сек | 10,25±0,40 | 10,26±0,42 | 13,71±0.3 |
| CRA RI, см/сек | 0,77±0,02 | 0,76±0,02 | 0,68±0.01 |
| CRV PSV, см/сек | 6,48±1.53 | 6,47±1.74 | 7,48±1.02 |
| SPCAPSV, см/сек | 10,35±0,35 | 10,36±0,99 | 14,81±0.3 |
| SPCA RI, см/сек | 0,84±0,02 | 0,85±0,02 | 0.67±0.01 |
| OAPSV см/сек | 37,82±1,00 | 37,81±0,99 | 41,72±0.7 |
| OA RI см/сек | 0,83±0,02 | 0,84±0,02 | 0,76±0.01 |

Примечание:
* - достоверность различий с контролем, где * - p<0,05, PSV в OA – скорость пиковой систолической скорости кровотока в глазной артерии, PSV в SPCA скорость пиковой систолической скорости кровотока в короткой задней цилиарной артерии.

ровскую визуализацию (ЦД) глаза с помощью общеклинических ультразвуковых систем HD 11XE (Philips) и HI VISION Preirus (Hitachi). Проведено обследование больных на 10-е сутки и через 1, 3,

6 месяцев. У всех пациентов использовался метод цветного доплера УЗИ для оценки пиковой систолической скорости кровотока (PSV) и индекса сопротивления (RI) в следующих артериях: глазная

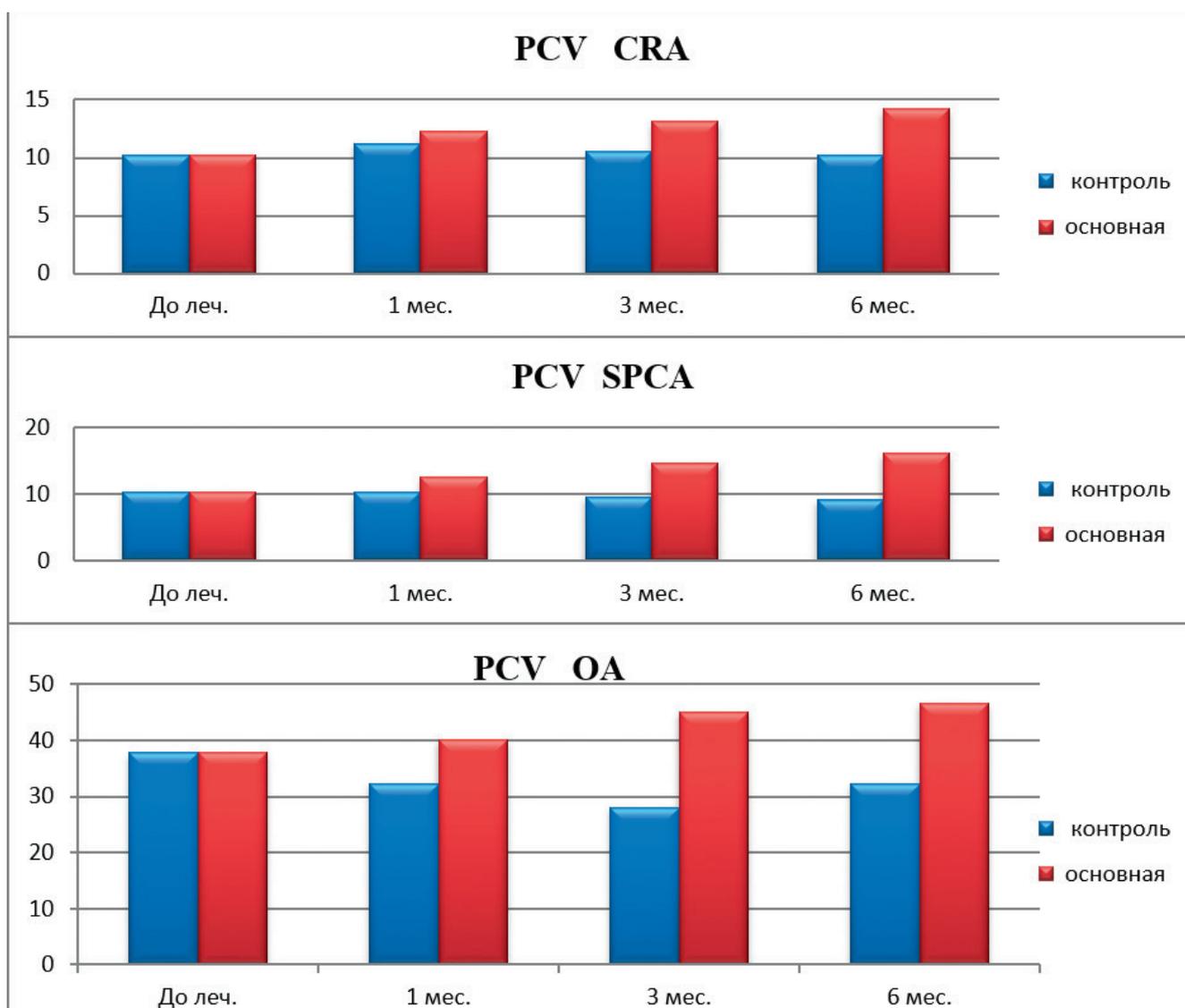


Рис.1. Сравнительная оценка результатов лечения по динамике показателей офтальмодоплерографии

артерия (ОА), центральная артерия сетчатки (CRA), центральной вене сетчатки (ЦВС), короткая задняя цилиарная артерия (СПСА).

Результаты и их обсуждение. При первичном осмотре больных выявлено снижение остроты зрения в среднем до $0,61 \pm 0,03$ в 72,5% случаев (44 глаза). В результате проведенного лечения отмечалось достоверное повышение остроты зрения в основной группе — в среднем на $0,20 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), при этом в 84,5% случаев (50 глаз) наблюдалась положительная динамика. В контрольной группе острота зрения достоверно не изменилась, а ее повышение не было статистически значимым ($p > 0,05$). Анализ отдаленных результатов исследования показал, что через 3 месяца после лечения у больных основной группы отмечалось незначительное снижение остроты зрения по сравнению с результатами, полученными сразу после лечения, однако этот показатель оставался достоверно выше исходных результатов в среднем 20,78% ($p < 0,05$). В контрольной группе через 3 месяца

острота зрения была аналогична исходным значениям.

Через 6 месяцев после лечения отмечалось снижение остроты зрения во всех исследуемых группах, при этом в основной группе этот показатель оставался выше исходных результатов в среднем на 18,67% ($p < 0,05$), а в контрольной группе снижался по сравнению с к исходным показателям в среднем на 4,9% ($p > 0,05$).

При офтальмоскопии в 84,3% случаев (50 глаз) выявлены микроаневризмы заднего полюса глаза, локализующиеся преимущественно в макулярной области, мелкие твердые (30%, 18 глаз) экссудаты. Анализ изменений картины глазного дна (микроаневризмы, количество и динамика твердых экссудатов) свидетельствовал о статистически значимых изменениях в основной группе, начиная с 3 месяца наблюдений. В контрольной группе статистическая достоверность положительной динамики процесса в указанные сроки отсутствовала.

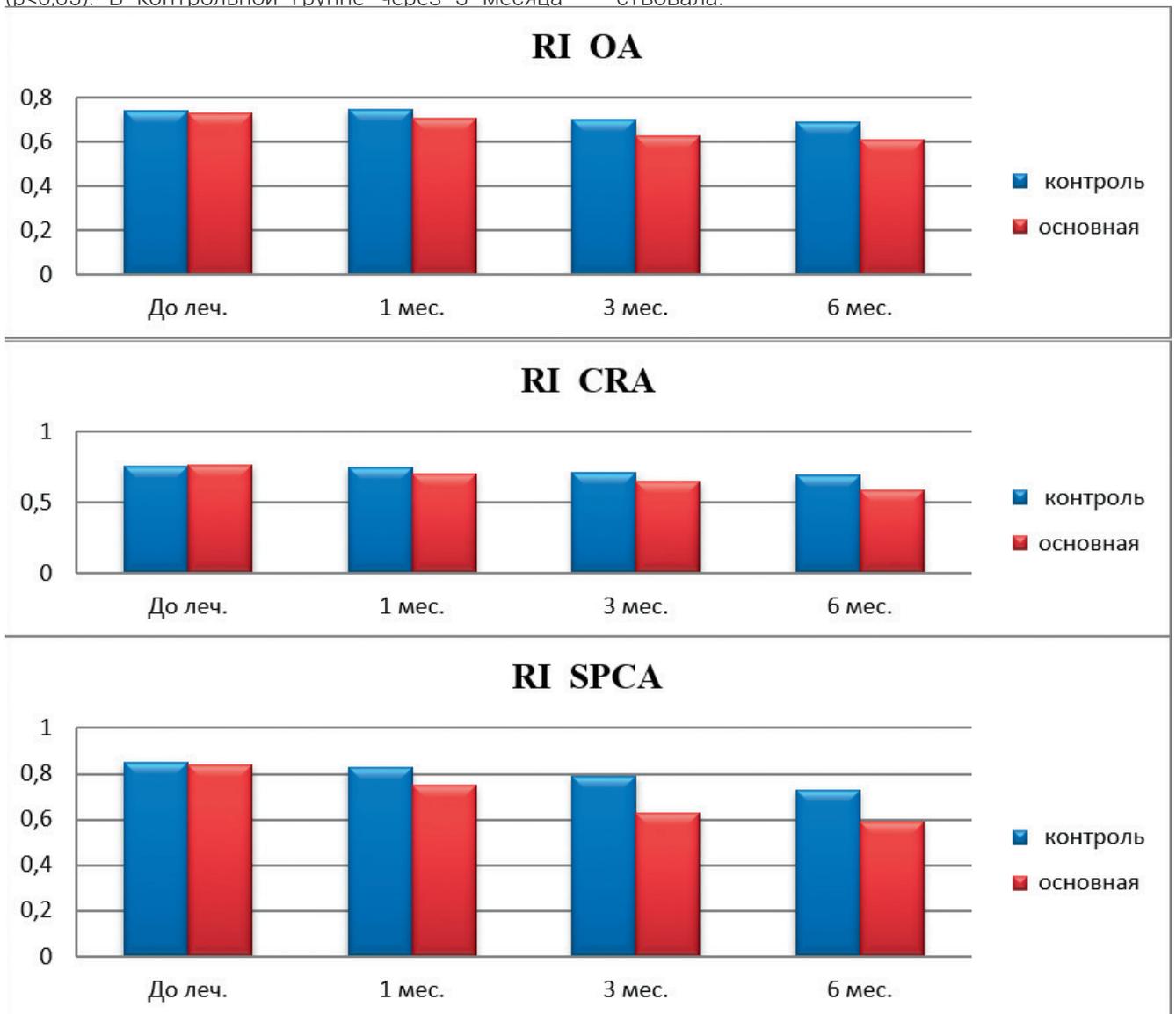


Рис. 2. Сравнительная оценка результатов лечения по динамике показателей индекса резистентности

На ОКТ центра фовеа выявлено неравномерное утолщение нейроэпителия сетчатки в 23% случаев (14 глаз), что, по-видимому, связано с явлениями гипоксии и нарушениями микроциркуляции у больных диабетической ретинопатией. Результаты анализа толщины макулы у пациентов основной и контрольной групп оставались в пределах возрастной нормы. ОКТ-сканирование центральной зоны сетчатки у больных основной группы через 3 месяца выявило дальнейшее незначительное уменьшение толщины центральной ямки и макулы с тенденцией к увеличению к 6 месяцу после лечения, при этом значения сохранились значительно ниже исходных данных ($p < 0,05$). Статистически значимых изменений у пациентов контрольной группы не было ($p > 0,05$).

По результатам оптической когерентной томографии больных основной группы выявлено уменьшение толщины сетчатки в фовеа в среднем на 1,60 мкм ($p < 0,05$), а также уменьшение толщины в других отделах центральной зоны. В целом положительная динамика отмечена в 75% случаев (44 глаза). В контрольной группе при сравнении результатов толщины сетчатки до и после лечения статистически значимых изменений не отмечено ($p > 0,05$) (табл. 1).

В табл. 2 показано снижение кровотока в CRA, SPCA по сравнению с контрольной группой. Пиковая систолическая скорость в центральной вене сетчатки (CRV) снижена до $6,48 \pm 1,53$ см/с (в норме $7,48 \pm 1,02$), что указывает на дилатацию вены.

При проведении ультразвуковой доплерографии через 3 месяца после лечения выявлено, что в контрольной группе больных увеличение PSV CRA с $10,9 \pm 0,42$ см/с до $11,6 \pm 0,48$ см/с на 3,5% не было статистически значимым ($P > 0,05$) (Рис. 1). На 6-м месяце показатели гемодинамики в контрольной группе больных практически вернулись к прежним значениям и ухудшились на 5,6% от исходного уровня. Средние параметры PSV в SPCA и OA после лечения статистически не увеличились и оставались в пределах прежних значений на протяжении всего периода наблюдения.

В основной группе PSV в CRA значительно увеличился ($P < 0,05$) после лечения на 44,5% от исходного уровня, сохраняя достоверно высокие значения на протяжении всего периода наблюдения. Аналогично, RI достоверно ($P < 0,05$) снизился на 15–17% после терапии и сохранял достоверное отличие от исходного уровня на протяжении всего периода наблюдения (Рис. 2), что свидетельствует о стойком снижении периферического сопротивления в бассейне локализованной артерии и уменьшении дефицита ретинальной перфузии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Астахов Ю.С., А.Б. Лисочкина, Ф.Е. Шадричев. Современные направления медикаментозного лечения неproлиферативной иабетической ретинопатии. // Клин. Офтальмология: ПМЖ. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 96–101. [Astakhov Yu.S., A. B. Lisochkina,

Такое же значительное улучшение скорости кровотока после лечения в основной группе было зафиксировано в SPCA и OA.

Таким образом, RI SPCA значительно снизился, что свидетельствовало об улучшении реологии крови, которое в свою очередь может быть потенциально полезным для ранней диагностики, прогнозирования и последующего наблюдения за ДР. Эти параметры у пациентов основной группы достоверно коррелировали с показателями остроты зрения.

Заключение. Таким образом, анализ результатов, показал, что в группе больных, получавших «Кальция добезилат» после лечения отмечалась достоверная положительная динамика ряда изучаемых функциональных и доплерографических показателей, что связано с влиянием препарата на микроциркуляцию сетчатки и ее защиты от воздействия метаболических и гипоксических поражений у больных ДР. Данные клинико-функциональных исследований показали эффективность препарата «Кальция добезилат» в лечении непролиферативной ДР. Применение данного препарата способствует повышению остроты зрения, уменьшению толщины сетчатки, улучшению показателей гемодинамики сетчатки. Положительные изменения зрительных функций, полученные в результате лечения, сохраняются на срок до 6 месяцев. Все это позволяет рекомендовать указанный метод лечения для вторичной профилактики развития диабетической ретинопатии и восстановительного лечения больных с ранней стадией НПДР.

Выводы:

1. Настоящее исследование показало, что терапия препаратом «Добезилат Кальция» способствует улучшению глазного кровотока в ретробульбарных сосудах, особенно в центральной артерии сетчатки и короткой задней цилиарной артерии.
2. Пиковая систолическая скорость кровотока (PSV) и индекс сопротивления (RI) в центральной артерии сетчатки (CRA) и задних коротких цилиарных артериях (SPCA) могут служить маркерами ранней диагностики и прогрессирования диабетической ретинопатии.
3. Показатели повышенного сопротивления или сниженной скорости кровотока может использоваться для прогнозирования более высокого риска развития тяжелой ДР, что имеет важное значение для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

- F. E. Shadrachev F. E. Modern directions of drug treatment of non-proliferative diabetic retinopathy. Klin. Ophthalmology: breast cancer. — 2003. — V.4, No. 3. — S. 96–101. (in Russian)].

2. Кольчик О. В., Немирова С. В., Петрова К. С. // Kolchiketal O. V. / Патогенетические подходы к профилактике и лечению диабетической ретинопатии/ Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 43–49/ [Kolchik O. V., Nemirova S. V., Petrova K. S. // Pathogenetic approaches to the prevention and treatment of diabetic retinopathy Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 43–49 (in Russian)]
3. Туйчибаева Д. М. Основные характеристики динамики показателей инвалидности вследствие глаукомы в Узбекистане // Офтальмология. Восточная Европа. — 2022. — Т. 12. — № 2. — С. 195–204. [Tuychibaeva D. M. Main Characteristics of the Dynamics of Disability Due to Glaucoma in Uzbekistan // "Ophthalmology. Eastern Europe", 2022;12.2:195–204. (in Russian)]. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.027>
4. Bearnsejr M.A, Adams A.J, Han Y, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. ProgRetin Eye Res. 2006;25:425–48.
5. Castillo M., Bellot J. L., Garcia-Cabanes C. et al. Effects of hypoxia on retinal pigmented epithelium cells: protection by antioxidants. Opthal. Res. 2002; 6: 338–42.
6. Kangilbaeva GE, Bakhritdinova FA, Urmanova FM. Assessing the Dynamics of Antioxidant Protection of Tear Fluid and Retrobulbar Blood Circulation in Diabetic Retinopathy. New Horizons in Medicine and Medical Research. 2022 Vol.4. P. 83–90 DOI: 10.9734/bpi/nhmmr/v4/2000B, [https:// stm. bookpi.org / NHMMR-V4/ article/view/6373](https://stm.bookpi.org/NHMMR-V4/article/view/6373)
7. Lieth E, Gardner T.W, Barber A.J, Antonetti D.A Penn State Retina Research Group. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. Clin Exp Ophthalmol. 2000;28:3–8.
8. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. 2007; 298:902–16. DOI:10.4103/0974-9233.120010
9. Urmanova F. M. Bakhritdinova F. A. The Use of Calcium Dobesilate in the Treatment of the Early Stage of Non-proliferative Diabetic Retinopathy«Biomedical» Jornal of Scientific & Technical Research/ Mart 18.2022doi:10.26717 /BJSTR.2022.42.006797 C. 33917–33921
10. Urmanova F. M., Bakhritdinova F. A. Characteristics of color Doppler mapping vessels in patients with diabetic retinopathy of various degree" «International scientific and practical conference
11. Cutting edge-science. August, 2021 Shawnee, USA. Conference Proceedings P. 10–11 DOI:10.5281/zenodo.5178751.
12. Tuychibaeva Д. М. Longitudinal changes in the disability due to glaucoma in Uzbekistan. J.ophthalmol. (Ukraine).2022;507.4:12–17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202241217>