УДК 617.735-007.23

ОСОБЕННОСТИ АЛЛОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Лев И.В.

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова», Тамбовский филиал, г. Тамбов

Среди причин прогрессирования снижения и утраты остроты зрения особое место занимает диабетическая ретинопатия, существенно ухудшающая качество жизни и возрастную жизнеспособность, интегральным показателем которого считается аллостатическая нагрузка. Однако аллостатическая нагрузка у пациентов, страдающих диабетической ретинопатией, равно как и при других офтальмологичексих заболеваниях практически не изучена и остаются неизвестными биомаркеры, характеризующие аллостатическую нагрузку пациентов с диабетической ретинопатией. Цель исследования. Изучение аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией и выделение биомаркеров, в наибольшей степени детерминирующих её. Изучение аллостатической нагрузки проведено у 78 пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией и у 62 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии. Аллостатическая нагрузка анализировалась по показателям систолического и диастолического артериального давления, индекса массы тела, гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, альбуминов, С-реактивного белка, гомоцистеина в крови и скорости клубочковой фильтрации. Установлено наиболее выраженное и статистически значимое превышение у пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению с пациентами с сахарным диабетом без диабетической ретинопатии содержания в крови гликированного гемоглобина до 10,2% против 7,4% и гомоцистеина до 15,5 мкмоль/л против 7,9 мкмоль/л соответственно. Величина аллостатического индекса была существенно выше у пациентов с диабетической ретинопатией, составляя 4,6±0,4 балла, против 2,9±0,3 балла у пациентов с сахарным диабетом без рассматриваемой офтальмопатологии (p<0,001). Факторный анализ позволил выделить биомаркеры аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией – гликированный гемоглобин, гомоцистеин, триглицериды и альбумины. Указанные биомаркеры предлгается использовать при оценке возрастной жизнеспособности и эффективности реабилитационных мероприятий, проводимых среди пациентов с диабетической ретинопатией.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, пожилые, аллостатическая нагрузка, возрастная жизнеспособность, биомаркеры.

FEATURES OF ALLOSTASIS IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

Lev I.V.

S.N. Fedorov Tambov National medical research center «MNTK Eye Microsurgery», Tambov

Diabetic retinopathy occupies a special place among the causes of the progression of decrease and loss of visual acuity, significantly impairing the quality of life and age-related viability, an integral indicator that is considered allostatic load. However, the allostatic load in patients suffering from diabetic retinopathy, as well as in other ophthalmological diseases, has not been practically studied and biomarkers characterizing the allostatic load of patients with diabetic retinopathy remain unknown. Purpose - to study of allostatic load in patients with diabetic retinopathy and the identification of biomarkers that most determine it. Allostatic load was studied in 78 elderly patients with diabetic retinopathy and in 62 patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. Allostatic load was analyzed according to systolic and diastolic blood pressure, body mass index, glycated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, albumins, C-reactive protein, homocysteine in the blood and glomerular filtration rate. The most pronounced and statistically significant excess in patients with diabetic retinopathy compared with patients with diabetes mellitus without diabetic retinopathy was found to be the content of glycated hemoglobin in the blood up to 10,2% versus 7,4% and homocysteine up to 15,5 mmol/l versus 7,9 mmol/l, respectively. The value of the allostatic index was significantly higher in patients with diabetic

retinopathy, amounting to 4,6±0,4 points, versus 2,9±0,3 points in patients with diabetes mellitus without ophthalmopathology under consideration (p<0,001). Factor analysis made it possible to identify biomarkers of allostatic load in patients with diabetic retinopathy - glycated hemoglobin, homocysteine, triglycerides and albumins. These biomarkers are proposed to be used in assessing the age-related viability and effectiveness of rehabilitation measures carried out among patients with diabetic retinopathy

Key words: diabetic retinopathy, elderly, allostatic load, age-related viability, biomarkers.

Введение

Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет распространенное микрососудистое осложнение сахарного диабета, характеризующееся прогрессированием, бессимптомной непролиферативной стадией и симптоматической пролиферативной стадией [1]. Пролиферативная стадия ДР вместе с диабетическим макулярным отеком, который может развиться на любой стадии ДР, выступают основными причинами потери зрения [2].

По оценке экспертов Комиссии по глобальному здоровью глаз, в 2020г. в мире 4,4 миллиона человек имели различные нарушения остроты зрения вследствие ДР [3]. На данный период времени около 160 миллионов человек страдали той или иной формой ДР, из которых 47 миллионов имели угрожающую зрению ДР. В ближайшие годы увеличение заболеваемости ДР продолжится и прогнозируется, что к 2045г. число больных с названной офтальмопатологией повысится до 242 миллионов и до 71 миллионов с ДР, угрожающей зрению [3].

ДР оказывает негативное влияние на качество жизни, ускоряет процессы старения и ухудшает возрастную жизнеспособность пациентов, одним из объективных критериев которой, по мнению Zheng D.D. et al [4], является аллостатическая нагрузка, отражающая совокупно физиологический износ или истощение физиологического (функционального) резерва в ответ на стресс в течение жизни [5, 6, 7]. Это связано с тем, что люди с нарушением зрения могут испытывать повышенный жизненный стресс, что, в свою очередь, приводит к повышению аллостатической нагрузки [4]. Однако неизвестной остаётся влияние аллостатической нагрузки на нарушение остроты зрения у пациентов с ДР. Среди пациентов пожилого возраста, страдающих ДР, практически не изучались показатели аллостатической нагрузки и не выделены биомаркеры, участвующие в её повышении и снижении возрастной жизнеспособности, несмотря на то, что аллостатическая нагрузка представляет кумулятивный, интегральный процесс старения организма [8, 9].

Цель исследования - изучение аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией и выделение биомаркеров, в наибольшей степени детерминирующих её.

Материал и методы

Аллостатическая нагрузка изучена у 78 пациентов пожилого возраста, страдающих ДР, проходивших стационарное обследование и лечение в Тамбовском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» в 2020-2021гг. Диагностика ДР осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» [10]. Контролем служили 62 пациента с сахарным диабетом 2-го типа, не имеющих ДР.

Аллостатическая нагрузка в указанных группах изучена по следующим показателям: систолическое артериального давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), индекс массы тела, уровень гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, альбуминов, С-реактивного белка (СРБ), гомоцистеина в крови и скорости клубочковой фильтрации. Выбор данных показателей аллостатической нагрузки обусловлен тем, что они у пациентов с нарушением зрения в наибольшей степени пагубно влияют на функциональное состояние и аллостатическую нагрузку и даже косвенно повышают смертность среди пациентов со зрительным дефиицтом [4].

САД и ДАД изучено посредством мембранного аппарата HEM-7200 M3 по методу Короткова Н.С. Границами референсых значений считались величины САД и ДАД, равные и менее соответственно 140-90 мм рт.ст. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: ИМТ=вес (кг)/рост (м)^2. Показатели липидтранспортной системы анализировались посредством биохимического автоанализатора «EXPRESS PLUS» (Англия) с соответствующим набором реагентов. Уровень С-реактивного белка определялся с помощью экспресс-анализатора. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по содержанию креатинина по формуле: СКФ = $144\times(0{,}993)^{возраст}\times(SCr/0{,}9)^{-1.210}$ для мужчин при величине креатина >0,9 мг/100 мл; и СКФ = $144\times(0{,}993)^{возраст}\times(SCr/0{,}7)^{-1.210}$ для женщин при значении креатина >0,7 мг/100 мл, где SCr - содержание в сыворотке крови креатинина, выраженное в мг/100 мл. Содержание альбуминов оценивали методом спектро-фотометрии, гомоцистеина - методом хроматографии, гликированного гемоглобина - методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

На основе полученных результатов вышерассмотренных лабораторных и инструментальных методов производили определение соответствия показателей возрастной жизнеспособности референсным значениям. При отклонении изученных маркёров свыше 75-го процентиля данному показателю присваивался 1 балл. Максимально возможное количество баллов, которое мог набрать один пациент, составляло 10 баллов, так как нами

изучалось 10 маркёров. Затем рассчитывалось среднее значение для каждого пациента, включенного в исследование, и группы в целом. Величина аллостатического индекса до 3,0 баллов расценивалась как низкий аллостатический индекс и умеренная возрастная жизнеспособность. При значении аллостатического индекса свыше 3,0 баллов он расценивался как повышенный, а возрастная жизнеспособность как низкая.

В исследование включались пациенты, давшие письменное согласие на сбор данных с научной целью.

При статистической обработке использовался стандартный пакет «Statistica 10.0» и непараметрический критерий X^2. Для определения степени влияния и выделения биомаркеров аллостатической нагрузки, ассоциируемых с её повышением применялся факторный анализ. Различие считалось статистически значимым при $p \leq 0,05$.

Результаты

Прогрессирование ДР среди больных пожилого возраста ассоциируется с ухудшением физиологического резерва по большинству показателей соматического компонента возрастной жизнеспособности (**табл. 1**).

Таблица 1. Соматический компонент возрастной жизнеспособности больных 60-74 лет с ДР

Наименование показателя, единица измерения	Средний уровень (M±m)	Интерквартильный размах
Альбумин, %	46,1±2,1	43,5-58,2
Индекс массы тела, кг/м^2	29,7±0,8	22,6-29,0
С-реактивный белок, мг/л	15,6±0,6	6,8-18,3
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м^2	72,6±4,7	65,4-86,9
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	96,3±2,0	83,5-104,8
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	151,8±2,2	130,6-159,2
Гликированный гемоглобин, %	10,2±0,5	8,9-14,3
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,5±0,8	4,6-18,9
Общий холестерин, ммоль/л	6,9±0,5	3,3-7,1
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,2	1,5-2,9

Аллостатический индекс, баллы	4,6±0,4	4,2-5,5

В частности, диагностировано сниженное содержание в крови альбуминов. Незначительно по сравнению с предыдущей группой больных повысился индекс массы тела, но по-прежнему соответствовал избыточной массе тела – предожирению. Содержание С-реактивного у пациентов с ДР возросло и превышало допустимое пороговое значение. Скорость клубочковой фильтрации осталась практически без существенных изменений. Показатели системной гемодинамики – диастолическое и систолическое артериальное давление – у больных 60-74 лет с ДР оставались выше референсных значений. Величина гликированного гемоглобина достигла границы нормы.

Содержание в периферической крови гомоцистеина превысило референсный уровень. Выявлено также повышенное содержание общего холестерина и триглицеридов. Все эти вышеназванные патологические сдвиги привели к достоверному, по сравнению с контрольной группой больных без ДР, увеличению аллостатического индекса, который соответствовал повышенному уровню.

Изучение выбранных показателей аллостатического индекса у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа без ДР выявило определенные различия. У данных больных показатели аллостатического индекса и интерквартильный размах параметров приведены в **таблице 2**.

Таблица 2. Показатели аллостатического индекса у пациентов 60-74 лет с сахарным диабетом без ДР

Наименование показателя, единица измерения	Средний уровень (M±m)	Интерквартильный размах
Альбумин, %	52,7±0,7	48,2-55,4
Индекс массы тела, кг/м^2	28,5±0,3	27,9-30,4
С-реактивный белок, мг/л	6,4±0,2	3,2-10,8
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м^2	85,9±4,5	76,4-99,5
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	92,3±2,2	70,9-98,7
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	146,7±2,4	142,6-152,4

Гликированный гемоглобин, %	7,4±0,5	6,5-10,2
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,9±0,3	6,2-9,1
Общий холестерин, ммоль/л	4,2±0,3	2,9-5,6
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,1	1,9-2,5
Аллостатический индекс, баллы	2,1±0,2	1,9-2,6

У пациентов пожилого возраста без ДР содержание альбумина находится в диапазоне референсных значений. Индекс массы тела соответствует избыточной массе тела. Содержание С-реактивного белка у пациентов с ДР не превышает границ нормы. Скорость клубочковой фильтрации также соответствует показателям нормы. Величина ДАД незначительно превышает референсный уровень. САД находится выше нормы. Уровень гликированного гемоглобина не соответствует норме. Величина гомоцистеина находится выше границ нормы. Общий холестерин не превышает границ нормы. Имеется незначительная достоверная тенденция к повышению содержания триглицеридов.

Наглядно ухудшение соматического компонента возрастной жизнеспособности больных пожилого возраста при развитии ДР демонстрирует динамика аллостатического индекса. Последний среди пациентов с ДР соответствовал повышенному уровню и статистически значимо был выше чем у пациентов не имевших ДР ($p<0,05$). Увеличение аллостатического индекса при дальнейшем прогрессировании ДР в возрасте 60-74 лет привело к тому, что данный индекс уже соответствовал повышенному уровню.

Выделение биомаркеров аллостатической нагрузки, в наибольшей степени, детерминирующей её у пациентов с ДР, посредством факторного анализа показало, что к таким биомаркерам следует отнести уровень гликированного гемоглобина, гомоцистеина, альбуминов, триглицеридов и САД (**табл. 3**).

Таблица 3. Факторный вклад составляющих аллостатической нагрузки у пациентов с ДР

Показатели аллостатической нагрузки	Пациенты с ДР	Пациенты без ДР
Альбумин, %	0,625	0,487
Индекс массы тела, кг/м^2	0,314	0,291
С-реактивный белок, мг/л	0,267	0,358
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м^2	0,131	0,253

Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	0,212	0,306
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	0,548	0,685
Гликированный гемоглобин, %	0,872	0,384
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,794	0,241
Общий холестерин, ммоль/л	0,217	0,153
Триглицериды, ммоль/л	0,602	0,427

Обсуждение

При этом максимальную факторную нагрузку среди указанных биомаркеров у пациентов, страдающих ДР, имеют гликированный гемоглобин и гомоцистеин. В данной группе пациентов аллостатическая нагрузка существенно детерминируется также содержанием в крови альбуминов и триглециродов. Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не имеющих ДР, выявлено иное распределение составляющих аллостатическую нагрузку, формирование которой обусловлено преимущественно САД, уровнем альбуминов и триглицеридов в периферической крови. Это указывает на то, что аллостатическая нагрузка в зависимости от вида заболевания затрагивает различные системы, включая сердечно-сосудистую, метаболическую, воспалительную и нейроэндокринную [6, 7, 11].

Многократное воздействие стресса или хронического стресса стимулирует системы, регулирующие стресс, такие как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и вегетативную нервную системы [5]. Со временем хроническая активация этих систем приводит к нарушению их регуляции и в конечном итоге к совокупным патофизиологическим последствиям – к повышению аллостатической нагрузки. Аллостатическая нагрузка в дальнейшем может привести к аллостатической перегрузке и связанным с ней неблагоприятными последствиями для здоровья, таким как артериальная гипертензия, другие сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, ожирение, сахарный диабет [12]. Показано, что сахарный диабет 2-го типа характеризуется высокой аллостатической нагрузкой [11], проявляющейся изменением динамических физиологических реакций на стандартный психический стресс, высокой выработкой кортизола в течение дня, значительными психологическими расстройствами и переживанием хронического жизненного стресса по сравнению с пациентами с отсутствием сахарного диабета, сопоставимыми по возрасту и полу. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после стресса замедлено восстановление к исходному уровню САД и ДАД, частоты сердечных

сокращений, общего холестерина и кортизола [11]. Авторы считают, что аллостатическая нагрузка является проявлением сахарного диабета.

Аллостатическая нагрузка, изученная нами у пациентов с ДР и сахарным диабетом 2-го типа, статистически значимо превышает величину аллостатического индекса пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без ДР. Более высокая аллостатическая нагрузка среди пациентов с ДР, чем у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа обусловлена, прежде всего, высокой величиной гликированного гемоглобина, составившего 10,2% и уровнем гомоцистеина в крови – 15,5 мкмоль/л. Данный вывод подтверждается и результатами факторного анализа. Однако среди пациентов без ДР с сахарным диабетом 2-го типа, аллостатическая нагрузка детерминируется, прежде всего, САД, что соответствует ранее рассмотренным результатам исследования Steptoe A. et al [11].

Низкая острота зрения вследствие офтальмопатологии увеличивает аллостатическую нагрузку до 2,6 балла у пациентов и повышает их смертность [4]. Подчеркивается, что повышенная аллостатическая нагрузка в значительной степени связана как с низкой остротой зрения, так и со смертностью и поэтому служила посредником между плохим зрением и соотношением смертности. Авторами показано, что острота зрения имеет важное значение для прогнозирования смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с величиной независимой переменной для аллостатической нагрузки 0,112 ($p<0,01$). Острота зрения также была в значительной степени связана не только с аллостатической нагрузкой, но и с социальной функциональной активностью пациентов и влияла на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний как прямо, так и косвенно через влияние на аллостатическую нагрузку и социальную функциональную активность пациентов с офтальмологическими заболеваниями. Однако не было обнаружено никакой связи между остротой зрения, аллостатической нагрузкой и смертностью от рака.

Полученные результаты о связи остроты зрения и аллостатической нагрузки при офтальмопатологии [4] и наши данные о влиянии ДР на аллостатическую нагрузку указывают на важность поддержания хорошего здоровья глаз. Выявленные в настоящем исследовании биомаркеры, детерминирующие и повышающие аллостатическую нагрузку у пациентов с ДР, снижают их функциональную активность. Поэтому гликированный гемоглобин, гомоцистеин, альбумины и триглицериды как биомаркеры аллостатической нагрузки, ассоциированные с ДР, необходимо использовать для оценки не только соматического здоровья, но т офтальмологического статуса, а также применять их при оценке реализуемых реабилитационных программ пациентов с ДР.

Заключение

Аллостатическая нагрузка, отражающая интегрально многочисленные патофизиологические нарушения различных систем организма, процессов адаптации и старения, у пациентов с ДР статистически значимо выше, чем у пациентов без ДР, что указывает на существенное влияние обсуждаемого офтальмозаболевания на величину аллостатической нагрузки и более выраженные отклонения от референсных значений гликированного гемоглобина, гомоцистеина, альбуминов и триглицеридов, которые, согласно результатам факторного анализа, детерминируют и повышают аллостатическую нагрузку и являются биомаркерами последней у пациентов пожилого возраста, страдающих ДР. Выделенные биомаркеры аллостатической нагрузки у пациентов с ДР предлагается использовать при оценке эффективности осуществляемых реабилитационных мероприятий среди рассматриваемого офтальмологического контингента.

Список литературы

1. Rees G., Xie J., Fenwick E.K., Sturrock B.A., Finger R., Rogers S.L., Lim M.L., Lamoureux E.L. Association Between Diabetes-Related Eye Complications and Symptoms of Anxiety and Depression // JAMA Ophthalmology. – 2016. – Vol. 134, N. 9. – P. 1007-1014.

2. Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Савочкина О.А., Аржуханов Д.Д. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 5-2. – С. 272-277.

3. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P., Bourne R.R., Congdon N., Jones I., Tong B.A., Arunga S., Bachani D., Bascaran C., Bastawrous A., Blanchett K., Braihtwaite T., Buchan J.C., Cairns J., Cama A., Chagunda M., Chuluunhhuu C., Cooper A., Crofts-Lawrence J., Dean W.H., Denniston A.K., Ehrlich J.R., Emerson P.M., Evans J.R., Frick K.D., Friedman D.S., Furtado J.M., Gichangi M.M., Gichuli S., Gilbert S.S., Guring R., Habtamu E., Holland P., Konas J.B., Keane P.A., Keay L., Khanna R.C., Khaw P.T., Kuper H., Kyari F., Lansingh V.C., Mactaggart I., Mafwiri M.M., Mathenge W., McCormick M., Morjaria P., Mowatt L., Muirhead D., Murths G.V., Mwangi N., Patel D.B., Peto T., Qureshi B.M., Salomao S.R., Sarah V., Shilio B.R., Solomon A.W., Swenor B.K., Taylor H.R., Wang N., Webson A., West S.K., Wong T.Y., Wormald R., Yasmin S., Yusufu M., Silva J.C., Resnikoff S., Ravilla T., Gilbert C.E., Foster A., Faal H.B. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020 // Lancet Glob Health. – 2021. – Vol. 9, N. 4. – P. 489-551.

4. Zheng D.D., Christ S.L., Lam B.L., Tannenbaum S.L., Bokman C.L., Arheart K.L., McClure L.A., Fernandez C.A., Lee D.J. Visual acuity and increased mortality: the role of allostatic load and functional status // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2014. – Vol. 55, N. 8. – P. 5144-5150.

5. Mather F., Fazekas C., Vajda C., Pilz C., Schwertz V., Trummer C., Pandis M., Tomaschitz A., Petsch I., Obermayer-Pietsch B., Pieber T., Kapfhammer H. Association of allostatic load with health-related quality of life in patients with arterial hypertension: a cross-sectional analysis // Swiss Med Wkly. – 2018. – Vol. 148. – P. 14689.

6. Gillespie S.L., Anderson C.M., Zhao C., Tan Y., Kline D., Brock G., Odei J., O'Brien E., Sims M., Lazarus S.A., Hood D.B., Williams K.P., Joseph J.J. Allostatic load in the association of depressive symptoms with incident coronary heart disease: The Jackson Heart Study // Psychneuroendocrinology. – 2019. – Vol. 109. – P. 104369.

7. Hicks B., Veronesi G., Ferrario M.M., Forrest H., Whitehead M., Diderichsen F., Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Sans S., Salomaa V., Thorand B., Peters A., Soderberg S., Cesana G., Bobak M., Iacoviello L., Palmieri L., Zeller T., Blankenberg S., Kee F. Roles of allostatic load, lifestyle and clinical risk factors in mediating the association between education and coronary heart disease risk in Europe // J Epidemiol Community Health. – 2021. – Vol. 75, N. 12. – P. 1147-1154.

8. Shiels P.G., Buchanan S., Selman C., Stenvikel P. Allostatic load and ageing: linking the microbiome and nutrition with age-related health // Biochemical Society Transactions. – 2019. – Vol. 47, N. 4. – P. 1165- 1172.

9. Weiss S.J., Kovacs K., Gonzales-Gonzales L.A., Thanos A., Sarraf D., Eliott D., D'Amico D.J., Papakostas T.D. The Expanded Clinical Spectrum of Coxsackie Retinopathy // Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina. – 2020. – Vol. 51, N. 9. – P. 529-532.

10. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2020. - 70с.

11. Steptoe A., Hackett R.A., Lazzarino A.I., Bostock S., Marca R.L., Carvalho L.A., Hamer M. Disruption of multisystem responses to stress in type 2 diabetes: investigating the dynamics of allostatic load // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2014. – Vol. 111, N. 4. – P. 15693-15698.

12. Mauss D., Li J., Schmidt B., Angerer P., Jarczok M.N. Measuring allostatic load in the workforce: a systematic review // Ind Health. – 2015. – Vol. 53, N. 1. – P. 5-20.

The list of reference

1. Rees G., Xie J., Fenwick E.K., Sturrock B.A., Finger R., Rogers S.L., Lim M.L., Lamoureux E.L. Association Between Diabetes-Related Eye Complications and Symptoms of Anxiety and Depression // JAMA Ophthalmology. – 2016. – Vol. 134, N. 9. – P. 1007-1014.

2. Budzinskaya M.V., Petrachkov D.V., Savochkina O.A., Arzhukhanov D.D. On the classification of diabetic retinopathy // Bulletin of Ophthalmology. – 2019. – Vol. 135, No. 5-2. – pp. 272-277.

3. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P., Bourne R.R., Congdon N., Jones I., Tong B.A., Arunga S., Bachani D., Bascaran C., Bastawrous A., Blanchett K., Braihtwaite T., Buchan J.C., Cairns J., Cama A., Chagunda M., Chuluunhhuu C., Cooper A., Crofts-Lawrence J., Dean W.H., Denniston A.K., Ehrlich J.R., Emerson P.M., Evans J.R., Frick K.D., Friedman D.S., Furtado J.M., Gichangi M.M., Gichuli S., Gilbert S.S., Guring R., Habtamu E., Holland P., Konas J.B., Keane P.A., Keay L., Khanna R.C., Khaw P.T., Kuper H., Kyari F., Lansingh V.C., Mactaggart I., Mafwiri M.M., Mathenge W., McCormick M., Morjaria P., Mowatt L., Muirhead D., Murths G.V., Mwangi N., Patel D.B., Peto T., Qureshi B.M., Salomao S.R., Sarah V., Shilio B.R., Solomon A.W., Swenor B.K., Taylor H.R., Wang N., Webson A., West S.K., Wong T.Y., Wormald R., Yasmin S., Yusufu M., Silva J.C., Resnikoff S., Ravilla T., Gilbert C.E., Foster A., Faal H.B. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020 // Lancet Glob Health. – 2021. – Vol. 9, N. 4. – P. 489-551.

4. Zheng D.D., Christ S.L., Lam B.L., Tannenbaum S.L., Bokman C.L., Arheart K.L., McClure L.A., Fernandez C.A., Lee D.J. Visual acuity and increased mortality: the role of allostatic load and functional status // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2014. – Vol. 55, N. 8. – P. 5144-5150.

5. Mather F., Fazekas C., Vajda C., Pilz C., Schwertz V., Trummer C., Pandis M., Tomaschitz A., Petsch I., Obermayer-Pietsch B., Pieber T., Kapfhammer H. Association of allostatic load with health-related quality of life in patients with arterial hypertension: a cross-sectional analysis // Swiss Med Wkly. – 2018. – Vol. 148. – P. 14689.

6. Gillespie S.L., Anderson C.M., Zhao C., Tan Y., Kline D., Brock G., Odei J., O'Brien E., Sims M., Lazarus S.A., Hood D.B., Williams K.P., Joseph J.J. Allostatic load in the association of depressive symptoms with incident coronary heart disease: The Jackson Heart Study // Psychneuroendocrinology. – 2019. – Vol. 109. – P. 104369.

7. Hicks B., Veronesi G., Ferrario M.M., Forrest H., Whitehead M., Diderichsen F., Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Sans S., Salomaa V., Thorand B., Peters A., Soderberg S., Cesana G., Bobak M., Iacoviello L., Palmieri L., Zeller T., Blankenberg S., Kee F. Roles of allostatic load,

lifestyle and clinical risk factors in mediating the association between education and coronary heart disease risk in Europe // J Epidemiol Community Health. – 2021. – Vol. 75, N. 12. – P. 1147-1154.

8. Shiels P.G., Buchanan S., Selman C., Stenvikel P. Allostatic load and ageing: linking the microbiome and nutrition with age-related health // Biochemical Society Transactions. – 2019. – Vol. 47, N. 4. – P. 1165- 1172.

9. Weiss S.J., Kovacs K., Gonzales-Gonzales L.A., Thanos A., Sarraf D., Eliott D., D'Amico D.J., Papakostas T.D. The Expanded Clinical Spectrum of Coxsackie Retinopathy // Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina. – 2020. – Vol. 51, N. 9. – P. 529-532.

10. Clinical recommendations "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema" Moscow: All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists", 2020. 70p.

11. Steptoe A., Hackett R.A., Lazzarino A.I., Bostock S., Marca R.L., Carvalho L.A., Hamer M. Disruption of multisystem responses to stress in type 2 diabetes: investigating the dynamics of allostatic load // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2014. – Vol. 111, N. 4. – P. 15693-15698.

12. Mauss D., Li J., Schmidt B., Angerer P., Jarczok M.N. Measuring allostatic load in the workforce: a systematic review // Ind Health. – 2015. – Vol. 53, N. 1. – P. 5-20.