

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТІТКОВА ОЛЕКСАНДРА ЮРІЇВНА

УДК 617.753.2-036.17-085:615.356:577.161.1/.3

**ДИСЕРТАЦІЯ
КОРЕКЦІЯ ДЕФІЦИТУ РЕТИНОЛУ, 25-ГІДРОКСИВІТАМІНУ Д ТА
ТОКОФЕРОЛУ В ЛІКУВАННІ ПРОГРЕСУЮЧОЇ МІОПІЇ У ДІТЕЙ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів, текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. Ю. Тіткова

Науковий керівник: **Цибульська Таміла Євгенівна**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2026

АНОТАЦІЯ

Титкова О. Ю. Корекція дефіциту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу в лікування прогресуючої міопії у дітей. - Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 Охорона здоров'я). - Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Робота виконана на базі Медичного центру ТОВ «ВІЗУС», що є клінічною базою кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету протягом 2022 -2025 років.

Дисертаційне дослідження присвячене підвищенню ефективності лікування та удосконаленню тактики ведення пацієнтів з міопією шляхом корекції дефіциту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу на підставі визначення впливу даних вітамінів на прогресування міопії.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень, клінічних та інструментальних методів дослідження. Для досягнення поставленої мети та розв'язання задач проведено когортне, ретроспективно-проспективне, нерандомізоване, порівняльне, відкрите клінічне дослідження, в якому використані стандартні офтальмологічні методи обстеження зорового аналізатору, лабораторне дослідження вмісту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині та статистичні методи.

Міопія посідає провідне місце в патології органа зору дітей і є актуальним питанням сучасної офтальмології у всьому світі. У зв'язку з високою поширеністю, прогресуюча міопія набула статусу однієї з провідних медико-соціальних проблем сучасності. Етіопатогенез міопії є багатофакторним і включає вплив як генетичних чинників, так і вплив навколишнього середовища, зокрема, спосіб життя, тривалість перебування на свіжому повітрі, особливості зорового навантаження

(дистанційне навчання), неправильні харчові звички, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Ці фактори можуть спричиняти порушення балансу мікро- та макроелементів, що, в свою чергу, є одним з важливих патогенетичних факторів розвитку даної патології.

Аналіз даних з наукових джерел, свідчить про те, що порушення вітамінного статусу, дефіцит макро- та мікроелементів, а також дисбаланс метаболічних процесів в організмі можуть бути пов'язані з механізмами розвитку міопії.

Упродовж останніх років значна увага науковців зосереджена на дослідженні пружно-пластичних характеристик фіброзної оболонки ока як одного з ключових чинників формування рефрактогенезу. Особливий інтерес викликає вплив структурно-морфологічних особливостей тканин ока на механізми розвитку міопії. Важливе місце у патогенезі міопічної рефракції посідають метаболічні процеси зорового аналізатора.

Наукові дані свідчать про асоціацію між аксіальною довжиною очного яблука, рефракційними характеристиками та експресією метаболічних генів, а також функціонуванням шляхів мітохондріального метаболізму, що вказує на можливу участь порушеного енергетичного обміну в патогенезі міопічного рефрактогенезу.

Існує гіпотеза, що оксидативний стрес та окислювально-антиоксидантний дисбаланс здатні модулювати товщину хоріоїдеї та регулювати темпи росту склери. Встановлено, що сітківка дитячого ока зазнає постійного світлового навантаження, яке індукує розвиток оксидативного стресу та стимулює генерацію вільних радикалів у тканинах ока. Надлишкове утворення вільних радикалів, за даними літератури, призводить до ушкодження клітинних мембран і порушення внутрішньоклітинного метаболізму, що зумовлює розвиток окислювально-антиоксидантного дисбалансу.

Згідно з сучасними науковими уявленнями, суттєву роль у відновленні цього балансу та зниженні ризику прогресування міопії відіграють антиоксидантні сполуки, зокрема каротиноїди, вітаміни та макро- та мікроелементи. Їх дія полягає

в нейтралізації вільних радикалів і зменшенні інтенсивності оксидативного стресу, що потенційно сприяє уповільненню розвитку міопічних змін. Результати сучасних досліджень підтверджують значущість ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу у захисті сітківки ока від ушкоджувальної дії оксидативних процесів.

Значна кількість наукових досліджень останніх років акцентує увагу на ключовому значенні вітамінів для забезпечення нормального стану здоров'я дитини і зоровий аналізатор не є винятком.

Результати ряду клінічних досліджень вказують на зниження концентрацій жиророзчинних вітамінів, а саме - ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу в крові, що, ймовірно, відіграє суттєву роль у патогенезі міопії. Серед різноманітних біологічних матеріалів, що використовуються для дослідження метаболізму речовин в організмі, поряд із кров'ю все частіше застосовують інші рідини та субстрати. Одним із таких альтернативних біологічних матеріалів є ротова рідина. У сучасній медичній практиці, зокрема у педіатрії, дослідження вітамінного профілю за зразками ротової рідини набуває все більшої популярності завдяки її неінвазивному характеру та легкості отримання зразків. Згідно наукових робіт останніх років, рівні ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу у крові корелюють з даними показниками у ротовій рідині. Незважаючи на наявність численних доказів, що свідчать про несприятливий вплив вітамінного дефіциту в сироватці крові на міопічний рефрактогенез, у доступних наукових джерелах наразі відсутні дані щодо асоціації між рівнями ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу у ротовій рідині та розвитком міопічного процесу у дитячому віці. Не визначено кількісні критерії зниження рівня даних вітамінів, які можуть вказувати на прогресуючий перебіг міопії та на необхідність призначення додаткового метаболічного лікування.

Удосконалення сучасних методів діагностики та терапії порушень рефракції зумовлює необхідність перегляду підходів до ведення пацієнтів з прогресуючою міопією. Це включає створення алгоритму для своєчасного виявлення дефіциту вітамінів, оцінки ризику виникнення та прогресування міопії, а також формування

індивідуалізованих стратегій лікування. Вказані аспекти актуалізують подальші наукові дослідження у сфері патогенезу міопічного рефрактогенезу, який доцільно розглядати як мультифакторну патологію.

З огляду на зазначене, дослідження, спрямоване на підвищення ефективності лікування міопії у дітей шляхом корекції дефіциту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу на підставі визначення впливу даних вітамінів на прогресування міопії, є доцільним та актуальним. Отримані результати можуть мати важливе значення для вдосконалення стандартів лікування пацієнтів з прогресуючою міопією.

В роботі представлено результати спостереження 82 дітей (164 очей). Віковий діапазон учасників становив від 11 до 16 років, медіана віку дітей склала 13 років [11,0; 14,0].

Критеріями включення в дослідження були:

- вік від 11 до 16 років;
- клінічно встановлений діагноз міопії;
- інформована згода батьків (представників) пацієнта на участь в дослідженні;
- здатність дитини до адекватної співпраці під час обстеження.

Критеріями виключення були:

- вроджені захворювання органа зору, у т.ч. вроджена міопія;
- новоутворення органа зору та його придатків;
- глаукома;
- катаракта;
- травми ока;
- патологія очорухового апарату;
- гострі та хронічні запальні захворювання органа зору та його придатків;
- відсутність здатності пацієнта або його батьків (представників) до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Усім дітям проведено стандартне офтальмологічне дослідження. Одна з частин роботи була проведена ретроспективно та полягала в аналізі даних

амбулаторних карт 30 пацієнтів (60 очей), які обстежувались у медичному центрі ТОВ «ВІЗУС». Проспективна частина дослідження проведена у 52 пацієнтів (104 ока).

Біохімічне дослідження вмісту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині 52 дітей, з яких, 34 дитини були з набутою міопією та 18 дітей без офтальмологічної патології.

Протягом проведення дослідження було проведено розподіл пацієнтів на групи.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові уявлення стосовно стану зорового аналізатора у дітей з міопією, які полягають у зниженні запасу відносної акомодатції в 1,5 рази та збільшенні аксіальної довжини ока на 1,72 мм у порівнянні з дітьми без офтальмологічної патології.

Уточнені наукові знання щодо змін вітамінного статусу, які відбуваються у дітей на фоні міопічного процесу та полягають у зниженні рівнів ретинолу в середньому у 2,3 рази ($p < 0,05$), 25-гідроксивітаміну Д в середньому у 2,4 рази ($p < 0,05$) та токоферолу в середньому у 3 рази ($p < 0,05$) відносно дітей без офтальмологічної патології.

Визначено, що факторами ризику прогресування міопічного процесу в дитячому віці є зниження рівня ретинолу та 25-гідроксивітаміну Д в середньому у 1,2 рази ($p < 0,05$), токоферолу в середньому у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно дітей зі стабільним перебігом міопії.

Вперше отримано наукові дані, що визначення кількості ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині дітей є додатковими біохімічними маркерами ризику прогресування міопії, при цьому рівень ретинолу складає $\leq 99,602$ нг/мл ($p < 0,05$), 25-гідроксивітаміну Д $\leq 20,154$ нг/мл ($p < 0,05$), токоферолу $\leq 5,129$ мкг/мл ($p < 0,05$). Взаємозв'язок між прогресуючим перебігом міопії та зазначеними вітамінами складає: з кількістю ретинолу ($r = 0,47$, $p < 0,05$); 25-гідроксивітаміну Д ($r = 0,69$, $p < 0,05$), токоферолу ($r = 0,47$, $p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено алгоритм призначення вітамінної терапії, спрямований на підвищення ефективності діагностики та лікування прогресуючої міопії у дітей, який базується на визначенні рівнів ретинолу, 25-гідроксिवітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині. Доведена необхідність включення в комплекс лікування прогресуючої міопії препаратів для корекції метаболічних порушень у вигляді дефіциту вітамінів, що дозволяє зменшити в 1,7 рази кількість випадків прогресуючої міопії у 72 % пацієнтів у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Представлені в дисертаційній роботі додаткові біохімічні маркери прогресування міопії можуть бути використані офтальмологами для прогнозування перебігу міопічного процесу.

Теоретичне значення отриманих результатів. Отримані результати дисертаційної роботи щодо змін концентрацій ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу при прогресуючій міопії рекомендовані до впровадження у науково-освітній процес медичних закладів вищої освіти з метою підвищення ефективності навчального процесу. Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність КНП «Міська лікарня №4» відділення офтальмології, м. Запоріжжя, ТОВ «ВІЗУС».

Теоретичні положення дисертації впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри офтальмології Дніпропетровського медичного університету та кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів та лікарів інтернів.

Публікації результатів дослідження. Основні аспекти дисертації викладені у 13 публікаціях, зокрема 4 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», станом на 23 грудня 2025 року, з

них 2 статті у виданнях, які входять до наукометричної бази SCOPUS, 9 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій.

Ключові слова: міопія, прогресування, зорові функції, рефракція, акомодация, аксіальна довжина очного яблука, ротова рідина, оптична біометрія, вітамін Д, ретинол, токоферол, метаболічні порушення, фактори ризику, діагностика, лікування.

ABSTRACT

Titkova O. U. Correction of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol deficiency in the treatment of progressive myopia in children.- Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 Medicine (22 Health Care). - Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, 2026. Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, 2026

The research was conducted at the Medical Center "VISUS," which serves as a clinical base for the Department of Ophthalmology of ZSMPhU from 2022 to 2026.

The dissertation research is aimed at increasing the effectiveness of treatment and improving the tactics of managing myopia by correcting the deficiency of retinol, 25-hydroxyvitamin D, and tocopherol based on determining the effect of vitamins on the progression of myopia.

The dissertation work is based on the results of own observations, clinical and instrumental research methods. To achieve the set goal and solve the problems, a cohort, retrospective-prospective, non-randomized, comparative, open clinical study was conducted, which used standard ophthalmological methods of examination of the visual analyzer, laboratory research of the content of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in oral fluid, and statistical methods.

Myopia occupies a leading place in the pathology of the organ of vision in children and is an urgent issue of modern ophthalmology worldwide. Due to its high prevalence, progressive myopia has acquired the status of one of the leading medical and social problems of our time. The etiopathogenesis of myopia is multifactorial and includes the influence of both genetic factors and the influence of the environment, in particular, lifestyle, duration of stay in the fresh air, features of visual load (distance learning), improper eating habits, which leads to the development of oxidative stress. These factors can cause a disruption in the balance of micro- and macroelements, which, in turn, is one of the important pathogenetic factors in the development of this pathology.

Analysis of data from scientific sources indicates that vitamin status disorders, macro- and microelement deficiencies, and imbalance of metabolic processes in the body may be associated with the mechanisms of myopia development.

In recent years, considerable attention of scientists has been focused on the study of the elastic-plastic characteristics of the fibrous membrane of the eye as one of the key factors in the formation of refractogenesis. Of particular interest is the influence of structural and morphological features of eye tissues on the mechanisms of myopia development. An important place in the pathogenesis of myopic refraction is occupied by metabolic processes of the visual analyzer.

Scientific data indicate an association between the axial length of the eyeball, refractive characteristics and expression of metabolic genes, as well as the functioning of mitochondrial metabolic pathways, which indicates the possible participation of impaired energy metabolism in the pathogenesis of myopic refractogenesis.

There is a hypothesis that oxidative stress and oxidative-antioxidant imbalance can modulate the thickness of the choroid and regulate the growth rate of the sclera. It has been established that the retina of the child's eye is exposed to constant light stress, which induces the development of oxidative stress and stimulates the generation of free radicals in the tissues of the eye. According to the literature, excessive formation of free radicals leads to damage to cell membranes and disruption of intracellular metabolism, which causes the development of oxidative-antioxidant imbalance.

According to modern scientific ideas, antioxidant compounds, in particular carotenoids, vitamins and macro- and microelements, play a significant role in restoring this balance and reducing the risk of myopia progression. Their action is to neutralize free radicals and reduce the intensity of oxidative stress, which potentially contributes to slowing the development of myopic changes. The results of modern research confirm the importance of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in protecting the retina from the damaging effects of oxidative processes.

A significant number of scientific studies in recent years have focused on the key importance of vitamins in ensuring the normal state of health of a child, and the visual analyzer is no exception.

The results of a number of clinical studies indicate a decrease in the concentrations of fat-soluble vitamins, namely retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in the blood, which probably plays a significant role in the pathogenesis of myopia. Among the various biological materials used to study the metabolism of substances in the body, other fluids and substrates are increasingly used in addition to blood. One of these alternative biological materials is oral fluid. In modern medical practice, in particular in pediatrics, the study of the vitamin profile using oral fluid samples is gaining increasing popularity due to its non-invasive nature and ease of obtaining samples. According to scientific works of recent years, the levels of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in the blood correlate with these indicators in oral fluid. Despite the extensive evidence suggesting an adverse effect of serum vitamin deficiency on myopic refractogenesis, the available scientific literature currently lacks data on the association between oral retinol, 25-hydroxyvitamin D, and tocopherol levels and the development of myopic disease in childhood. Quantitative criteria for a decrease in the levels of these vitamins, which may indicate progressive myopia and the need for additional metabolic treatment, have not been defined.

The improvement of modern methods of diagnosis and therapy refractive errors necessitates a review of approaches to the management of patients with progressive myopia. This includes the creation of an algorithm for the timely detection of vitamin deficiency, assessment of the risk of myopia occurrence and progression, as well as the formation of individualized treatment strategies. These aspects make further scientific research in the field of pathogenesis of myopic refractogenesis relevant, which should be considered as a multifactorial pathology.

In view of the above, research aimed at improving the effectiveness of myopia treatment in children by correcting retinol, 25-hydroxyvitamin D, and tocopherol deficiencies based on determining the impact of these vitamins on myopia progression is

extremely relevant. The results obtained may be important for improving the standards of treatment of patients with progressive myopia.

The study presents the results of observation of 82 children (164 eyes). The age range of the participants was from 11 to 16 years, the median age of the children was 13 years [11.0; 14.0].

The inclusion criteria for the study were:

- age from 11 to 16 years;
- clinically established diagnosis of myopia;
- informed consent of the patient's parents (representatives) to participate in the study;
- ability of the child to adequately cooperate during the examination.

Exclusion criteria were:

- congenital diseases of the organ of vision, including congenital myopia;
- neoplasms of the organ of vision and its appendages;
- glaucoma;
- cataracts;
- eye injuries;
- pathology of the oculomotor apparatus;
- acute and chronic inflammatory diseases of the organ of vision and its appendages;
- lack of ability of the patient or his parents (representatives) to adequately cooperate during the study.

All children underwent a standard ophthalmological examination. One part of our work was conducted retrospectively and consisted of analyzing data from outpatient charts of 30 patients (60 eyes) who were examined at the medical center of LLC "VISUS". The prospective part of the study was conducted in 52 patients (104 eyes).

Biochemical study of the content of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in the oral fluid of 52 children, of whom 34 children had acquired myopia and 18 children without ophthalmological pathology.

During the study, patients were divided into groups.

Scientific novelty of the results obtained. Scientific ideas regarding the state of the visual analyzer in children with myopia have been supplemented, which consist in a 1.5-fold decrease in the reserve of relative accommodation and an increase in the axial length of the eye by 1.72 mm compared to children without ophthalmological pathology.

Scientific knowledge regarding changes in vitamin status that occur in children against the background of the myopic process has been clarified and consist in a decrease in the levels of retinol by an average of 2.3 times ($p < 0.05$), 25-hydroxyvitamin D by an average of 2.4 times ($p < 0.05$) and tocopherol by an average of 3 times ($p < 0.05$) compared to children without ophthalmological pathology.

It was determined that the risk factors for the progression of myopic process in childhood are a decrease in the level of retinol and 25-hydroxyvitamin D by an average of 1.2 times ($p < 0.05$), tocopherol by an average of 1.3 times ($p < 0.05$) compared to children with stable myopia.

For the first time, scientific data were obtained that determining the amount of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in the oral fluid of children are additional biochemical markers of the risk of myopia progression, with the level of retinol ≤ 99.602 ng/ml ($p < 0.05$), 25-hydroxyvitamin D ≤ 20.154 ng/ml ($p < 0.05$), tocopherol ≤ 5.129 μ g/ml ($p < 0.05$). The relationship between the progressive course of myopia and the indicated vitamins is: with the amount of retinol ($r = 0.47$, $p < 0.05$); 25-hydroxyvitamin D ($r = 0.69$, $p < 0.05$), tocopherol ($r = 0.47$, $p < 0.05$).

Practical significance of the results obtained. An algorithm for prescribing vitamin therapy has been developed, aimed at increasing the effectiveness of diagnosis and treatment of progressive myopia in children, which is based on determining the levels of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in oral fluid. The need to include drugs for the correction of metabolic disorders in the form of vitamin deficiency in the complex treatment of progressive myopia has been proven, which allows reducing the number of cases of progressive myopia by 1.7 times in 72% of patients compared to the control group ($p < 0.05$).

Additional biochemical markers of myopia progression presented in the dissertation can be used by ophthalmologists to predict the course of the myopic process.

Theoretical significance of the results obtained. The obtained results of the dissertation work on changes in the concentrations of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in progressive myopia are recommended for implementation in the scientific and educational process of medical institutions of higher education in order to increase the efficiency of the educational process. The results of the study are implemented in the practical activities of the Ophthalmology Department of the City Hospital No. 4, Zaporizhia, LLC "VISUS".

The theoretical provisions of the dissertation are implemented in the educational process and scientific work of the Department of Ophthalmology of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, the Department of Ophthalmology of the Dnipropetrovsk Medical University and the Department of Otorhinolaryngology with Ophthalmology of the Poltava State Medical University when teaching lecture material and conducting practical classes for students and interns.

Publications of research results. The main aspects of the dissertation are set out in 13 publications, including 4 articles in scientific professional publications of Ukraine in accordance with the "List of scientific professional publications of Ukraine in which the results of dissertations for the award of the scientific degrees of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy may be published", as of December 23, 2025, of which 2 articles in publications included in the SCOPUS scientometric database, 9 abstracts in collections of scientific papers, materials and abstracts of conferences.

Keywords: *myopia, progression, visual functions, refraction, accommodation, axial length of the eyeball, oral fluid, optical biometry, vitamin D, retinol, tocopherol, metabolic disorders, risk factors, diagnostics, treatment.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Tsybulska T. E., Titkova O. U., Kostrovska K. O. Changes in the level of 25-hydroxyvitamin D in oral fluid in children with progressive myopia. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. N 4. С. 19–25. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.03> (Дисертант провела відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, забір ротової рідини, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення та написання статті, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи, Костровська К.О. – оформлення статті).
2. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Зміни рівня ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією. *Архів офтальмології України*. 2024. Т. 12, N 1. С. 57–61. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.353> (Дисертант проводила відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, забір ротової рідини, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення та написання статті, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).
3. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Сучасні оптичні методи контролю прогресуючої міопії у дітей. *Офтальмологічний журнал*. 2025. N 1. С. 54–59. DOI: <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202515459> (Дисертант провела огляд та аналіз літературних джерел, оформлення та написання статті, Цибульська Т.Є. – концепція, дизайн, редагування та остаточне затвердження статті).
4. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Доцільність використання вітамінної терапії у дітей з прогресуючою міопією. *Архів офтальмології України*. 2025. Т. 13, N 1. С. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.13.1.2025.403> (Дисертант проводила відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, забір ротової рідини, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення та написання статті, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Тіткова О. Ю. Оцінка стабільності слізної плівки у дітей з різними типами контактних лінз. *Тези за матеріалами 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023»* (25-26 травня 2023 р. м. Запоріжжя). С. 31 (*Дисертантом проведено аналіз наукової літератури, клінічне обстеження дітей, статистичну обробку матеріалу та підготовку тез до друку, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження*).

6. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Вміст рівня 25-гідроксिवітаміну D у ротовій рідині дітей з набутою міопією. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності»* (22-23 лютого 2024 року. Київ). С. 113–115 (*Дисертантом здійснено відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, забір ротової рідини, та статистичний аналіз результатів, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження*).

7. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Порівняльна характеристика стану слізної плівки у дітей з різними видами контактної корекції міопічної рефракції. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 23»* (10–11 листопада 2023 р., м. Київ). С. 95–97 (*Дисертантом здійснено відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, забір ротової рідини, та статистичний аналіз результатів, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження*).

8. Тіткова О. Ю. Оцінка рівня 25-гідроксивітаміну D у ротовій рідині дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами 84-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024»* (23–24 травня 2024 р., м. Запоріжжя). С. 87–88 (*Дисертантом проведено відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, забір ротової рідини, здійснено статистичний аналіз результатів, написання тез*).

9. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Клініко-діагностичне значення змін рівня 25-гідроксивітаміну D та ретинолу у дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції «Філатовські читання – 2024»* (16–18 травня 2024 р., м. Одеса). С. 262–264 (*Дисертант провела відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, забір ротової рідини, та статистичний аналіз результатів, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, редагування тез*).

10. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю., Завгородня Т. С. Ефективність різних засобів оптичної корекції в контролі міопії у дітей. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції «Practical ophthalmology. Medical and environmental problems of our days»* (22–23 лютого 2024 р., м. Київ). С. 149–151 (*Дисертант провела відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, статистичний аналіз результатів та написання тез, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження тез*).

11. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Вітамінна терапія в лікуванні дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції «Філатовські читання – 2025»* (15–16 травня 2025 р., м. Одеса). С. 181–183 (*Дисертантом проведено відбір пацієнтів, динамічне клінічне спостереження за дітьми, оцінку ефективності вітамінної терапії та узагальнення результатів лікування, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне редагування та затвердження тез*).

12. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Ефективність вітамінної терапії у лікуванні дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами 85-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2025»* (15–16 травня 2025 р., м. Запоріжжя). С. 132–133 (*Дисертант провела відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження до та після лікування, оцінку ефективності вітамінної терапії та узагальнення результатів лікування, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження та затвердження тез*).

13. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Дослідження рівня ретинолу та токоферолу у дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 24»* (1–2 листопада 2024 р., м. Київ). С. 110–112 (*Дисертант здійснила відбір пацієнтів, забір ротової рідини, аналіз та узагальнення отриманих даних, встановлення їх зв'язку з клінічним перебігом міопії, написання тез, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження та затвердження тез*).

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	22
Розділ 1 Сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику прогресуючої міопії у дітей (Огляд літератури).....	33
1.1 Міопія як актуальна проблема сучасної офтальмології.....	33
1.2 Сучасні концепції етіології та патогенезу міопії.....	36
1.3 Вітамінний статус, метаболічні порушення та їх значення у формуванні міопічного рефрактогенезу	46
1.4 Сучасні підходи до оптичної корекції та лікування прогресуючої міопії.....	58
Розділ 2 Матеріали та методи досліджень.....	70
2.1 Клінічна характеристика обстежених дітей та дизайн дослідження	70
2.2 Методи офтальмологічних досліджень	73
2.3 Методи біохімічних досліджень.....	75
2.4 Методи статистичних досліджень.....	77
Розділ 3 Стан зорового аналізатора та вітамінного статусу у дітей з міопією	79
3.1. Біометричні та функціональні особливості зорового аналізатора у дітей з міопією	79
3.2. Результати ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині дітей.....	83
3.3. Взаємозв'язок між рівнем вітамінів у ротовій рідині та перебігом міопічного процесу	96
Розділ 4 Корекція дефіциту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу в лікуванні прогресуючої міопії у дітей.....	103
4.1. Динаміка функціональних, біометричних, біохімічних показників у дітей з міопією при додатковому призначенні загальної вітамінної терапії.....	104
4.2. Клінічна оцінка розробленої тактики лікування дітей з прогресуючою міопією	108
Розділ 5 Аналіз та обговорення результатів.....	114

Висновки	132
Практичні рекомендації.....	135
Список використаних джерел	136
Додаток А Акти впровадження за результатами дисертації.....	169
Додаток Б Список опублікованих автором праць за темою дисертації	174
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації.....	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГЗ	— гострота зору
Д, дптр	— діоптрія
Sph	— сфера
АД	— аксіальна довжина очного яблука
ЗВА	— запас відносної акомодациї
VDBP	— транспортний білок вітаміну Д
VDR	— рецептор вітаміну D
25(OH)D, вітамін Д	— 25-гідроксивітаміну Д
Вітамін А	— ретинол
Вітамін Е	— токоферол
ОК	— ортокератологія
ДІ	— довірчий інтервал
ME	— медіана
Q1; Q3	— перший і третій квартиль
N, n	— кількість
r	— рангова кореляція Спірмена

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

У всьомі світі міопія є значущою проблемою охорони здоров'я, яка викликає зниження гостроти зору та є фактором ризику для серйозних захворювань очей. Розповсюдженість даної аномалії рефракції зростає в усьому світі з незрозумілих причин [1]. За останнє десятиліття поширеність цієї патології зросла у 2,7 рази [2].

Згідно прогнозів, з 2000 по 2050 рік кількість випадків міопії та високої міопії значно зростатиме. Це може мати серйозні наслідки для планування медичних послуг. Розповсюдження міопії впливатиме як на лікування, так і на профілактичні заходи, які спрямовані на запобігання ускладнень, що виникають внаслідок прогресування міопії. Насамперед це включає близько 1 мільярда людей, які будуть мати високий ступінь міопії, що призводить до серйозної втрати зорових функцій. Досі зберігається невпевненість щодо причин зростання даної аномалії рефракції [3, 4].

В Україні проблема міопії - доволі серйозна та актуальна серед дітей [4]. Дана аномалія рефракції частіше торкається дітей 7-14 років. Саме в цей період відбувається активний ріст дитини та збільшення зорового навантаження поблизу, яке пов'язане з навчанням та використанням електронними гаджетами. У цьому віковому періоді міопія має тенденцію до більш швидкого прогресування, що вимагає постійного медичного контролю та вчасних заходів з корекції зору. Відсутність необхідного лікування може призвести до серйозних ускладнень у майбутньому для дитини [5, 6].

В Україні кількість випадків міопії середнього ступеню займає 8,9 % - 30,8 % у школярів, а міопія слабкого та середнього ступеню - 30–68 % випадків у студентів старших курсів вищих навчальних закладів за даними літератури [7].

Втрата зору у дитячому віці має серйозний вплив на якість життя дитини та обмежує її перспективи у навчанні, соціалізації та майбутньої професії [4, 5]. Дане питання вимагає серйозної уваги зі сторони системи охорони здоров'я та спільноти

в цілому, у зв'язку з тим, що раннє виявлення та належне лікування можуть істотно знизити ризик інвалідності. Для вдосконалення вирішення даної проблеми необхідна система заходів, які включатимуть впровадження програм профілактики, планове обстеження зору дітей та отримання доступу до сучасних методів лікування. Важливе значення задля вчасного виявлення та попередження міопії у дітей має підвищення обізнаності суспільства щодо цієї проблеми [4, 6].

Особливий інтерес викликає прогресуюча міопія. Вчені постійно вдосконалюють нові підходи профілактики, діагностики та лікування з метою зниження випадків прогресуючого перебігу [7].

Міопія - складне багатofакторне захворювання, яке виникає під дією багатьох факторів пов'язаних між собою. Важливі моделі етіології та патогенезу аргументують доречність перегляду міопії як захворювання міждисциплінарного напрямку. Останнім часом науковці активно досліджують вплив пружно-пластичних властивостей фіброзної оболонки ока на процес рефрактогенезу, а саме – на виникнення та прогресування міопічної рефракції ока. Значний інтерес надавали ролі структурних та морфологічних характеристик тканин ока на розвиток міопії. Важливою областю досліджень було одночасно й аналіз гідродинамічних процесів (циркуляція внутрішньоочної рідини) та регіонарної гемодинаміки (кровопостачання ока), які мають певний вплив на патогенезі міопії. Дані процеси у комплексі відіграють роль на зміну форми та розмірів ока, що є ґрунтовним фактором у формуванні міопії. Дослідження цих механізмів допомагає більше визначити патогенетичні фактори захворювання і можливо стане основою для впровадження нових методів діагностики, лікування та профілактики міопічного рефрактогенезу [6].

Велике значення має оцінювання початкових параметрів ока, тому що вони мають суттєвий вплив на перебіг хвороби, що є важливим при прогнозуванні розвитку міопії. Надмірну увагу мають привертати наступні показники: кератометрія - вимірювання кривизни рогівки, а також аксіальна довжина ока (АД) - відстань від передньої поверхні рогівки до сітківки. Зазначені показники

визначають структурні особливості ока, що впливатиме на швидкість прогресування міопії. До прикладу, збільшення АД найчастіше виявляє зростання загрози пришвидшеного формування міопії. Детальне вивчення перерахованих параметрів дозволяє лікарям більш точно передбачати прогресуючий перебіг міопії. Ретельне дослідження вищеперерахованих показників дає можливість лікарям точніше прогнозувати перебіг захворювання та опрацьовувати персональні плани лікування для окремої дитини [3, 8]. До того ж, обстеження у ході пандемії COVID-19 встановили, що збільшений час на використання цифрових гаджетів і зменшення часу, який пацієнти проводили на свіжому повітрі, істотно наклали своє відображення на прогресування міопії серед дітей. Дані фактори доповнюють необхідність раннього контролю параметрів ока, таких як кератометрія та АД, для впровадження індивідуальних стратегій лікування та профілактики [9].

Зокрема, треба привернути увагу на метаболічні процеси, а також на їх значення для зорового аналізатору. Науковцями досліджено, що сітківка дитячого ока завжди зазнає впливу світла, а світло, в свою чергу, спричиняє оксидативний стрес та є причиною утворення вільних радикалів у тканинах очного яблука. Встановлено, що надмірне утворення вільних радикалів має негативний вплив на клітинні мембрани та сприяють порушенню метаболічних процесів в оці, що провокує виникнення окислювально-антиоксидантного дисбалансу. При міопії у дітей нерідко відстежують метаболічні порушення, які можуть супроводжуватись існуванням хронічних вогнищ інфекції, а також системними та ендокринними захворюваннями. Зазначені фактори можуть викликати зниження антиоксидантних резервів організму, що є причиною ще більшого пошкодження тканин очного яблука. Зазнаючи вплив додаткових негативних факторів, а саме - підвищена розтяжність склери, метаболічні процеси у судинній оболонці й сітківці ока порушуються ще більше. Перераховане сприяє виникненню умов для прогресування міопії та розвитку її ускладнених форм. Одним із головних факторів у цьому процесі є окислювально-антиоксидантний дисбаланс [2, 10, 11].

Згідно даних науковців, для відновлення балансу і зменшення ризику прогресування міопії значну роль мають антиоксиданти, такі як каротиноїди, мікроелементи та вітаміни. [2, 12].

Антиоксиданти нейтралізують вільні радикали і знижують рівень оксидативного стресу. Перераховані процеси викликають уповільнення розвитку міопії. Сучасні наукові дослідження засвідчують, що каротиноїди (як приклад - лютеїн і зеаксантин), та вітаміни- ретинол, токоферол та вітамін Д мають провідну роль у захисті сітківки від оксидативного стресу. Також, було встановлено, що мікроелементи, такі як цинк і селен, можуть збільшувати антиоксидантний захист ока, покращуючи стан тканин і зменшуючи ймовірність ускладнень, пов'язаних із прогресуванням міопії [2, 10, 11, 12].

Роботи останніх років стверджують, що харчові фактори, зокрема рівень сироваткового вітаміну D, глюкози та споживання кофеїну, мають вагомий внесок на розвиток порушень рефракції, зокрема міопії. Ця знахідка наголошує на особливому значенні збалансованого харчування для підтримки та зміцнення здоров'я очей. Дослідниками зазначено, що недостатній рівень вітаміну D сприяє збільшенню ризику розвитку міопії, тому що даний вітамін має певне значення на нормалізацію росту очного яблука. Водночас, було встановлено, що підвищені рівні глюкози в крові здатні негативно впливати на структуру ока, що призводить до змін в рефракції. Сучасні наукові роботи акцентують увагу на необхідності комплексного підходу до дослідження впливу харчової поведінки для здоров'я очей, звертаючи увагу на різні біохімічні та фізіологічні аспекти [13, 14].

Сучасні наукові дослідження встановили, що для дітей з міопією характерні низькі рівні сироватки 25-гідроксивітаміну D, що засвідчує увагу на необхідності проведення популяційного дослідження його статусу серед дітей. Зв'язок між підвищеним ризиком міопії та дефіцитом вітаміну D має бути додатково досліджено, також взважаючи на перебіг часу знаходження дитини на вулиці у світлу пору доби [15].

Результати наукових досліджень зазначають, що недостатнє забезпечення організму дитини окремими вітамінами негативно відзначається на функціонуванні органів і систем, впливає на порушення метаболічних процесів та може стимулювати розвиток та ускладнення перебігу деяких захворювань. Очне яблуко не є винятком серед органів-мішеней, які чутливі до порушень обміну речовин. Метаболічні зсуви, дефіцит вітамінів, а також дисбаланс мікро- і макроелементів можуть суттєво впливати на морфофункціональний стан органу зору. Значну наукову зацікавленість становить роль таких вітамінів, як ретинол (вітамін А), 25-гідроксивітамін D та токоферол, які приймають участь у процесах росту, диференціації та підтримання структурної цілісності тканин ока дитини, а також значення їх ролі на зорові функції дитини [13, 14, 15].

Ретинол є складовою частиною клітинних мембран та відіграє істотну роль у формуванні антиоксидантного захисту організму. Токоферол виділяється значною антиоксидантною активністю та приймає участь у регуляції антигіалуронідазної й імуномодулювальної функцій. Водночас, зазначено, що даний вітамін має протективний вплив задля прогресування міопії, а його дефіцит може викликати посилення міопічних змін. До того ж, 25-гідроксивітамін D задієний до стимуляції синтезу дофаміну в сітківці, який, у свою чергу, грає важливу роль у гальмуванні аксіального подовження очного яблука [2].

У той же час, в офтальмологічних дослідженнях зустрічаються розбіжності щодо питання, чи дефіцит 25-гідроксивітаміну D є фактором прогресування міопії. Фролова Т.П. та Бездетко П.А. встановили залежність між дефіцитом 25-гідроксивітаміном D у крові дітей та збільшенням АД очного яблука. Одна з гіпотез вказує, що нижчі рівні 25-гідроксивітаміну D провокують зміни внутрішньоклітинного кальцію та погіршують скорочення та розслаблення циліарних м'язів, що викликає розвиток міопії. Інша гіпотеза говорить, що 25-гідроксивітамін D може приймати участь у ретиносклеральному сигнальному шляху. Відомо, що ретиноева кислота є фактором ретиносклерального сигналу для збільшення АД очного яблука. За підсумками роботи у всіх дітей з прогресуючою

міопією встановили дефіцит вітаміну Д у порівнянні з контрольною групою здорових дітей, де також відзначалося зниження рівня вітаміну, але показники були достовірно вищими. Доведено, що одним із факторів неконтрольованого збільшення АД ока у дитини з міопією є дефіцит вітаміну Д у сироватці крові [16].

У сфері різнобічних медичних напрямків дослідження вітамінного статусу ротової рідини починає набувати розповсюдження за рахунок доступності та неінвазивності отримання даного біологічного матеріалу, особливо в дитячому віці [17].

Зважаючи на те, що міопія є захворюванням з багатофакторною етіологією, виникає потреба в розробці нових патогенетично виправданих підходів до її профілактики, діагностики, лікування та профілактики. Саме такий підхід має ґрунтуватися на комплексній оцінці персональних особливостей функціонального стану зорового аналізатора, біометричних і морфометричних параметрів ока, а також на аналізі вітамінного статусу дитини.

Зазначені фактори визначили актуальність, наукову та практичну значущість проведеного дослідження.

Зв'язок дослідження з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідницької роботи кафедри офтальмології ЗДМФУ «Психо-емоційні, функціональні та морфологічні зміни організму при консервативному, хірургічному та лазерному лікуванні патології переднього та заднього відділів ока» (номер держреєстрації 0119U100936, термін виконання 2025-2029 р.р.), субтеми в комплексній НДР кафедр госпітальної хірургії, хірургії 1 ННПО, хірургії 2 ННПО, урології, онкології та онкохірургії, офтальмології ЗДМФУ «Розробка та удосконалення діагностики та лікування метаболічних та функціональних порушень при аномаліях рефракції та первинній глаукомі в умовах воєнного стану та післявоєнного відновлення України» (номер держреєстрації 0125U002629, термін виконання 2025-2029 р.р.). Автором дисертаційної роботи проведено комплексне обстеження включених у дослідження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування міопії у дітей шляхом корекції дефіциту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу на підставі визначення впливу даних вітамінів на прогресування міопії.

Задачі дослідження:

1. Оцінити стан зорового аналізатора у дітей з міопією порівняно із дітьми без офтальмологічної патології.
2. Вивчити зміни показників ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу в ротовій рідині у дітей з міопією та без офтальмологічної патології.
3. Визначити взаємозв'язок між показниками ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу в ротовій рідині та станом зорового аналізатору у дітей з міопією.
4. Удосконалити методику лікування прогресуючої міопії у дітей шляхом корекції дефіциту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу та оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження – міопія (МКХ-10: Н 44.2; Н 52.1)

Предмет дослідження – Гострота зору; рефракція; аксіальна довжина очного яблука; запаси відносної акомодації; рівень ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу в ротовій рідині.

Методи дослідження: стандартні офтальмологічні - візометрія, авторефрактометрія до та після циклоплегії, визначення запасу відносної акомодації, біомікроскопія, офтальмоскопія, оптична біометрія у медичному центрі ТОВ «ВІЗУС», біохімічні – імуноферментний аналіз (ретинол, 25-гідроксивітамін Д та токоферол у ротовій рідині) у клініко-діагностичній лабораторії Університетської клініки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Доповнено наукові уявлення стосовно стану зорового аналізатора у дітей з міопією, які полягають у зниженні запасу відносної акомодації в 1,5 рази та збільшенні аксіальної довжини ока на 1,72 мм у порівнянні з дітьми без офтальмологічної патології.

Уточнені наукові знання щодо змін вітамінного статусу, які відбуваються у дітей на фоні міопічного процесу та полягають у зниженні рівнів ретинолу в середньому у 2,3 рази ($p < 0,05$), 25-гідроксивітаміну Д в середньому у 2,4 рази ($p < 0,05$) та токоферолу в середньому у 3 рази ($p < 0,05$) відносно дітей без офтальмологічної патології.

Визначено, що факторами ризику прогресування міопічного процесу в дитячому віці є зниження рівня ретинолу та 25-гідроксивітаміну Д в середньому у 1,2 рази ($p < 0,05$), токоферолу в середньому у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно дітей зі стабільним перебігом міопії.

Вперше отримано наукові дані, що визначення кількості ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині дітей є додатковими біохімічними маркерами ризику прогресування міопії, при цьому рівень ретинолу складає $\leq 99,602$ нг/мл ($p < 0,05$), 25-гідроксивітаміну Д $\leq 20,154$ нг/мл ($p < 0,05$), токоферолу $\leq 5,129$ мкг/мл ($p < 0,05$). Взаємозв'язок між прогресуючим перебігом міопії та зазначеними вітамінами складає: з кількістю ретинолу ($r = 0,47$, $p < 0,05$); 25-гідроксивітаміну Д ($r = 0,69$, $p < 0,05$), токоферолу ($r = 0,47$, $p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено алгоритм призначення вітамінної терапії, спрямований на підвищення ефективності діагностики та лікування прогресуючої міопії у дітей, який базується на визначенні рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині. Доведена необхідність включення в комплекс лікування прогресуючої міопії препаратів для корекції метаболічних порушень у вигляді дефіциту вітамінів, що дозволяє зменшити в 1,7 рази кількість випадків прогресуючої міопії у 72 % пацієнтів у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність КНП «Міська лікарня №4» відділення офтальмології, м. Запоріжжя, ТОВ «ВІЗУС». Теоретичні положення дисертації впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри офтальмології Дніпропетровського медичного університету та кафедри

оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів та лікарів інтернів.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є особистою завершеною науковою працею здобувача. Вибір теми та програми дослідження виконано д. мед. н., проф. Цибульською Т.Є. Дизайн дослідження було сформовано автором за участю наукового керівника. Дисертант здійснив систематичний інформаційний пошук та аналітичний огляд наукової літератури за обраною темою.

Дисертантом самостійно проведено відбір, клінічне офтальмологічне обстеження, призначення лікування та спостереження пацієнтів. Самостійно проведено забір та центрифугування ротової рідини для подальшого її аналізу на вміст ретинолу, токоферолу та 25-гідроксивітаміну Д. Дисертант особисто вела медичну документацію та проводила статистичний аналіз отриманих показників в ході наукової роботи.

Біохімічний метод дослідження- імуноферментний аналіз ротової рідини на вміст ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу було проведено на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (завідувач кафедри - д.мед.н., професор Павлов С.В.).

Автором були узагальнені, систематизовані та піддані статистичній обробці результати дослідження. Усі розділи дисертаційної роботи написані та оформлені автором самостійно, також підготовлено до публікації наукову працю та здійснено впровадження отриманих результатів у діяльність лікувально-профілактичних установ і закладів медичної освіти України.

Спільно з науковим керівником сформульовано висновки дисертаційного дослідження та розроблено практичні рекомендації. Дисертант у своїй роботі використовував інструмент ШІ (GPT-5.2) з метою стилістичного оформлення тексту.

Основний обсяг підготовки та публікації наукових статей і тез, у яких відображено ключові результати дисертаційної роботи, належить дисертанту. Опубліковані статті та тези є авторськими, містять основні результати дисертаційної роботи.

У роботі представлено виключно результати власних наукових досліджень. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

Апробація результатів дисертації

Основні результати даного дисертаційного дослідження були представлені та обговорені на ряді науково-практичних конференцій: науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023» (м. Запоріжжя, 2023 р.); міжнародна науково-практична міждисциплінарна конференція «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності 2024.» (м. Київ, 2024 р.); науково-практична конференція офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Рефракційний пленер'23» (м. Київ, 2023 р.); 84-а Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024» (м. Запоріжжя, 2024 р.); 42-й конгрес Європейського товариства катарактальних та рефракційних хірургів (м. Барселона, 2024р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання -2024» (м. Одеса, 2024 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання -2025» (м. Одеса, 2025 р.); 85 Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2025» (м. Запоріжжя, 2025 р.), міжнародна науково-практична міждисциплінарна конференція «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності 2025 » (м. Київ, 2025 р.).

Публікації

Основні аспекти дисертації викладені у 13 публікаціях, зокрема 4 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», станом на 23 грудня 2025 року, з них 2 статті у виданнях, які входять до наукометричної бази SCOPUS, 9 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота виконана українською мовою на 178 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури (299 джерел, з них 39 кирилицею та 260 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 18 рисунками, містить 7 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ПРОГРЕСУЮЧОЇ МІОПІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Міопія як актуальна проблема сучасної офтальмології

Міопія - є найчастішою причиною порушення рефракції у дітей. Дана аномалія рефракції характеризується фокусуванням зображення перед сітківкою [3, 18]. За статистичними даними, міопія займає лідируючі позиції у нозологічній структурі очної патології, залишаючись однією з актуальних проблем офтальмології [1]. Так, останніми десятиліттями відзначається стрімке зростання поширеності міопії до масштабів епідемії, що підтверджують дані всесвітньої наукової літератури [1, 19]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2050 року прогнозується, що кількість людей, які страждатимуть на міопію, може зрости до 49,8 %. При цьому, частка людей із високим ступенем міопії, яка на сьогодні становить 2,7 %, може підвищитися до 9,8 % [3]. Аналогічно, порушення зору, пов'язані з міопічною дегенерацією жовтої плями, зростуть і досягнуть 55,7 мільйонів осіб [3]. В Україні розповсюдженість міопії слабкого та середнього ступенів серед школярів та студентів становить 30 % - 68 % [7, 20]. Водночас, у структурі інвалідності за зором у дитячому та юнацькому віці в Україні міопія займає значну частку, становлячи близько 34–38 % [20].

Висока розповсюдженість даної аномалії рефракції обумовлена не тільки генетичними факторами, але й значними змінами у щоденній поведінці пацієнтів дитячого віку. В тому числі, це виражене зростання тривалості зорового навантаження на близькій відстані, а саме - під час роботи за комп'ютерами, смартфонами та іншими цифровими пристроями, а також у комплексі зі зменшенням часу, який проводиться на відкритому повітрі, все перераховане формує сприятливі умови для прогресування міопії. Водночас, значний інтерес приділяють і ролі зовнішніх факторів — інтенсивності та спектральних характеристик освітлення, гігієни зору, рівня фізичної активності та особливостей

харчової поведінки, які відіграють певну роль на темпи прогресування даного захворювання. Узагальнюючи, ефективна профілактика та управління ризиками міопії потребують комплексного, а також міждисциплінарного підходу [3, 21].

Зростання поширеності міопії, особливо серед дітей та молоді, призводить до збільшення потреби у високоспеціалізованих діагностичних і лікувально-профілактичних заходах. У зв'язку з цим актуальною є розробка та впровадження ефективних стратегій скринінгу, профілактики та контролю міопії, спрямованих на зменшення темпів її прогресування та мінімізацію потенційних ризиків для громадського здоров'я [22, 23]. Особливістю даної аномалії рефракції є її прогресуючий перебіг [7, 24]. Згідно з проведеним оглядом наукової літератури, критерії визначення прогресуючого перебігу міопії досі залишаються недостатньо конкретизованими та відзначаються значною дискутабельністю. Так, у дослідженні Verkicharla P.K. та співавторів було визначено, що середньорічне прогресування міопії в дитячій популяції становить приблизно половину діоптрії у представників європейського походження (-0,55 D), водночас, у дітей азійського походження цей показник є значно вищим і доходить в середньому до -0,82 D. Отримані результати свідчать про наявність етнічних відмінностей у швидкості міопізації [25].

Інші вчені пропонують більш чіткі критерії для встановлення прогресуючого перебігу міопії, звертаючи увагу на динаміку змін наступних показників - АД та сферичного еквівалента (sph). Зокрема, прогресування міопії визначають як щорічне збільшення sph більш ніж на 0,50 D на рік, що передбачає посилення ступеню міопії впродовж року. Окрім рефракційних змін, важливими критеріями прогресування є параметри росту очного яблука, а саме - зміни АД. Науковці зазначають, що для дітей віком до 10 років критичним вважається приріст АД, який перевищує 0,3 мм на рік, тоді як для дітей старше 11 років порогове значення дещо менше й становить понад 0,2 мм на рік [26]. Chen J. та співавтори запропонували кількісне значення збільшення АД на 0,20 мм/рік як показник, який класифікує непрогресуючий та прогресуючий перебіг міопії [27]. Також, Bullimore M. з колегами, зазначили, що максимальне збільшення АД, яке встановили при

застосуванні клінічних методів контролю міопії, становить майже 0,44 мм, що еквівалентно приблизно 1 D зміни рефракції. Ці дані відзначають інтерес до сучасних терапевтичних втручань у стримуванні осьового росту [28].

Прогресуючий перебіг міопії характеризується не лише погіршенням гостроти зору та збільшенням АД, а й супроводжується розвитком ускладнень. Вчені Малієва О.В. та Бушуєва Н.М. вивчали морфометричні зміни очного яблука при міопії та визначили, що при збільшені АД очного яблука макулярна ділянка стоншується, а об'єма фовеа зменшується [29]. Перераховані особливості міопії підвищують ризик розвитку ускладнень, таких як - відшарування сітківки, макулярні дегенерації, перипапільна атрофія нервових волокон, дистрофічні зміни в шарі пігментного епітелію сітківки та розширення судин хоріоїдеї [1, 29]. Литвинчук Л.М, зі співавторами встановили, що у молодих пацієнтів високий ступінь міопії – це найпоширеніша причина розвитку хоріоретинальної атрофії макулярної області. Прогресування атрофічних змін у задній частині ока найчастіше проявляється наступними ускладненнями - розрив мембрани Бруха, "плями Fuchs" (субретинальні крововиливи) і рост хоріоїдальних неоваскулярних мембран, які погіршують центральний зір у молодого населення [30]. Водночас, Lakawicz J.M з колегами, вивчали як АД впливає на біомеханічне середовище ока і визначили, що це АД є фактором ризику відшарування сітківки, глаукоми та аномалій диску зорового нерва [31]. Тому, особлива увага приділяється саме прогресуючій формі міопії, яка призводить не тільки до зниження гостроти зору, але й до виникнення серйозних ускладнень [1, 29].

Розповсюдження прогресуючої міопії та її ускладнення підвищують інтерес до розробки дієвих методів її контролю. Активно розробляють та досліджують оптичні методи контролю міопії, включаючи ортокератологічні лінзи (ОК), м'які контактні лінзи з периферичною дефокусною дією та спеціальні дизайни окулярних лінз, які адаптують периферичний фокус. Водночас, особливої уваги заслуговують фармакологічні та комбіновані підходи [32]. Важливо, порушення

рефракції починається в дитинстві та підлітковому віці, а вплив на її прогресування можливий лише на данному життєвому етапі [33].

Таким чином, запобігання виникненню та прогресуванню міопії представляє значний інтерес для офтальмологів та педіатрів у всьому світі.

1.2 Сучасні концепції етіології та патогенезу міопії

Незважаючи на значний прогрес у галузі офтальмології, етіологічні чинники та патогенетичні механізми формування міопічного процесу в дитячому віці дотепер залишаються не до кінця з'ясованими [19]. Етіологія міопії є невизначеною та багатофакторною [34]. Рівень захворюваності на міопію продовжує зростати з кожним роком по всьому світу з багатьох причин, більшість джерел вказує на наявний зв'язок між поширеністю міопії та змінами способу життя та стилю роботи, а також подовження часу роботи на близькій відстані, інші джерела вказують на генетичний зв'язок [35]. Дослідження, які проводили протягом останніх чотирьох десятиліть, відзначають, що розвиток міопії контролюється в комплексі екологічними та генетичними факторами [36, 37]. Генетичні та екологічні фактори засвідчують взаємодію при виникненні, розвитку патогенезу та етіології міопії [38, 39]. Літературні дані стосовно причин і механізмів розвитку міопії є дискутабельними, тому продовження досліджень у цьому напрямі є необхідними для зниження прогресування міопії, а також для удосконалення підходів до її раннього виявлення та лікування [40].

У сучасній офтальмології застосовується кілька класифікацій міопії, найбільш поширена - за ступенем рефракційного порушення: міопія слабого ступеню (до $-3,0$ D); середнього ступеню (від $-3,0$ до $-6,0$ D); високого ступеню (понад $-6,0$ D) [1, 5, 41]. Водночас, набуває поширення класифікація міопії залежно від перебігу: стабільна та прогресуюча міопія. Однак, серед літератури є неоднорідність критеріїв прогресуючого перебігу. Згідно з положеннями клінічної настанови «Порушення рефракції та акомодатії» (2015), прогресуючу міопію визначають за показниками зростання рефракційної помилки на $\geq 1,0$ діоптрії на рік і/або подовження АД на $\geq 1,0$ мм щорічно. У разі швидкого прогресування

спостерігається приріст рефракції понад 1,0 діоптрії за рік; при повільному — в межах 0,5–0,75 діоптрії на рік. Стабільний перебіг міопії вважають збільшення рефракції менше за 0,5 діоптрії протягом року [5]. У дослідженні, Verkicharla та співавт., встановлено, що прогресуючий перебіг міопії серед дітей становить приблизно –0,55 діоптрії у представників європейського населення, тоді як у дітей азійського походження спостерігалось більш інтенсивне прогресування — близько –0,82 діоптрії на рік [25]. Інші вчені стверджують, що прогресування міопії визначається як щорічне збільшення sph більше ніж 0,50 D/рік або АД більше ніж 0,3 мм (до 10 років) або 0,2 мм (старше 11 років) [26].

Досліджуючи перебіг міопічного рефрактогенезу, Chen J та співавтори дійшли висновків, що зміни АД з пороговим значенням 0,20 мм/рік можуть диференціювати непрогресуючий та прогресуючий статус і можуть бути альтернативою для оцінки прогресуючого статусу [27]. Водночас, за даними Bullimore M. та його колег, максимальне збільшення АД, виміряне для існуючих методів контролю міопії, становить 0,44 мм (що дорівнює приблизно 1 D) [28]. Згідно дослідження CLEERE, найбільше подовження АД відбувалося за 1 рік до маніфестації міопії — у цей період приріст становив у середньому 0,33 мм. Після початку міопії темпи зростання АД дещо зменшувалися й залишалися в межах 0,20–0,27 мм на рік упродовж подальшого прогресування. Додатковий аналіз встановив, що річне збільшення АД на рівні 0,22 мм може розглядатися як індикатор швидкого прогресування міопічного процесу [42, 43].

Існує декілька класифікацій міопії, одна з них – за початком формування міопії, у якій розрізняють вроджену та набуту міопію [19, 44, 45]. Також, класифікують на аксіальну міопію, при якій оптична вісь довша за заломлюючу силу рогівки та кришталіка, а також на рефракційну міопію, при якій оптична сила рогівки та/або кришталіка занадто підвищена на очах з нормальною АД [1, 46, 47]. Класифікують міопію і за клінічним перебігом та наявністю патологічних змін у структурах ока - на неускладнену та ускладнену (дегенеративну або патологічну) форми [48]. Неускладнена міопія частіше починається у дитячому або підлітковому

віці та має стабільний перебіг та іноді перевищує $-6,0$ дптр [49]. Ускладнена міопія, або патологічна міопія, проявляється збільшенням АД (зазвичай понад 26,5 мм), що провокує дистрофічні зміни заднього сегмента ока [50].

Сучасні дослідження встановили важливість генетичних чинників на розвиток та прогресування міопії, перш за все при її високому ступені. Найбільше цікавлять роботи генів, які приймають участь в експресії факторів росту, а саме - інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1), трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) та інших сигнальних молекул, які приймають участь у ремоделюванні склери та контролі проліферації клітин сітківки та склери. [36, 51]. Наразі у базі даних Mendelian Inheritance in Man визначено 26 локусів, пов'язаних із міопією. Дані локуси асоціюються з початком розвитку міопії [52]. Локус MYR16 вперше дослідили у китайських учасників Гонконгу [53]. Після цього дослідження генів серед сінгапурських китайських учасників дослідили, що два одонуклеотидні поліморфізми поруч MYR16, проявили вагомий зв'язок з високою міопією [54], цей зв'язок було виявлено і для китайської когорти в Гуанчжоу [54, 55]. Узагальнюючи, багатоцентрове спільне дослідження виявили, що локус MYR16 є сприйнятливим для міопії [56, 57]. На відміну від інших локусів, MYR20 показав сильні зв'язки з високою міопією [58, 59].

За даними літератури, генетичні мутації мають певний вплив на виникнення міопії [60, 61] та збільшення АД [62, 63, 64]. У науковій роботі 2018 року генома і генів-кандидатів було виявлено понад 600 локусів, які дотичні до рефракції та міопії [65]. Згідно з перерахованим, генетичні фактори пов'язані з розвитком міопії, однак, вплив на розвиток даної аномалії рефракції мають і чинники навколишнього середовища - активний відпочинок на свіжому повітрі. [66, 67]. Світозалежні гени можуть чинити вплив на клітинний цикл і шляхи зростання АД. Встановлено, що відсутність активності на відкритому повітрі та високий рівень освіти, які іноді можуть бути пов'язані, ймовірно, також є важливими факторами [11, 65]. Fan, Q. з співавторами та Morgan I.G. з співавторами дотримуються такої ж думки - генетична спадковість, мабуть, визначає схильність до міопії. На розвиток міопії можуть

впливати і зовнішні чинники: інтенсивне використання електронних пристроїв, тривале читання або робота за комп'ютером та недостатня активність на свіжому повітрі. Водночас, виконання робіт в умовах поганого освітлення також відіграє певну роль у розвитку міопії [19, 68].

Особливий інтерес мають зовнішні фактори розвитку міопії, а саме: спосіб життя, вітамінний баланс, вплив навколишнього середовища, екологічні чинники, тривала робота на близькій відстані та недостатня активність на свіжому повітрі, які певною мірою впливають на патофізіологію міопії [3, 69, 70]. Після багатьох проведених досліджень активність на свіжому повітрі стала одним із найпростіших і найбільш економічно ефективних методів профілактики міопії [71, 72, 73]. Доведено, що нижчий ризик розвитку міопії мають діти, які проводять більше часу на свіжому повітрі. А заняття на свіжому повітрі хоча би 2 години на день або 14 годин на тиждень ефективно застерігають і контролюють розвиток міопії [74].

Згідно наукової літератури, вплив природнього світла сприяє вивільненню дофаміну в сітківці, який сповільнює подовження очного яблука і, отже, розвиток міопії [72, 74]. Моделі на тваринах виявили, що яскравіше світло на вулиці протягом дня сприяє більшому вивільненню дофаміну в сітківці, що пригнічує аксіальний ріст очного яблука. Такий захисний ефект може включати рецептор дофаміну D2 [73, 75]. Ультрафіолетове сонячне світло може збільшувати секрецію дофаміну в сітківці, уповільнюючи аксіальний ріст. Дослідження, що оцінювали вплив сонячного світла за допомогою ультрафіолетової аутофлуоресценції кон'юнктиви (UVAF), встановили негативну кореляцію між рівнями UVAF і міопії [76, 77]. Згідно даних, рівень освітленості більше 3000 люкс захищає від міопії [78], а освітленість більше 1000 люкс знижує ризик прогресування міопії на 35 % [72]. Враховуючи, що захисний ефект на відкритому повітрі від міопії, можливо, пояснюється інтенсивністю впливу світла, проведені дослідження виявили, що у дітей взимку міопія прогресувала швидше, ніж влітку [79]. Наведені дані вказують на потенційний зв'язок між змінами умов сонячного освітлення та появою та прогресуванням міопії.

Pei-Chang Wu разом з співавторами досліджували вплив зовнішнього світла на міопічний зсув та АД у дітей. Основна група проводила на вулиці по 11 годин на тиждень. Через 1 рік група втручання показала значно менший міопічний зсув та аксіальне подовження порівняно з контрольною групою (0,35 Дптр проти 0,47 Дптр; 0,28 мм проти 0,33 мм) та на 54 % нижчий ризик швидкого прогресування міопії [72]. Встановлено, що збільшення часу, проведеного на відкритому повітрі при яскравому світлі, є ефективним захисним фактором розвитку міопії [19, 80]. Трирічне кластерне рандомізоване дослідження, проведене дослідницькою групою в Гуанчжоу, Китай, показало, що додаткові 40 хвилин на відкритому повітрі щодня знижують захворюваність на міопію як мінімум на 20 % [69, 81]. Захисний ефект впливу яскравого зовнішнього світла та його залежність від дози були підтвержені дослідженням на Тайвані та на тваринних моделях [72, 81, 82].

Поряд із цим, зорова активність на близькій відстані розглядається як важливий фактор, що сприяє виникненню набутої міопії. Одним із головних факторів, які мають вплив на виникнення та прогресування міопії є тривале зорове навантаження на близькій відстані, що асоціюється з активним використанням електронних пристроїв, читанням та навчальною діяльністю, а в умовах теперішніх часів, ще й перехід на дистанційне навчання у школах. Припускається, що механізм, за допомогою якого робота на близьку відстань впливає на збільшення АД, є результатом комбінованого впливу біомеханічних чинників (зовнішніх м'язових сил, скорочення циліарного м'язу), пов'язаних із близькими завданнями та поглядом униз [83]. Так, збільшення часу, який витрачається на роботу на близькій відстані, корелює зі збільшеними показниками міопії і можливістю її прогресування [84, 85]. У дослідженні міопії в Сідней 2008 року, виявили, що відстань читання зблизька (<30 см) та безперервне читання (>30 хв) збільшували ризик розвитку міопії у 2,5 рази (95 % ДІ = 1,74–4,0) та 1,5 рази (95 % ДІ = 1,05–2,10) відповідно [86]. Хадер та ін. також встановили, що у дітей кількість випадків міопії збільшувалась на 24 % та 16 % на кожну додаткову годину, витрачену на письмо або читання та роботу за комп'ютером після школи, відповідно [87].

Зокрема, необхідно зазначити про внутрішні механізми патогенезу, з яких вагому роль відіграють подовження АД та порушення акомодативної функції [88, 89]. Перенапруження акомодативної функції при зоровій роботі на близьких відстанях може викликати тимчасову міопізацію, яка, при відсутності адекватного відпочинку або гігієнічних умов, може перейти у стійке структурне порушення [88]. Роль акомодативного механізму в прогресуванні міопії досліджувалася багато років. Початковий стимул для акомодативної функції походить від роботи зблизька, в намаганні ока отримати чітке зображення. Вважають, що під час затримки в акомодативній відповіді, отримане розмите зображення на сітківці викликає осьове подовження та розвиток міопії [88]. Враховуючи, що існуюча міопія пов'язана з недостатньою акомодативною реакцією, і що гіперметропічна дефокусування може бути стимулятором осьового росту, виникає питання, чи є збільшення акомодативного відставання фактором ризику міопії [88, 89]. Встановлено, що порушення функції акомодативної функції призводять до недостатньої компенсації зміни фокусної відстані під час роботи на близькій відстані. Це створює умови для формування стійкого гіперметропічного дефокусу на сітківці. Гіперметропічний дефокус, як показують численні експериментальні моделі, виступає потужним тригером для активації механізмів аксіального подовження ока, що лежать в основі розвитку та прогресування міопії. Зниження ефективності акомодативної функції може не лише сприяти хронічному виникненню дефокусованого зображення на сітківці, але й стимулювати перебудову склери та позаклітинного матриксу [43]. Інші дослідження вказують на те, що зміни в акомодативній функції та функції конвергенції можуть бути передвісниками юнацької міопії [90, 91]. Всупереч цьому інше дослідження показало, що підвищене відставання акомодативної функції спостерігається у дітей після початку міопії [92].

Збільшення АД є основною морфологічною ознакою прогресуючої міопії та супроводжується ремоделюванням склери, змінами в хоріоїдеї та сітківці, що призводить до незворотних структурних змін у задньому відділі ока [88]. Аксіальна міопія найчастіше має генетичну схильність, але значну роль мають і фактори

навколишнього середовища: тривале зорове навантаження на близькій відстані та недостатнє перебування на вулиці [84]. Основною причиною аксіального подовження є дисбаланс між зоровим навантаженням, генетичною схильністю та біохімічною відповіддю склери на дефокус зображення на сітківці [43, 93]. Провідною частиною між властивостями зображень сітківки та регуляцією аксіального росту ока є нейронна частина сітківки [93]. Під час клінічного аналізу на практиці, зазначено, що аксіальне подовження пришвидшується за 2-3 роки до початку розвитку міопії [43, 94]. Фізичний процес аксіального подовження залежить і від біомеханіки склери, яка характеризується кількістю, типами складових компонентів та мікроструктурним розташуванням [94, 95]. Однак, тварини моделі припускають, що вплив сонячного світла стимулює ретинальні дофамінергічні шляхи, які потім заважають сигнальним шляхам росту ока, тим самим запобігаючи надмірному аксіальному подовженню [65].

Завдяки багатьом клінічним дослідженням провідну роль в регуляції міопічного рефрактогенезу заслуговують теорії периферичного дефокуса та дефокуса ретинального зображення [18, 95, 96]. Теорія "ретинального дефокусу" базується на механізмі, який регулює ріст очей. Згідно з цією теорією, зменшення площі розфокусування на сітківці призводить до зниження швидкості вивільнення 34 нейромодуляторів у сітківці, а також до зменшення синтезу протеоглікану. Це в свою чергу призводить до ослаблення структурної цілісності склери. Цей процес збільшує швидкість росту склери, що, призводить до збільшення АД [95, 96].

Проведені дослідження на тваринах також свідчать, що гіперметропічне розфокусування призводить до міопічної рефракції [97]. Наступні роботи довели, розфокусування має вплив на ріст очного яблука в локалізованих областях сітківки, водночас, різні області сітківки спроможні незалежно реагувати на локальні сигнали розфокусування [98, 99]. Згідно даних Smith E.L. та співавторів, гіперметропічне розфокусування на периферичній сітківці пришвидшує аксіальне зростання ока у приматів, навіть при збереженні чіткого центрального зору [100].

Оскільки фізичний процес подовження АД визначається біомеханікою склери, то в сучасному світі існує значний інтерес в розкритті механізму, за допомогою якого міопічні візуальні ознаки впливають на ремоделювання склери [101, 102]. За твердженнями вчених, міопія виникає через стоншення склери в результаті реконструкції позаклітинного матриксу і зменшення накопичення колагену (зокрема колагену типу I, COL1A1) [103].

Поява зорових стимулів, що індукують розвиток міопії, запускає каскад структурних і біохімічних змін у склері, які характеризуються швидким та вираженим ремоделюванням її позаклітинного матриксу. Склера, будучи основним фіброзним компонентом оболонки ока, відіграє ключову роль у визначенні його форми, міцності та стійкості до деформацій. Тому будь-які зміни її морфології й біомеханічних властивостей безпосередньо впливають на аксіальний ріст очного яблука. Одним із центральних аспектів такого ремоделювання є зміна рівнів сульфатованих глікозаміногліканів, що відповідають за гідратацію тканини, організацію колагенових волокон і загальні механічні характеристики склери. У дослідженнях на тваринних моделях міопії встановлено, що дефокус зображення або депривація чіткого зору призводять до зниження синтезу цих компонентів, що, у свою чергу, впливає на щільність та просторову організацію колагенових фібрил. Наслідком перерахованих змін є підвищення розтяжності склери — тобто її здатності легше піддаватися деформації під дією внутрішньоочного тиску. Підвищення розтяжності означає зменшення жорсткості тканини та ослаблення її здатності протидіяти аксіальному подовженню [104, 105, 106].

Особливий інтерес викликає трансформуючий фактор росту β (TGF- β). Центральну роль у регуляції проліферації, диференціації, ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу та репаративних процесах займає TGF- β . У процесі міопізації він виступає як один з головних медіаторів ремоделювання склери, який викликає аксіальному подовженню [106]. У ссавців знайшли три ізоформи трансформуючого фактору росту - TGF- β 1, TGF- β 2 і TGF- β 3, але основною в оці є TGF- β 2 [107]. Після одного дня індукції міопії було зафіксовано значне зниження

рівнів трансформуючого фактору росту та його ізоформ у склері ссавців. До того ж, ранні зміни рівнів експресії трансформуючого фактору росту можуть вказувати на роль цитокінів у ретиносклеральному сигналі, який контролює АД [107]. За даними літератури, концентрація ізоформи трансформуючого фактору росту TGF- β 2 в водянистій волозі позитивно корелює з АД — при міопії високого ступеню (при АД > 29 мм) рівні TGF- β 2 вищі, ніж у контрольних групах, що двказує на його потенційну роль у прогресуванні міопії [108]. У роботі Sun та співавторів виявили, що генетичні варіанти цитокіну фактора росту фібробластів 10 (FGF10) пов'язані з розвитком міопії у дітей [109].

На моделях у людей і у тварин показано, що розвиток високого ступеня міопії пов'язаний із зменшеним накопиченням колагену в склері, його розрідженням і втратою тканини. У цьому процесі взаємодіють численні білки, включаючи структурні компоненти, такі як колаген і протеоглікани, ферменти, такі як матриксні металопротеїнази, і тканинні інгібітори металопротеїназ. У приматів, ретиноева кислота може впливати на зоровий контроль росту очей після народження. Нейромедіатори сітківки здійснюють часткове регулювання подовження очей, яке спостерігається при міопії. Пігментний епітелій сітківки може передавати сигнали між сітківкою та сусідніми хоріоїдальним і склеральними шарами. Три нейромедіатори сітківки (дофамін, вазоактивний інтерстиціальний пептид і глюкагони), пов'язані з регуляцією росту очей, ймовірно, впливають на транспортування іонів і рідини пігментного епітелію. Крім того, концентрація та активність факторів росту, що впливають на судинну оболонку та склеру, може бути регульована транспортом рідини через пігментний епітелій [110].

Варто звернути увагу на дофамін, оскільки він вважається одним з головних нейромедіаторів, який відіграє провідну роль у процесі еметропізації. Синтез дофаміну відбувається інтернейронами сітківки, які є важливим хімічним медіатором зворотнього зв'язку, провокуючи локальні сигнали, які регулюють темп аксіального подовження очного яблука [111]. Роботи, присвячені дослідженню зв'язку між дофаміном та АД очного яблука розпочалось з 1989 року,

де вчені описують вивільнення дофаміну у сітківці для протидії розвитку міопії, як головну гіпотезу контролю міопії [112]. У публікації 2024 року повідомляють, що дофамінові амакринові клітини є єдиним джерелом дофаміну у сітківці та посилають «стоп-сигнал» через дифузійний парекринний механізм, впливаючи на товщину хоріоїдеї та через пігментний епітелій до складу склери. Встановлено, що агоністи дофаміну мають вплив на пригнічення міопічного подовження ока [113].

Інші вчені класифікують патогенез міопії в залежності від процесів на клітинному рівні. До них відносять окислювальний стрес і запальні процеси [114, 115]. Було визначено, що диспропорційна продукція активних форм кисню порушує дисбаланс між антиоксидантним захистом та створенням вільних радикалів, що має вплив на патогенез багатьох інших захворювань очей людини, включаючи міопію [115]. За даними дослідницької групи Salvador Mérida та співавторів, окисне ушкодження відіграє важливу роль в розвитку міопії. Вони дослідили статистично значущі відмінності, які пов'язані з перекисним окисленням ліпідів між пацієнтами з високою міопією [116]. Однак, сітківка не тільки споживає кисень, але і має виражене окислювальне середовище в організмі людини [117]. Судинна змінна погіршує подачу кисню, що призводить до тимчасової гіпоксії, оскільки васкуляризація ока забезпечує сітківку високим парціальним тиском кисню. Окислювальний стрес у сітківці може викликати каскад подій, включаючи втрату пігментного епітелію та фоторецепторів [118]. Окислювальний стрес виникає в гіпоксичних ситуаціях міопічної сітківки та має вирішальне значення для сітківки через її достатній кровоток, фотоокислювальне пошкодження [119] і високий вміст поліненасичених жирних кислот [120].

Важливо відзначити метаболічну теорію у патогенезі міопії. Автори цієї теорії викликають активну зацікавленість. Вони розглядають міопію як процес, в якому окрему роль має контроль акомодатії, що переважає над механізмами увеосклерального відтоку водянистої вологи. Водночас, завершальні стадії процесу акомодатії ускладнюють нормальний обмін речовин у тканинах середнього та заднього полюсу ока. Це викликає збільшення передньо-заднього розміру ока, а

незворотня деформація задньої частини склери провокує подальший розвиток міопії. Вагому роль у прогресуванні міопії має наявність патології сполучної тканини. Українські дослідники вивчали вплив дисбалансу мікроелементів у сечі дітей із дисплазією сполучної тканини [121]. За результатами, які представлені в дисертаційній роботі Цибульської Т., офтальмологічні та біохімічні показники можуть бути використані для ранньої діагностики розвитку міопії та синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Таке дослідження підкреслює важливість включення препаратів для корекції метаболічних порушень до комплексного лікування прогресуючої набутої міопії [122].

1.3 Вітамінний статус, метаболічні порушення та їх значення у формуванні міопічного рефрактогенезу

Для повноцінного формування зорового аналізатора важливим є забезпечення нормального вітамінного балансу в період активного росту дитини [123]. Наразі все більше науковців визнають, що міопію можна запобігти і контролювати за допомогою дієтичного управління чи додаткового прийому певних поживних речовин. Наприклад, скорочення споживання цукру може запобігти міопії, спричиненій гліколізом склери, який активується підвищеним постпрандіальним інсуліном [124]. Захисний ефект антиоксидантів вже підтверджені при багатьох очних захворюваннях, пов'язаних із високою міопією [125]. Крім того, пероральний прийом поліненасичених жирних кислот омега-3 частково пом'якшив викликане роботою поблизу зниження хоріоїдальної перфузії крові, тим самим зменшуючи міопію [126].

Поряд з іноземними колегами, питання впливу каротиноїдів, мікроелементів та вітамінів на міопічний рефрактогенез є темою наукових досліджень українських дослідників. Значний вклад у розробку питань патогенезу міопії внесли вчені на чолі з Бушуєвою Н.М. Вчені дійшли до висновків, що сітківка очей дітей постійно піддається впливу світла, яке призводить до оксидативного стресу і викликає утворення вільних радикалів в тканинах очей. Вільні радикали можуть пошкодити клітинні мембрани і порушити метаболічні процеси. У дітей з міопією часто

спостерігається порушення обміну речовин, що призводить до зниження антиоксидантних резервів організму. У випадках, коли до цього приєднуються фактори, пов'язані з підвищеною розтяжністю склери, порушення метаболічних процесів у судинній оболонці та сітківці очей може підсилюватись. Тому, дисбаланс між окиснювальними та антиоксидантними процесами сприяє розвитку міопії та її ускладнень. Нормалізація дисбалансу може бути досягнута за допомогою каротиноїдів, мікроелементів та вітамінів [2].

Наявність вітамінного дисбалансу у пацієнтів з міопією часто супроводжується зниженням антиоксидантних резервів організму. Ретинол є структурним компонентом клітинних мембран та відіграє важливу роль у забезпеченні антиоксидантного захисту організму. Токоферол має високий рівень антиоксидантної активності та впливає на антигіалуронідазну та імуномодулюючу функції. Він допомагає у запобіганні прогресуванню міопії. Недостатність токоферолу може підсилювати розвиток міопії. Крім того, 25-гідроксивітамін D стимулює продукцію дофаміну в сітківці, який запобігає осьовому зростанню очей. У дослідженні, в якому діти приймали вітамінну терапію, відзначено покращення працездатності циліарного м'яза, підвищення гостроти зору й резервів акомодатції, функціональної активності фовеа-аферентної системи й акомодативної функції зорового аналізатора при спазмі акомодатції і міопії слабкого ступеня. Також, в даному дослідженні відмічають зменшення сили оптичної корекції [2]. Нещодавні епідеміологічні дослідження показали, що вітаміни, особливо вітамін D та вітамін A, можуть впливати на міопію [13, 127, 128]. Рівень вітаміну D впливає на структури очного яблука, оскільки вітамін-D-зв'язуючий білок (VDBP) було знайдено у рогівці, сітківці, клітинах війкового тіла, меланоцитах і гангліонарних клітинах. Низький рівень Вітаміну D асоціюється із збільшенням АД, що є одним з головних факторів міопічного рефрактогенезу [129, 130].

Ретиноїди беруть участь у важливих фізіологічних процесах. Центральне місце займає синтез родопсину — світлочутливого пігменту паличкових фоторецепторів сітківки. Саме родопсин забезпечує ефективну адаптацію зорової

системи до умов слабого освітлення та є ключовим компонентом механізму темної адаптації. Дефіцит вітаміну А у дітей проявляється порушенням даних біохімічних процесів та зниженням чутливості зору в темряві (нікталопією), що є раннім клінічним маркером недостатності ретинолу. Дані порушення не обмежуються тільки функціональними змінами. Вітамін А відповідає за структурну цілісність та регенеративний потенціал епітеліальних тканин кон'юнктиви та рогівки. При його дефіциті відбувається порушення диференціювання, розвиток сухості та зроговіння епітелію, викликаючи ксерофтальмію. Отже, підтримання нормального рівня вітаміну А в дитячому віці є важливим чинником профілактики порушень зору [131]. Досліджуючи школярів, було встановлено, що у дітей з низьким рівнем вітаміну А спостерігається підвищена розповсюдженість рефракційних аномалій [132].

За метаболічну підтримку нервової тканини ока та зорового нерва відповідають вітаміни групи В. Так, вітамін В1 знижує оксидативний стрес у сітківці, сповільнює розвиток дегенеративних процесів, таких як вікова макулодистрофія, і зменшує ризик діабетичної ретинопатії й глаукоми з нормальним тиском [133]. Вітамін В2 бере участь у регенерації глутатіону (основний клітинний антиоксидант), що має захисну дію проти розвитку та прогресування вікової макулярної дегенерації та глаукоми. Також В2 приймає участь у зміцненні колагенових волокон рогівки та поліпшення механічної активності рогівки [134, 135]. Вітамін В6 включає групу з шести водорозчинних хімічних сполук, активною формою яких є піридоксальфосфат. Піридоксальфосфат є кофактором в 160 реакціях організму, включаючи глюконеогенез і глікогеноліз для біосинтезу і метаболізму амінокислот і ліпідів [135]. Крім того, вітамін В6 регулює рівень гомоцистеїну, амінокислоти, також пов'язаної з окислювальним стресом та апоптозом [136]. Вітамін В12 сприяє утворенню мієлінової оболонки аксона та аксональному транспорту, відновлюючи пошкоджену нервову тканину. Повідомляється, що вітамін В12 покращує реінервацію та реепітелізацію рогівки [137]. Важливими антиоксидантами є аскорбінова кислота (вітамін С) та токоферол

(вітамін E), які захищають фоторецептори та клітини пігментного епітелію сітківки від ушкодження вільними радикалами [138]. Особливу позицію займають літературні дані щодо впливу дефіциту ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу на виникнення та перебіг міопії [127, 139, 140]. Більше досліджень стосується зв'язку між вітаміном D та міопією. Одне з припущень полягає в тому, що активність на відкритому повітрі може пригнічувати прогресування міопії шляхом підвищення рівня вітаміну D [141]. У публікаціях останніх років особлива увага приділяється дисбалансу 25-гідроксивітаміну D при розвитку офтальмологічних захворювань, включаючи міопію [3, 140].

Вітамін D займає особливе місце серед мікронутрієнтів. Важлива характеристика вітаміну D полягає в здатності регулювати експресію генів, у тому числі тих, що відповідають за диференціацію клітин, підтримання міжклітинних взаємодій та механізми тканинного ремоделювання. Водночас, вітамін D активно залучений до регуляції функцій імунної системи. Він відіграє вирішальну роль у модулюванні вродженого і адаптивного імунітету. Важливою функцією вітаміну D є участь у запальних реакціях. Він впливає на синтез та активність прозапальних і протизапальних цитокінів, регулюючи інтенсивність і тривалість запалення. Вітамін D регулює проліферацію та диференціацію клітин, що є для нормального росту, оновлення тканин та запобігання неконтрольованому клітинному поділу. Крім того, вітамін D приймає участь у регуляції ангиогенезу — процесу утворення нових кровоносних судин. Це має особливе значення для росту, регенерації тканин та адаптації організму до змін метаболічних потреб. Узагальнюючи, вітамін D має важливе значення у збереженні здоров'я та покращенні функціонування різних систем організму [142].

Слід звернути увагу на метаболізм данного вітаміну та його роль на здоров'я та захворювання людини, які вже були вивчені дослідниками. Доведено, що вітамін D має плейотропні ефекти [143]. Він потрапляє в організм з їжею, а також може синтезуватися в шкірі під впливом УФ-випромінювання. Концентрація 25-гідроксивітаміну D в сироватці є маркером рівня вітаміну D, але може

використовуватися лише як біомаркер споживання вітаміну D у людей з низьким рівнем сонячного світла [144]. Важливий аспект - вітамін D₃, або холекальциферол, формується з 7-дегідрохолестеролу, його попередника, в епідермісі шкіри під впливом сонячного світла або походить з їжі. Цей вітамін метаболізується в печінці та нирках, перетворюючись на біологічно активні форми 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D₃) та 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)₂D₃), останній відомий як потужний стероїдний гормон кальцитріол. Зменшення тривалості перебування на сонці може призвести до дефіциту вітаміну D [145]. Вітамін D регулює збалансоване співвідношення кальцію та фосфатів, що є важливим у метаболізмі кісткової тканини. Отже, вітамін D синтезується під впливом сонячного світла, а також знаходиться у харчових продуктах. Недостатність цього вітаміну є ключовим фактором в розвитку рахіту та остеопорозу. Сучасні дослідження підтверджують важливий зв'язок між недостатністю вітаміну D та ризиком розвитку міофасціальних дисфункцій та багатьох захворювань інших органів [143, 146]. Рівень вітаміну D в організмі відображає його метаболіт – 25-гідроксивітаміну D, який транспортується пептидом, [147, 148]. Рівні біологічно активного вітаміну D в організмі контролюються за допомогою ферментів 25-гідроксилази, 1 α -гідроксилази та 24-гідроксилази [149]. Слід наголосити, що ферменти 25-гідроксилаза, 1 α -гідроксилаза та дезактивуючий фермент 24-гідроксилаза мають виражену локалізацію в комплементарних областях циліарного тіла, ретинового пігментного епітелію, нейронної сітківки, епітелію та ендотелію рогівки та фібробластів склери. Це означає, що в оці вітамін D місцево виробляється, активується та регулюється. Крім того, виявлено, що кальційзв'язуючий білок кальбіндин, який залежить від вітаміну D та відіграє роль у метаболізмі вітаміну D, експресується в сітківці людини. Деякі з когортних досліджень повідомляли про кореляцію між активністю метаболічних ферментів та виникненням захворювань очей [150, 151].

Дискусії щодо можливого впливу дефіциту вітаміну D на здоров'я людини набирають обертів. Це відбувається в наш час на фоні зменшення проведеного часу

на свіжому повітрі, перехід на діджиталізацію дитини та збільшення кількості наукових досліджень у світі. Особливий інтерес викликають публікації новітніх оглядових статей, які присвячені вивченню зв'язку між вітаміном Д і очними захворюваннями [152, 153]. З фізіологічної точки зору очікується, що більше 80 % потреби у вітаміні Д люди виробляють за допомогою ультрафіолетових сонячних променів, а надходження з їжею є мінімальним. За останні роки відбулися значні зміни в поведінці; більше людей працюють у закритих приміщеннях і уникають сонця. Дефіцит вітаміну Д збільшує глобальний тягар гострих і хронічних захворювань і витрати на охорону здоров'я [154, 155]. Особливу зацікавленість викликає можливий обернений зв'язок між рівнем 25-гідроксивітаміну Д в сироватці крові та перебігом міопії. У наукових роботах знижені концентрації вітаміну Д в крові пов'язані із збільшеним ризиком розвитку міопії [130, 153, 154]. У дослідженні 2024 року Wolf A. T. та співавторів рівень вітаміну у пацієнтів з міопією мав нижчі концентрації, на відміну від пацієнтів з еметропією. Дослідження вказує, що більш високі рівні вітаміну Д вказують на менший ризик розвитку міопії [156].

Інша гіпотеза заснована на впливі рецептора вітаміну Д -VDR з розвитком міопії. Результати геному вказують на можливий вплив вітаміну Д та його рецептора на зорову систему [157, 158]. Вчені виявили, що метаболіт вітаміну Д - (1,25-(OH)₂-D₃) може проникати крізь клітинні мембрани у формі вільних молекул або у вигляді комплексів. Далі метаболіт взаємодіє з рецептором вітаміну D, утворюючи гетеродимер [159]. Цей гетеродимер взаємодіє з позитивними та негативними елементами відгуку на вітамін D в цільових генах, що впливає на транскрипцію генів. Отже, наявність рецептора вітаміна D свідчить про локальну активність вітаміну D [152]. VDBP представляє собою багатофункціональний сироватковий глікопротеїн, функції якого ще потребують пояснень. VDBP здійснює транспортування вітаміну Д та його метаболітів у кровообіг, а також очищення актину та зв'язування жирних кислот [160]. За даними роботи Martens P. та співавторів, окрім транспорту вітаміну D, цей білок також виконує роль

модулятора запальних і імунних реакцій та регулятора розвитку кісток [161]. У центрі уваги постає робота дослідників на чолі з Bertrand E., де наголошують, що VDBP відіграє свою функцію в плазмі, включаючи транспортування метаболітів вітаміну D, регулювання росту кісток, зв'язування жирних кислот, секвестрацію актину та інші ролі, пов'язані з модуляцією імунної та запальної відповідей. Однак його потенційна роль в тканинах очей залишається невизначеною [162]. Водночас, рецептор вітаміну D виявлено в різних частинах ока, таких як епітелій та ендотелій рогівки, кришталик, циліарне тіло, гангліозні клітини сітківки, внутрішній ядерний шар, фоторецептори та пігментний епітелій сітківки [163].

Дані досліджень вказують на те, що відведений час на вулиці має захисний вплив на зниження ризику розвитку міопії. Однак основний механізм цього ефекту залишається дискусійним. Зважаючи на те, що сонячне світло є основним джерелом вітаміну D, є припущення, що зв'язок між вітаміном D та міопією може бути опосередкований. Можливо, механізм впливу вітаміну D через час, проведений на вулиці, може пояснити захисний ефект щодо розвитку міопії [69].

Зв'язки між факторами навколишнього середовища, такими як тривалість перебування на відкритому повітрі та рівень освіти, були вже визначені. Наукові дослідження вказують на взаємозв'язок між концентрацією 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові та міопією серед підлітків. Однак невідомо, цей зв'язок відображає вплив тривалості перебування на відкритому повітрі або роль вітаміну D у патофізіології. Сироватка 25(OH)D може бути отримана з різних джерел, таких як холекальциферол (вітамін D3), який утворюється в шкірі під впливом сонячних променів, або ергокальциферол (вітамін D2), який є результатом споживання продуктів із дріжджами та грибами. Холекальциферол та ергокальциферол гідроксильються в печінці до 25(OH)D. Активний метаболіт вітаміну D - 1,25(OH)₂D формується після трансформації в нирках та розподіляється в організмі. Сонячне світло вважається основним показником рівня 25(OH)D для тих, хто не вживає харчові добавки.

Основною функцією 1,25(OH)₂D є регуляція обміну кальцію та фосфату в кістковій тканині та плазмі. Він також приймає участь в метаболізмі інсуліну, імунних реакціях, транскрипції та метилюванні ДНК при захворюваннях нейронів. Наразі невизначено, чи має 1,25(OH)₂D прямий вплив на ріст очей в довжину. Дослідження J. Willem L. Tideman та його колег, вивчали зв'язок між рівнями 25(OH)D, тривалістю перебування на свіжому повітрі та генотипами, пов'язаними з вітаміном D, з ризиком міопії у дітей віком 6 років. У рамках цієї роботи у дітей виявлено значущий зв'язок між рівнями 25(OH)D у сироватці крові, АД та виникненням міопії. Діти зі зниженими рівнями 25(OH)D у крові мали більшу АД, а діти з вищими рівнями 25(OH)D проявляли менший ризик розвитку міопії. Такий зв'язок був статистично значущим і після коригування на зовнішні впливи. Це свідчить про те, що ці два пов'язані фактори можуть взаємодіяти між собою та окремо впливати на розвиток міопії. Генетичні варіанти в генах, пов'язаних з вітаміном D, не виявили статистично значущого зв'язку [130, 164]. Згідно робіт, рівень 25(OH)D в сироватці крові виявляє зворотній зв'язок із міопією. Це вказує на його потенційний захисний вплив щодо цього виду аномалії рефракції [13, 165, 166]. Встановлено, що рефракція та розвиток міопії можуть бути пов'язані з харчовими факторами, такими як рівень сироваткового вітаміну D, рівень глюкози та споживання кофеїну [13]. Результати дослідження вказують на кореляцію між рівнями 25(OH)D та часу, проведеного на вулиці. Проте немає достатніх доказів, що підтверджують незалежний зв'язок рівнів вітаміну D в сироватці крові із розвитком міопії [167, 168]. З іншого боку, австралійське дослідження вказує, що у молодих осіб міопія має найвиразніший зв'язок із недавніми концентраціями 25(OH)D, які є індикатором часу, проведеного на вулиці [153]. Такі результати свідчать про необхідність подальших досліджень для розкриття складнощів зазначеного зв'язку між вітаміном D та міопією.

Ендокринологічне товариство визначає дефіцит 25-гідроксивітаміну D як рівень 25(OH)D менше 20 нг/мл (50 нмоль/л), а недостатність — від 21 до 29 нг/мл (52–72 нмоль/л). Інститут медицини, стверджує, що відсутня додаткова користь від

рівня 25(OH)D у сироватці вище 20 нг/мл (50 нмоль/л) і визначає дефіцит як рівень менше 12 нг/мл (30 нмоль/л), а недостатність - від 12 до 20 нг/мл (30–50 нмоль/л). Інтоксикація вітаміном D спостерігається при концентраціях вище 150 нг/мл (374 нмоль/л). Ендокринологічне товариство рекомендує дозу 600–2000 МЕ на день [161].

У роботі Veleva N., Dimtrova G., Oscar A виявлено, що у дітей, які страждають від міопії, спостерігаються низькі рівні сироваткового 25-гідроксिवітаміну D. Це свідчить про необхідність проведення популяційного дослідження, щоб визначити статус цього вітаміну серед дітей. Кореляція між підвищеним ризиком міопії та дефіцитом вітаміну D вимагає додаткового дослідження, враховуючи також тривалість часу, проведеного на вулиці під сонцем [15]. Так, Lingham G. із співавторами вказують на зв'язок між часом проведеним на відкритому повітрі, біомаркером якого виступає концентрація 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові дітей та підлітків та міопічним рефрактогенезом [153]. Поряд з цим дослідженням існують дані наведені Tideman JW з співавторами: вивчаючи зв'язок між зростанням АД та рівнем 25-гідроксивітаміну D у дітей 6 років з міопією вони стверджують, що хоча зниження концентрації 25-гідроксивітаміну D пов'язане з більшою АД та високим ризиком розвитку міопії, але не залежить від впливу оточуючого середовища [130]. Аналіз Jung VJ. та Jee D. серед дорослого населення старше 20 років з міопією також вказує на зворотній зв'язок між рівнем 25-гідроксивітаміном D у сироватці крові та міопічним процесом, відношення шансів розвитку міопії складає 0,75 [154].

Вчені підтверджують ідею про наявність ретиносклерального каскаду від сітківки до склери [169]. Однак, конкретності цього сигнального каскаду залишаються невизначеними. Ретиноєва кислота може виступати як ключовий сигнал трансхоріоїдального переказу в ретиносклеральному каскаді. Концентрації та синтез транс-ретиноєвої кислоти в тканинах сітківки та судинної оболонки ока, як виявлено, корелюють зі ступенем заломлення та напрямком розфокусування, що залежить від типу тканини та її характеристик [101, 102].

Зв'язок між прийомом добавок вітаміну А та міопією є предметом дискусій із суперечливими висновками [170]. У дослідженнях морських свинок у моделях деприваційної міопії та міопії, викликаній лінзою, ретиноева кислота збільшується в сітківці [171] і зменшується після позитивного дефокусування [93]. У людей виявили одонуклеотидні поліморфізми в генах, пов'язаних з сигналізацією ретиноевої кислоти і пов'язаних з рецептором ретиноевої кислоти. Перераховане може сприяти міопії через ретиноеву кислоту [172]. Однак, дані дослідження Raine Study Gen2 показали, що зв'язок між споживанням вітаміну А у підлітковому віці та ризиком міопії у дорослому віці не був значущим [127], що викликає сумніви щодо ефективності вітаміну А у профілактиці та контролі міопії. Водночас, існує мало досліджень про вплив добавок вітаміну А на міопію. В деяких країнах дефіцит ретинолу є основною причиною сліпоти серед дітей. В таких регіонах впроваджують широкомасштабні програми з використанням цього вітаміну [127, 173, 174]. Літературні дані свідчать, що ретинол має суттєве значення для збереження здоров'я очей [173]. Для дітей віком 11–16 років нормальна концентрація ретинолу в сироватці крові складає приблизно 128–700 нг/мл. При значеннях ретинолу <100 нг/мл говорять про його дефіцит [174]. За даними досліджень 2024 року відмічено негативну кореляцію між рівнем ретинолу та АД [175]. Зв'язок між міопією і низьким рівнем ретинолу свідчить про можливий поріг, при якому недостатнє споживання цього вітаміну збільшує ризик розвитку даної аномалії рефракції [127].

Вплив на міопічний рефрактогенез також має токоферол (вітамін Е). Ретинол та α -токоферол відіграють взаємодоповнюючі ролі. Вони працюють синергічно, посилюючи антиоксидантний захист очей за допомогою нейтралізації вільних радикалів, захисту ліпідів клітинної мембрани та взаємодії з іншими антиоксидантами. Ретинол може запобігти або уповільнити розвиток міопії за допомогою регенерації родопсину, захисту сітківки та регуляції росту клітин. Він відіграє вирішальну роль в експресії генів, пов'язаних з розвитком очей через свою активну форму - ретиноеву кислоту [176, 177, 178]. Вітамін Е підтримує

мікроциркуляцію в оці, захищаючи фоторецепторні клітини сітківки та регулюючи апоптоз, що може допомогти у запобіганні та уповільненні прогресування міопії [177, 179]. Вітамін Е може мати захисний ефект проти глаукоми та катаракти у людей середнього та похилого віку [179, 180], а міопія, в свою чергу, пов'язана з розвитком глаукоми та катаракти [181, 182]. Вітамін Е - це неферментативний антиоксидант, який відіграє важливу роль в окисно-відновних процесах організму [183, 184]. Коли аномалії в утворенні активних форм кисню призводять до дисбалансу окисно-відновних реакцій, вітамін Е може модулювати відповідні сигнальні шляхи [185, 186, 187].

Вчені стверджують, що основним фактором у розвитку міопії є зміни в біохімічній та біомеханічній структурі склери. Один з факторів збільшення АД полягає у зменшенні синтезу колагену і підвищенні його розпаду. Зазначені процеси стоншують стінку склери та ослаблюють її механічні властивості. Інший внутрішній фактор патогенезу - окислювальний стрес. Дослідження на тваринних моделях показали, оксидативний стрес викликає дегенерацію фоторецепторів та інших клітин сітківки. У складі ферментативних антиоксидантів є мідь, цинк і марганець, а до неферментативних антиоксидантів належать α -токоферол (вітамін Е), аскорбінова кислота (вітамін С), глутатіон (GSH) і β -каротин. Недостатня кількість цих речовин негативно впливає на функцію очей і підсилює окислювальний стрес [10]. За даними літератури, нормальний рівень токоферолу в крові у дітей 11–16 років становить приблизно 5,0–13,6 мкг/мл. Значення <3,0 мкг/мл свідчать про дефіцит, що може асоціюватися з оксидативним стресом, порушенням клітинних мембран і нейрологічними змінами [188, 189]. В своїх роботах Politzer M. та Grosse-Ruyken FJ описують позитивний вплив токоферолу на прогресуючий перебіг міопії [190, 191]. Вплив токоферолу на міопічний рефрактогенез неоднозначний. Так, у вибірці дорослих у Сполучених Штатах вітамін Е не був пов'язаний із збільшенням ризику міопії [192]. Однак, схоже дослідження з Університету Пенсільванії вивчало поширеність міопії у немовлят, яке виявило, що поширеність міопії у групі, яка отримувала вітамін Е, склала 18,7

% порівняно з 20,4 % у групі плацебо [193]. Іншими вченими відмічено негативну кореляцію між рівнем токоферолу та АД [175]. Досліджуючи пацієнтів з міопією виявлено знижену концентрацію ретинолу і α -токоферолу у пацієнтів з міопією та АД більше 26 мм. У дітей з міопією спостерігалися негативні кореляції між АД та рівнями ретинолу та α -токоферолу. Ретиноева кислота виступає як хімічний сигнал, що регулює ріст очей. Однією з можливих причин, яку запропонували дослідники, є те, що дефіцит вітаміну А або проблеми з транскрипцією генів, що відповідають за метаболізм ретиноевої кислоти, можуть призвести до недостатнього утворення цієї кислоти, що спричиняє збільшення АД [175].

Найширше коло питань щодо оцінки рівню вітамінів в організмі при міопії базується на публікаціях, пов'язаних з дослідженнями сироватки крові [3, 139, 140]. Окрім сироватки крові, будь-який біологічний субстрат та рідина можуть використовуватись для дослідження метаболізму, в тому числі і вітамінів. Одним з них є ротова рідина. Склад ротової рідини містить білки, ліпіди, вуглеводи, імунні фактори, вітаміни та інші складові [194]. Ще з початку 1900-х років слина зарекомендувала себе як неінвазивне середовище для вимірювання гормонів, фармацевтичних препаратів та антитіл [195]. Дослідження вітамінного статусу у ротовій рідині, особливо в дитячому віці, стає більш розповсюдженим. Це виникає через неінвазивність та доступність отримання біологічного матеріалу [17]. В джерелах не знайдено публікацій щодо вмісту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією, його впливу на перебіг міопічного рефрактогенезу. Це і стало обґрунтуванням для даного наукового дослідження. Водночас, існують дослідження, які вказують, що рівні ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у сироватці крові корелюють з даними показниками у ротовій рідині [196, 197, 198]. У 2020 році вивчали рівні 25(OH)D та 1,25(OH)D у слині та сироватці крові. Вчені встановили, що 25(OH)D у слині є альтернативою дослідження для виявлення 25(OH)D у крові. Дане дослідження виявило 25(OH)D 78,6 % у слині та 76,8 % у крові. Аналіз показав помірну кореляцію між рівнями 25(OH)D у слині та сироватці крові 25(OH)D ($p = 0,424$)

[196]. Bahramian A. та співавтори також відмітили значну позитивну кореляцію між рівнем вітаміну D у сироватці крові та у слині пацієнтів [197]. У 2005 році опубліковано дослідження рівнів вітамінів А, Е та С у сироватці крові та у слині пацієнтів. Було встановлено сильну кореляцію між рівнями вітамінів А, Е та С у сироватці крові та слині ($r > \text{або} = 0,90, p < 0,0001$) [198].

Згідно з науковими дослідженнями, такі вітаміни як ретинол, 25-гідроксивітамін Д та токоферол мають суттєвий вплив на розвиток міопічного рефрактогенезу. У дітей з міопією фіксують зниження рівнів даних вітамінів у крові. Встановлено, що рівні цих вітамінів у крові мають кореляцію з їх концентрацією в ротовій рідині, що й стало підставою для проведення дослідження вітамінів саме в цій біологічній рідині. Наявність зв'язків між рівнями ретинолу, токоферолу, 25-гідроксивітаміну D та прогресуванням міопії, а також відсутність досліджень, що стосуються зв'язку між концентраціями цих вітамінів у ротовій рідині та розвитком міопії, підкреслює актуальність запропонованого дослідження.

1.4 Сучасні підходи до оптичної корекції та лікування прогресуючої міопії

Недостатня корекція зору за допомогою оптичних засобів може сприяти розвитку міопії та її прогресуванню. Вчені довели, що діти з міопічною sph, які мають повну оптичну корекцію менш схильні до прогресування міопії, порівняно з тими, хто отримують лише часткову. Тому, питання повної корекції міопії є актуальним у всьому світі [199, 200]. Sun Y. Y. зі співавторами порівняли дві групи дітей: одна група взагалі не користувалася корекцією зору, а інша мала повну оптичну корекцію. Результати показали, що у дітей без корекції міопія прогресувала значно більше, ніж у дітей з повною корекцією [201]. Водночас, Chung K. разом зі співавторами дослідили дві групи дітей з міопією: перша- з повною оптичну корекцію монофокальними окулярами, друга- з недокорекцією. Результати протягом 2-х років показали, при недокорекції міопія прогресувала у 1,3 раза швидше, ніж у дітей з повною корекцією [202]. Забезпечення повної оптичної корекції є важливою частиною лікування [199, 203].

Сучасна офтальмологія пропонує кілька методів корекції міопії. Найпоширенішими є окуляри, контактні лінзи та рефракційна хірургія. Кожен з цих методів має переваги й обмеження. Окуляри є розповсюдженим способом корекції для дітей. Контактні лінзи забезпечують кращу якість зору та свободу рухів, однак потребують ретельного догляду. Хірургічні методи корекції, такі як лазерна корекція зору, радикально вирішують проблему і рекомендуються для дорослих. Однак вибір методу корекції залежить від багатьох факторів- вік пацієнта, ступінь міопії та індивідуальні особливості його зору [23, 28]. Окуляри широко застосовується завдяки простоті, доступності та зручності для дітей та батьків [204]. Але ефективність окулярів у сповільненні прогресування міопії сумнівна. Недостатня акомодация у дітей призводить до ситуації, коли зображення не фокусується на сітківці. Це відбувається через те, що монофокальні окуляри не забезпечують повної підтримки зорового фокусу на близькій відстані, що ускладнює правильне фокусування. Це може сприяти погіршенню акомодацийних функцій і, як наслідок, розвитку або прогресуванню міопії. Покращення акомодацийних можливостей може зменшити дефокусування на сітківці міопічного ока, це допомагає сповільнити збільшення АД. Одним із запропонованих рішень є використання окулярів з прогресивними лінзами. Такі лінзи мають спеціальну багатофокусну конструкцію, яка дозволяє одночасно коригувати зір на різних відстанях та зменшує навантаження на акомодацию. Використання прогресивних лінз може ефективно зменшити дефокусування на сітківці і уповільнити прогресування міопії у дітей [205]. Виявлено, що прогресування міопії у групі з прогресивними окулярами було на 0,20 D менше, ніж у групі з монофокальними окулярами через 1 рік. Однак протягом другого і третього років спостережень швидкість прогресування міопії у обох групах була подібною. У другій фазі дослідження вивчали пацієнтів з міопією та близькою езофорією. Протягом трьох років було зафіксовано зменшення прогресування міопії у цієї групи. Проте, в кінці спостереження швидкість прогресування у пацієнтів із езофорією була лише на 0,28 D меншою порівняно з контрольною групою [206, 207].

З метою уповільнення прогресування міопії частіше використовуються окуляри з дефокусним компонентом [38]. На сьогодні багато клініцистів вважають, що периферичний дефокус міопічного типу позитивного впливає на зростання АД, а гіперметропічний дефокус може посилювати прогресування міопії [202, 208]. Серед оптичних лінз прогресивного дизайну виділяють лінзу MyCon (Rodenstock). Центральна зона лінзи має асиметричні назальні (+2,00D) та скроневі (+2,50D) прогресії, що відображають більш гіперметропічне носове півполе. Світло розсіюється та потрапляє на периферію перед сітківкою, що сповільнює ріст АД [209, 210]. Ці лінзи продемонстрували ефективність у зменшенні прогресування міопії до 40 % випадків та зменшенні АД до 56 % випадків після двох років носіння та до 35 % після 4–5 років [210]. Схожі результати отримали Radhakrishnan H., Atchison D. A. зі співавторами. Вони підтвердили ефективність прогресивних лінз у зменшенні гіперметропічного дефокусу та уповільненні прогресування міопії [211, 212].

Увагу привертають лінзи для окулярів ClearFocus. Механізм лінз передбачає чергування зон дефокусу та корекції у вигляді кілець на передній поверхні, які розширюються до периферії. Ця технологія отримала назву С.А.Р.Е. (технологія кільцевих заломлюючих елементів). Лінза мінімізує гіперметропічний дефокус на периферії, завдяки чому рефракційна корекція та цільовий міопічний дефокус зберігаються незалежно від напрямку погляду пацієнта [213]. З огляду на це, дослідження Arne Ohlendorf з співавторами проаналізувало зростання АД при використанні окулярів дизайну ZEISS MyoCare та MyoCareS. MyoCare призначені для дітей віком до 10 років, MyoCareS – для дітей віком від 10 років. Результати продемонстрували зменшення росту міопічного ока в середньому на 70 % та 68 % відповідно у порівнянні з ростом еметропічного ока [213, 214]. Але корекція окулярами може мати й недоліки. Деякі діти відчувають психологічний дискомфорт через негативні реакції однолітків, а також труднощі у дотриманні режиму користування, що збільшує ризик прогресування міопії [215].

Значне місце відводять контактним методикам. Досліджують три основні типи м'яких контактних лінз, які вважають ефективними у контролі прогресування міопії. До цих типів відносяться концентричні біфокальні лінзи, лінзи з розширеною глибиною фокусування та периферійні мультифокальні лінзи [216, 217, 218]. Одним з альтернативних методів оптичної корекції при міопії є застосування м'яких двофокусних контактних лінз. Ці лінзи мають центральну частину, яка забезпечує корекцію зору на відстані, а периферичні зони мають поступові (прогресивні) або концентричні додаткові діоптрії. Периферичні зони призначені для зменшення гіперметропічного дефокусу на периферії, що може сприяти прогресуванню міопії [219, 220]. Дослідження «Біфокальні лінзи у дітей з міопією» (BLINK) виявило, що м'які мультифокальні контактні лінзи ефективно запобігають прогресуванню міопії у дітей [216, 220]. Raffa та його колеги (2021) у 18-місячному дослідженні спостерігали дітей віком 13-15 років з міопією, які використовували як м'які мультифокальні контактні лінзи, так і монофокальні контактні лінзи. В дослідженні були порівняні два види мультифокальних лінз: Multistage (+1,50 D) та Proclear (+3,00 D). Результати показали, що прогресування міопії у дітей, які носили лінзи Multistage, зменшилося на 38,6 %, а у дітей, які носили Proclear, на 66,6 %, порівняно з дітьми, що використовували звичайні монофокальні м'які контактні лінзи [221]. М'які контактні лінзи з подвійним фокусом продовжують надавати позитивний ефект на контроль міопії навіть через 6 років використання. Зокрема, протягом наступних трьох років лікування, збільшення АД у дітей, які використовували м'які контактні лінзи з подвійним фокусом, було сповільнене на 71 % у порівнянні з дітьми, які носили інші типи корекційних лінз або не носили лінзи взагалі [32, 222]. Підтверджують ефективність впливу мультифокальних контактних лінз на перебіг міопічного рефрактогенезу [223, 224]. Так, Walline та колеги порівняли ефекти мультифокальних контактних лінз з високим додаванням (+2,50 D) та помірним додаванням (+1,50 D) на прогресування міопії. Вони виявили, що після трирічного спостереження прогресування міопії в групі, що використовувала контактні лінзи

з високим додаванням, склало 0,60 D. Для групи, яка носила лінзи з помірним додаванням, цей показник дорівнював 0,89 D, тоді як у групі з монофокальними контактними лінзами прогресування міопії було 1,05 D [219].

Перспективним методом лікування міопії є ОК, яка включає в себе використання жорстких газопроникних контактних лінз, що носяться вночі [28, 38, 225]. Лінзи змінюють форму поверхні рогівки під час сну для виправлення аномалій заломлення, ця корекція залишається протягом усього наступного дня. Це відбувається шляхом перерозподілу епітеліальних клітин рогівки від центру до периферії, за яким слідує витончення в центрі за рахунок позитивного тиску та потовщення на периферії рогівки [96, 226]. ОК дозволяє зосереджувати світло на середній периферії сітківки та макулі, а периферійне світло фокусується перед периферичною сітківкою (міопічний дефокус). Це призводить до тимчасових змін оптики рогівки під час лікування. Перераховане змінює sph, що не тільки сприяє досягненню еметропії, а й поліпшує акомодаційну і бінокулярні функції. [28,225,226]. Однією з гіпотез ефективного лікування ОК є периферичний міопічний дефокус [96, 208]. Іншою є вплив на акомодацію та аберацію ока, які внаслідок посиленого периферичного заломлення стають сферично позитивними. Так, Song Y та ін. виявили, що у дітей після переходу з окулярів на ОК спостерігалися покращення акомодаційної функції, стереопсису та зменшення діапазону бінокулярної горизонтальної вергенції [227]. В іншому 12-місячному дослідженні показали статистично значущу кореляцію між покращенням акомодації та уповільненням росту АД в групі дітей з ОК. Однак автори акцентують увагу, що цей ефект спостерігалися лише протягом перших 6 місяців носіння ОК [227]. Новим направленням в дослідженнях є гіпотеза потовщення хоріоїдеї як механізму компенсації росту міопічного ока. Прихильники цієї гіпотези вважають, що ОК лінзи можуть викликати зміни судинної оболонки та сітківки, що запобігає надмірному подовженню ока при міопії [228, 229, 230]. Однак, у порівнянні з деякими іншими методами лікування, ОК може вимагати більш спеціалізованих знань від офтальмолога і є менш доступною [231, 232].

Згідно з вищеперерахованим, ефективність ОК може залежати від віку, рівню асферичності рогівки, розміру діаметра зіниці. У дослідженні Bingjie Wang не було виявлено суттєвого зв'язку між статтею, кератометрією, торичністю рогівки, діаметром рогівки та розміром зіниці і збільшенням АД після використання ОКЛ [232]. Однак, за даними Бездітко П.А. у випадку прогресуючої форми міопії та зіниці, розмір якої менший за 4,52 мм, найбільш оптимальним підходом до контролю є використання методу рефракційної терапії ОК лінзами [233]. За даними вчених, ОК ефективно зменшують прогресування міопії [232-236].

Міопічний рефрактогенез зумовлюється як генетичними чинниками, так і впливом зовнішнього середовища, зокрема особливостями способу життя [49, 237]. Останні десятиріччя відзначають зростання поширеності міопії, що співпадає зі збільшенням зорових навантажень на близькій відстані та зменшенням часу, проведеного на свіжому повітрі [69, 238, 239]. У Китаї проведено дослідження дітей двох груп: в основній групі було 952 дитини, а в контрольній групі — 951 дитина. Дітям основної групи було додано одне додаткове 40-хвилинне заняття на свіжому повітрі кожен навчальний день. Через 3 роки показник захворюваності на міопію склав 30,4 % в основній та 39,5 % у контрольній групі (різниця -9,1 %). Також спостерігалася значна різниця у 3-річній зміні sph для основної групи (-1,42 D) порівняно з контрольною групою (-1,59 D) (різниця 0,17 D). Подовження АД не відрізнялась між групою втручання (0,95 мм) та контрольною групою (0,98 мм) (різниця -0,03 мм) [69]. Xiong S. та співавтори виявили, що при використанні часу на відкритому повітрі спостерігалось зниження міопічного зсуву на -0,30 D (як у міопів, так і неміопів) в порівнянні з контрольною групою після 3 років спостереження [237].

Зростання популярності цифрових пристроїв (смартфонів, планшетів, комп'ютерів) призвело до збільшення тривалості зорової роботи на близькій відстані, що супроводжується аккомодативним напруженням, зниженням частоти моргання, сухістю очей та порушеннями зорового режиму. Хронічне перенапруження акомодативного апарату може стимулювати прогресування міопії,

особливо у періоди інтенсивного зростання організму [240, 241, 242]. На рівні населення використання цифрових екранів було визначено як провідний фактор ризику, що спричиняє порушення зору у дітей [243]. Важливо, що симптоми напруження очей та втоми виникають вже після 60 хвилин використання смартфона [244], а тривалість використання комп'ютера серед дітей позитивно пов'язана з прогресуванням розладів зору [245]. У дослідженні данської молоді було виявлено, що використання цифрових екранів пояснює близько 25 % поширеності міопії, з підвищеним ризиком міопії, якщо використання цифрових екранів перевищує 6 годин на день [246]. В Індії дійшли висновку, що час, проведений перед екраном >2 годин на день, позитивно пов'язаний зі швидкістю прогресування міопії [247]. У Китаї було виявлено, що 60 хвилин використання комп'ютера на день пов'язані зі збільшенням захворюваності на міопію серед дітей шкільного віку [248]. Chua S. та співавтори вважають, що кожна додаткова година на день, проведеного перед екраном, була пов'язана зі збільшенням АД на 0,7 мм та незначним збільшенням sph (-0,10 D), що свідчить про те, що діти, які довше проводять час перед екраном, мали більший ризик розвитку міопії [249]. Дослідження 2025 року стверджує, щоденне використання смартфонів, в середньому кілька годин, тісно пов'язане з прогресуванням міопії, тоді як триваліший час перебування на свіжому повітрі та більші відстані до екрану є захисними факторами [242, 250]. Серед дітей з міопією, хто використовував смартфони більше 4 годин на день, мали вищий рівень прогресування міопії ($0,72 \pm 0,25$ Д/рік) порівняно з тими, хто використовував смартфони протягом 2–4 годин ($0,48 \pm 0,22$ Д/рік) та менше 2 годин ($0,35 \pm 0,18$ Д/рік). Аналогічно, sph через 24 місяці був більш міопічним у групі > 4 годин ($-1,54 \pm 0,61$ D), ніж у групах 2–4 годин ($-1,32 \pm 0,55$ D) та < 2 годин ($-1,13 \pm 0,52$ D). АД також демонструвала значне збільшення з більш інтенсивним використанням смартфона, найбільша АД спостерігалася в групі > 4 годин ($24,13 \pm 1,38$ мм, $p = 0,023$) [242]

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» рекомендують дітям до 2 років взагалі не проводити час за екранами, від

2 до 5 років – не більше однієї години, від 5 до 17 років – не більше двох годин на день [251] Сучасна рекомендація Американської академії оптометрії - правило 20-20-20: кожні 20 хвилин робіть 20-секундну перерву, щоб побачити щось на відстані 20 метрів [252]. У дослідженні за участю 2000 китайських дітей (середній вік 12,7 років), оцінювалися параметри роботи на близькій відстані та їх зв'язок з міопією. Вони виявили, що ближча робоча дистанція (менше 25 см), час, проведений за безперервним читанням (більше 45 хвилин) та інші фактори, такі як освітлення та нахил голови, були пов'язані з міопією. Тому, рекомендують дотримуватися «Правило ліктя» - коли дитина повинна намагатися тримати відстань між будь-чим, що вона дивиться зблизька, та своїми очима на рівні ліктя та руки [253]. Водночас, урядові рекомендації вказують на те, що дітям слід намагатися дотримуватись правила «двох годин» - обмежити час, проведений перед екраном у вільний час [240]. У 2022 році вивчали вплив терапії низького рівня червоного світла 650 нм в лікування міопії у дітей. Запропонована терапія збільшує кровообіг у сітківці та, можливо, зменшує гіпоксію склери. Через 12 місяців збільшення АД та sph склали 0,13 мм та $-0,20\text{ D}$ відповідно у дітей, які отримували світлову терапію, та 0,38 мм і $-0,79\text{ D}$ у дітей, які використовували лише окуляри. Відмінності в АД та sph склали 0,26 мм та $-0,59\text{ D}$ між групами [81, 254].

Привертають увагу комплексні медикаментозні методи лікування прогресуючої міопії [255, 256, 257]. Дослідження Naogan Wu разом із співавторами вивчали вплив різних частот 0,05 % атропіну на уповільнення прогресування міопії. Діти були розподілені на три групи: I- крапали атропін один раз на тиждень, II- два рази на тиждень, III- один раз на день в обидва ока протягом одного року. Через рік середня зміна sph та АД від початкового рівня становила $-0,46\text{ D}$ та 0,25 мм для I групи, $-0,41\text{ D}$ та 0,19 мм для II групи, та $-0,11\text{ D}$ і 0,08 мм для III групи. Група, яка приймала один раз на день, мала найкращий контроль міопії і виявилось більш ефективним для уповільнення прогресування міопії [255]. Встановлено, що поєднання 0,05 % атропіну та контактних лінз з периферичним дефокусуванням показало високу ефективність у контролі міопії протягом одного року. Через 1 рік

відмічалось майже триразове зменшення прогресування міопії: за даними sph з $-1,22$ D до $-0,43$ D та за даними АД з $0,62$ мм до $0,22$ мм у пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні $0,05$ % атропін. Для групи, яка використовувала тільки лінзи зниження склало від $-1,26$ D до $-0,74$ D і від $0,64$ мм до $0,36$ мм. У групі контролю воно почалося з $-1,17$ D і до кінця року становило $-1,30$ D та з $0,57$ мм до $0,65$ мм [258]. У дослідженнях стверджуються про ефективність лікування атропіном [259, 260]. У роботі «Атропін для лікування міопії 1» (АТОМ 1) через 2 роки середнє прогресування sph та АД в групі плацебо, становило $-1,20$ D та $0,38$ мм відповідно. В очах, які отримували атропін, прогресування sph становило $-0,28$ D, АД залишалася практично незмінною/ Різниця в прогресуванні sph та АД між групами становила $-0,92$ D та $0,40$ мм відповідно [261]. У аналізі «Атропін для лікування міопії 2» (АТОМ 2) дітей рандомізували у співвідношенні 2:2:1 для введення $0,5$ %, $0,1$ % та $0,01$ % атропіну один раз на ніч в обидва ока протягом 2 років. Середнє прогресування sph через 2 роки становило $-0,30 \pm 0,60$ D, $-0,38 \pm 0,60$ D та $-0,49 \pm 0,63$ D у групах атропіну $0,5$ %, $0,1$ % та $0,01$ % відповідно. Середнє збільшення АД становило $0,27 \pm 0,25$ мм, $0,28 \pm 0,28$ мм та $0,41 \pm 0,32$ мм у групах $0,5$ %, $0,1$ % та $0,01$ % відповідно [262].

Однак, атропін має свої недоліки через можливість виражених побічних ефектів [263, 264]. До них належать світлобоязнь, труднощі з ближнім зором через розширення зіниці та ризик системної абсорбції, що призводить до сухості у роті або затримки сечі, ризик алергічної реакції [39, 256].

Окремої уваги заслуговують дослідження, які вивчають вплив вітаміно-мінеральних комплексів на зоровий аналізатор у дітей з міопією. Було проаналізовано лікувальний потенціал харчових добавок омега-3 поліненасичених жирних кислот щодо впливу на прогресування міопії в експериментальних тваринних моделях, а також на зниження хоріоїдальної перфузії, індукованою тривалою зоровою роботою на близькій відстані, яка розглядається як один із факторів ризику розвитку міопії у дітей. Показано, що пероральне застосування омега-3 ПНЖК у осіб із високим зоровим навантаженням на близькій відстані

сприяло покращенню зниженої хоріоїдальної перфузії, що, у свою чергу, зменшувало прояви склеральної гіпоксії. Отримані результати експериментальних і клінічних досліджень дають підстави вважати омега-3 поліненасичені жирні кислоти перспективними та доступними засобами для потенційного контролю прогресування міопії [265]. У дослідженні 2019 р. було оцінено вплив кроцетину на пригнічення міопії у 69 дітей віком 6–12 років з міопією. Так, протягом 24 тижнів у групі кроцетину спостерігалось значно менше аксіальне подовження $0,18 \pm 0,02$ мм проти $0,21 \pm 0,02$ мм у групі плацебо, ($p = 0,046$) та менший міопічний зсув sph $-0,33 \pm 0,05$ D проти $-0,41 \pm 0,05$ D, ($p = 0,049$) [266].

За даними Бушуєвої Н.М. та співавторів було доведено позитивний вплив вітамінів для очей з лютеїном та гліцином, які покращують роботу цилиарного м'яза. У результаті проведеної терапії відзначалося покращення показників гостроти зору та збільшення акомодацийних резервів, що супроводжувалося зменшенням необхідної сили оптичної корекції. Отримані дані свідчать про сприятливий вплив вітамінної терапії на функціональний стан фовеально-аферентної системи та акомодацийного апарату зорового аналізатора у пацієнтів зі спазмом акомодативної системи та міопією слабкого ступеня [2]. В іншому клінічному дослідженні, що охоплювало 52 дітей з міопією, усім учасникам було проведено курс фотобіомодуляції, тоді як пацієнтам основної групи (27 осіб) додатково призначали комплексну нутрицевтичну підтримку у вигляді вітамінно-антиоксидантного комплексу за формулою AREDS, збагаченого вітаміном D₃, омега-3 поліненасиченими жирними кислотами та ресвератролом протягом 6 місяців. Через 6 місяців встановлено, що середні значення гостроти зору в групі з нутрицевтичною підтримкою перевищували відповідні показники контрольної групи на 23 %, також, наприкінці дослідження гострота зору понад 0,3 реєструвалася у основної групи у 3,1 раза частіше порівняно з дітьми, які не отримували додаткових нутрієнтів. Водночас у групі без призначення нутрицевтиків більшість функціональних показників через 6 місяців поверталися до вихідних значень. У дітей основної групи відзначалася стабілізація

акомодаційних резервів, рівень яких перевищував початкові показники на 84 %. У дітей, які приймали комплекс встановили нормалізацію об'ємного кровонаповнення ока та зменшення спазму внутрішньоочних судин на 17,4 % ($p < 0,05$) через шість місяців спостереження. Результати пупілографічного аналізу наприкінці дослідження свідчили про зменшення максимальної та мінімальної площі зіниць під час акомодаційної конвергенції в середньому на 13 %, що вказує на відновлення балансу між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи, які беруть участь в іннервації циліарного м'яза, на тлі тривалого застосування вітамінно-антиоксидантного комплексу [267].

Сикирицька Т.Б. вивчала вплив вітаміно-мінеральних комплексів на зоровий аналізатор у дітей із слабким та середнім ступенем міопії. Діти основної групи приймали дієтичну добавку, у складі якої був антоціани (у складі сухого екстракту плодів чорниці) — 12,0 мг, вітамін А — 2000 МО та селен — 30,13 мкг; та додатково призначалось апаратне лікування, на відміну від дітей контрольної групи, які використовували лише апаратне лікування. Через 1 місяць після прийому курсу дієтичної добавки та апаратного лікування дослідження показало, що гострота зору в основній групі пацієнтів підвищилась на 0.1-0.2 без використання корекції та на 0.2-0.25 з їх використанням. У контрольній групі спостерігалось збільшення гостроти зору на 0.05-0.1 без корекції і на 0.1 з корекцією. У обох групах також було помічено збільшення резервів акомодації [268].

Таким чином, торкаючись висвітлення питань сучасних методів корекцій та підходів до лікування прогресуючої міопії в дитячому віці, необхідно звертати увагу на комплексність підходу та різноманіття методик. З огляду даних літератури головною метою в лікуванні міопії є досягнення уповільнення міопічного рефрактогенезу в дитячому віці.

Резюме до розділу 1

Аналіз сучасних наукових джерел свідчить про те, що проблема набутої міопії залишається актуальною й донині, що пов'язано з її стабільним зростанням серед дитячої популяції. Наявність численних теорій, які пояснюють механізми

розвитку міопії, вказує на складну та гетерогенну природу цього патологічного стану як за етіологією, так і за клінічним перебігом. Актуальні етіопатогенетичні моделі підтверджують мультифакторіальність захворювання та потребу в міждисциплінарному підході до його вивчення та корекції. Попри досягнення в галузі дослідження функціонального стану зорового аналізатора, у науковій літературі недостатньо висвітлено дані щодо особливостей зорового аналізатору дітей у поєднанні з міопією та дефіцитом ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу. В умовах появи нових діагностичних методик та підходів до оптичної корекції постає потреба у переосмисленні існуючих алгоритмів ведення дітей із міопічним рефрактогенезом. Це включає формування чітких клінічних критеріїв, які б дозволяли на ранніх етапах виявляти ймовірний дефіцит вітамінів та визначати ризик розвитку та прогресування міопії, а також забезпечити індивідуалізацію лікувальної тактики.

Отже, вдосконалення терапевтичних підходів міопічного рефрактогенезу є пріоритетними напрямками сучасної офтальмології, що зумовлює необхідність подальших наукових досліджень у цій галузі.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [234, 235].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Клінічна характеристика обстежених дітей та дизайн дослідження

Представлено результати спостереження 82 дітей (164 очей), з яких 64 дітей (128 очей) були із набутою міопією слабкого та середнього ступеня та 18 умовно здорових дітей (36 очей), у яких не було виявлено жодних ознак офтальмологічної патології. Віковий діапазон учасників становив від 11 до 16 років. Медіана віку дітей склала 13 років [11,0; 14,0], що забезпечує достатню однорідність вибірки для подальшого аналізу. Розподіл за статтю був відносно рівномірним: серед обстежених дітей налічувалося 38 хлопчиків (46,3 %) та 44 дівчинки (53,7 %), що в свою чергу, свідчить про відсутність суттєвого гендерного дисбалансу у вибірці та дозволяє уникнути потенційного впливу статевих особливостей на результати аналізу.

Офтальмологічні обстеження дітей проводили в період з 2022 по 2024 р.р. на базі медичного центру ТОВ «ВІЗУС», який є клінічною базою кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Дослідження включало комплекс стандартних та спеціалізованих методів оцінки функціональний та біометричних показників зорового аналізатору відповідно до сучасних клінічних протоколів.

Імуноферментні аналізи, що доповнювали офтальмологічну оцінку та дозволяли охарактеризувати метаболічний статус пацієнтів у вигляді рівнів вітамінів, виконувалися на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету із використанням сертифікованого обладнання та стандартизованих методик.

Усі етапи дослідження було проведено з дотриманням загальноприйнятих міжнародних та національних норм біоетики, що регламентують участь людини у наукових дослідженнях. Методологічна частина роботи ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, яка визначає етичні принципи медичних досліджень за участю людей, а також на вимогах

Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), рекомендаціях ВООЗ та Міжнародної ради медичних наукових товариств. Крім того, у процесі планування та проведення дослідження було враховано норми Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законодавчі акти України, зокрема Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., що регулюють етичні аспекти клінічної практики та наукових випробувань.

Особливу увагу приділено дотриманню прав і безпеки неповнолітніх учасників. Клінічні обстеження розпочиналися лише після отримання письмової інформованої згоди від батьків або законних представників дітей, що відповідає вимогам Конвенції ООН про права дитини та забезпечує реалізацію принципів добровільності, усвідомленості та максимальної прозорості участі у дослідженні. Усі процедури проводилися з урахуванням вікових, психологічних і фізіологічних особливостей дитячої вибірки.

Дизайн дослідження: когортне, ретроспективно-проспективне, нерандомізоване, порівняльне, відкрите клінічне дослідження.

Діагноз міопії та визначення її ступеня тяжкості здійснювали відповідно до положень уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Порушення рефракції та акомодації: міопія, гіперметропія, астигматизм, анізометропія, пресбіопія, порушення акомодації, амбліопія, кератоконус, контактна корекція зору», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 827 від 08.12.2015 р. Застосування цього протоколу забезпечувало стандартизований підхід до клінічної оцінки рефракційних порушень, включаючи обов'язкове проведення об'єктивних та суб'єктивних методів визначення рефракції, оцінку акомодаційної здатності, необхідності циклоплегії та інші регламентовані діагностичні процедури. Дотримання вимог протоколу дозволило уніфікувати критерії встановлення діагнозу, підвищити відтворюваність результатів та забезпечити відповідність дослідження сучасним національним стандартам офтальмологічної практики [5, 269].

Для оцінки прогресуючого перебігу міопії застосовували сучасні кількісні критерії, що дозволяють об'єктивно визначити динаміку зміни рефракційних показників у дітей. Прогресування міопії констатували у випадках, коли протягом одного року спостерігалось збільшення сферичного еквівалента більше ніж на 0,50 D та подовження аксіальної довжини очного яблука більш ніж на 0,2 мм. Зазначені порогові значення ґрунтуються на сучасних клінічних рекомендаціях та відображають межу фізіологічних вікових коливань, перевищення якої свідчить про патологічний характер змін. Використання таких критеріїв забезпечує високу точність і відтворюваність оцінки прогресування міопії, що є важливим для своєчасного вибору оптимальної тактики корекції та контролю розвитку рефракційного порушення [26, 27].

При включенні пацієнтів у дослідження застосовували наступні критерії відбору:

Критерії включення пацієнтів:

- вік від 11 до 16 років;
- клінічно встановлений діагноз міопії;
- інформована згода батьків (представників) пацієнта на участь в дослідженні;
- здатність дитини до адекватної співпраці під час обстеження.

Критерії виключення пацієнтів:

- вроджені захворювання органа зору, у т.ч. вроджена міопія;
- новоутворення органа зору та його придатків;
- глаукома;
- катаракта;
- травми ока;
- патологія очорухового апарату;
- гострі та хронічні запальні захворювання органа зору та його придатків;
- відсутність здатності пацієнта або його батьків (представників) до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Дослідження функціональних та біометричних показників зорового аналізатора проведено у 64 дітей (128 очей) із набутою міопією слабкого та середнього ступеня, а також у 18 умовно здорових дітей (36 очей), які не мали ознак офтальмологічної патології. Гострота зору у дітей з міопією з корекцією становила 1,0. Гострота зору у дітей без офтальмологічної патології складала 1,0.

На наступному етапі дослідження здійснено імуноферментне дослідження вмісту показників ретинолу, 25-гідроксिवітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині 34 дітей з міопією та у 18 дітей без офтальмологічної патології.

У фінальній частині роботи, спираючись на отримані результати офтальмологічних та біохімічних показників, проведено оцінку ефективності метаболічної терапії у вигляді призначення ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у дітей з набутою міопією на особливості перебігу міопічного рефрактогенезу у дітей.

Для фармакотерапії пацієнтам з набутою міопією призначались вітамін D у дозі 2000 МО на добу, ретинол 2000 МО на добу та токоферол 10 мг на добу протягом 2 місяців курсами 2 рази на рік. Аналіз включав визначення змін у рефракційних показниках, темпах подовження аксіальної довжини очного яблука, функціональних характеристиках акомодаційного апарату, рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу [270, 271, 272].

Окрема увага приділялася аналізу взаємозв'язку між рівнем кожного з вітамінів та клінічними показниками, що дозволяло встановити можливі патогенетичні механізми дії вітамінної терапії у дітей із рефракційними порушеннями. Також проаналізовано, яка кількість дітей протягом року спостереження мала прогресуючий та стабільний перебіг міопії. Результати оцінювали протягом 12 місяців спостереження.

2.2 Методи офтальмологічних досліджень

У дисертаційній роботі виконували наступні методи дослідження.

Першим етапом виступав детальний збір скарг та анамнезу хвороби, який включав структуроване опитування пацієнта та його батьків (або законних

представників дитини) щодо характеру та виразності клінічних скарг, часу їх виникнення, особливостей перебігу та можливих провокуючих чинників. Особливу увагу приділяли визначенню давності захворювання, наявності в анамнезі спадкової схильності до офтальмопатології, перенесених травм органа зору, а також супутніх системних, аутоімунних чи інфекційних захворювань, що потенційно можуть впливати на формування та прогресування офтальмологічної патології.

Використовували наступні офтальмологічні методи дослідження:

1. Визначення гостроти зору для кожного ока вдалину проводили спочатку без оптичної корекції, а потім – із застосуванням максимально переносимої корекції. Для цього використовували таблиці Головіна–Сівцева. Перевірку з максимальною корекцією здійснювали за допомогою набору пробних лінз НС-1 із градацією сферичних коригуючих лінз у кроці $-0,25$ дптр.

У випадках, коли гострота зору без корекції становила менше 0,1, застосовували оптопти Поляка.

2. Авторефрактометрію проводили за допомогою авторефрактометра URK-700 (Unicos, Південна Корея) на обидва ока до та після циклоплегії. Циклоплегію досягали шляхом дворазового інстиляційного введення 1% розчину Цикломеду з інтервалом 15 хвилин. Для підвищення точності результатів здійснювали триразове вимірювання із подальшим автоматичним обчисленням середнього значення. Принцип роботи авторефрактометра ґрунтується на аналізі відбитого інфрачервоного пучка світла, який реєструється датчиками до та після проходження через оптичні середовища ока. Вимірювання проводили в автоматичному режимі за умови фіксації погляду пацієнта на спеціально визначеній точці.

3. Біомікроскопію переднього відрізка ока та оптичних середовищ проводили за допомогою щілинної лампи SL-1E виробництва Topcon Corporation (Японія). Обстеження виконувалось за загальноприйнятою методикою як у стані природної

акомодації, так і після індукованої циклоплегії, яку досягали дворазовим інстиляційним введенням 1% розчину Цикломеду з інтервалом 15 хвилин.

4. Офтальмоскопію проводили методом непрямой офтальмоскопії з використанням щілинної лампи SL-1E виробництва Topcon Corporation (Японія) та оглядової лінзи силою 90 дптр. Дослідження виконували після циклоплегії 1% розчином Цикломеду для досягнення медикаментозного мідріазу.

5. Визначення запасу відносної акомодації (ЗВА) проводилося за методикою Е. С. Аветісова, С. Л. Шаповалова (1976). Проводили на відстані 33 см, пред'являли текст № 4, відповідний гостроті зору 0,7. Потім в пробну оправу симетрично встановлювали мінусові лінзи зростаючої сили з кроком 0,25 дптр до тих пір, поки пацієнт міг читати текст. Величина ЗВА відповідала максимальній мінусовій лінзі, при якій було можливо читання.

6. За допомогою оптичного біометра IOLMaster 700 (Karl Zeiss, Німеччина) вимірювали аксіальну довжину очного яблука для кожного ока окремо. Дані 10-кратної автоматичної реєстрації з підсумковим середніми значеннями, які враховували як результат, виводились на екран. Показники реєстрували з точність до 0,01 мм.

2.3 Методи біохімічних досліджень

Біохімічне лабораторне дослідження метаболічного статусу пацієнтів на вміст вітамінів - ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу було проведено на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка Запорізького Державного медико-фармацевтичного університету» (завідувач кафедри - д.мед.н. Павлов С.В.).

Вміст ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу оцінювали у ротовій рідині імуноферментним аналізом. Забір ротової рідини виконували без стимуляції, спльовуванням у стерильні пробірки, з подальшим центрифугуванням 15 хвилин при 10 000 об/хв за допомогою центрифуги лабораторної ОПН-3.

Надосадову частину ротової рідини переливали в пластикові пробірки і зберігали при температурі $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Рисунок 2.1 - Центрифугування ротової рідини та зберігання надосадової частини ротової рідини.

Дослідження кількісного вмісту ретинолу, 25-гідроксिवітаміну Д та токоферолу проводили на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100

(США) з використанням комерційного набору реагентів «25-HYDROXYVITAMIN D [25(OH)D] ELISA KIT» (кат. № CAN-VD-510) фірми «Diagnostics Biochem Canada» (Канада), VA (Vitamin A) ELISA Kit (кат. No E-EL-0135), VE (Vitamin E) ELISA Kit (кат. No E-EL-0018) фірми Elabscience (США) відповідно до інструкцій виробника.

2.4 Методи статистичних досліджень

Для подальшої обробки отриманих даних було створена електронна база даних у вигляді таблиць програми «Microsoft Excel 2010». Статистичне та графічне опрацювання матеріалів проводилось на персональному комп'ютері за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики.

Для розрахунків використали компю'терні пакети програми Statistica 13 En (StatSoft, ліцензія No JRR709H998119TE-A). Оцінку нормальності розподілу варіаційного ряду досліджуваної величини проводили з використання критеріїв Смірнова та Вальда-Вольфовіца. Дані описової статистики надано у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q25; Q75), враховуючи, що розподіл параметрів відрізнявся від нормального. Для статистичного порівняння показників між групами застосовували непараметричний ранговий критерій Краскела–Уолліса, який дає змогу виявити значущі розбіжності між трьома і більше незалежними вибірками, не зважаючи на розподіл даних, для оцінки відмінностей в двох незалежних групах використовували U-критерій Мана-Уїтні.

Для підтвердження залежності між досліджуваними факторами використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r). Зв'язок між двома параметрами вважали за сильним при значенні коефіцієнта (r), що перевищує 0,7, середній - 0,3-0,7, слабкий – 0,2-0,3.

Для оцінки прогностичної цінності окремих показників та встановлення їх діагностичної інформативності був використаний ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic analysis). Аналіз ROC-кривих використовувався для обчислення чутливості (відсотка правильно визначених позитивних результатів) і специфічності (відсотка правильно визначених негативних результатів) для різних

порогових значень та вибору оптимального варіанту. Також визначався 95 % довірчий інтервал (ДІ) для показників. Відносну якість оцінювали за площею під ROC-кривою (Area Under Curve, AUC): 0,9-1,0 – відмінна якість; 0,8-0,9 – висока якість; 0,7-0,8 – добра якість; 0,6-0,7 – задовільна якість; 0,5-0,6 – незадовільна якість. Результати вважались статистично значущими при рівні імовірності $p < 0,05$.

Результати представлені у вигляді таблиць та діаграм розмаху середніх величин.

РОЗДІЛ 3

СТАН ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА ТА ВІТАМІННОГО СТАТУСУ У ДІТЕЙ З МІОПІЄЮ

За останні роки значну увагу дослідників привертають роботи, які присвячені вивченню впливу вітамінного статусу на розвиток і перебіг міопії в дитячому віці.

Відомі наукові дані свідчать про існування певного порогового рівня, нижче якого концентрація таких вітамінів, як 25-гідроксивітамін D, ретинол та токоферол може значно підвищувати ризик прогресування міопії у дитячому віці. Зазначені фактори акцентують увагу на важливості своєчасного оцінювання метаболічного статусу організму дітей та дає підстави розглядати дефіцит вітамінів як потенційний фактор ризику, що може впливати на швидкість розвитку міопічних змін [127, 139].

Одним з завдань дисертаційного дослідження було визначення стану та впливу ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу на перебіг міопічного рефрактогенезу. Дані результати описані у цьому розділі.

Стандартне офтальмологічне обстеження проведено 82 дітям (164 ока), з яких I групу (основну), склали 34 дитини (68 очей) з міопією слабкого та середнього ступеню та II групу (контрольну) становили 18 умовно-здорових дітей (36 очей) без офтальмологічної патології.

3.1. Біометричні та функціональні особливості зорового аналізатора у дітей з міопією

На початку спостереження гострота зору без оптичної корекції у пацієнтів з міопією (I група) становила 0,18 [0,11; 0,22], гострота зору з корекцією дорівнювала 1,0.

В групі дітей без офтальмологічної патології гострота зору становила 1,0.

Показники, що характеризують параметри рефракції в групах спостереження представлено на рисунку 3.1.

Середні значення клінічної рефракції становили: -2,00 [-1,75; -2,50] дптр у пацієнтів I групи (з міопією) та 0,25 [0,00;+0,50] дптр в контрольній групі (II група).

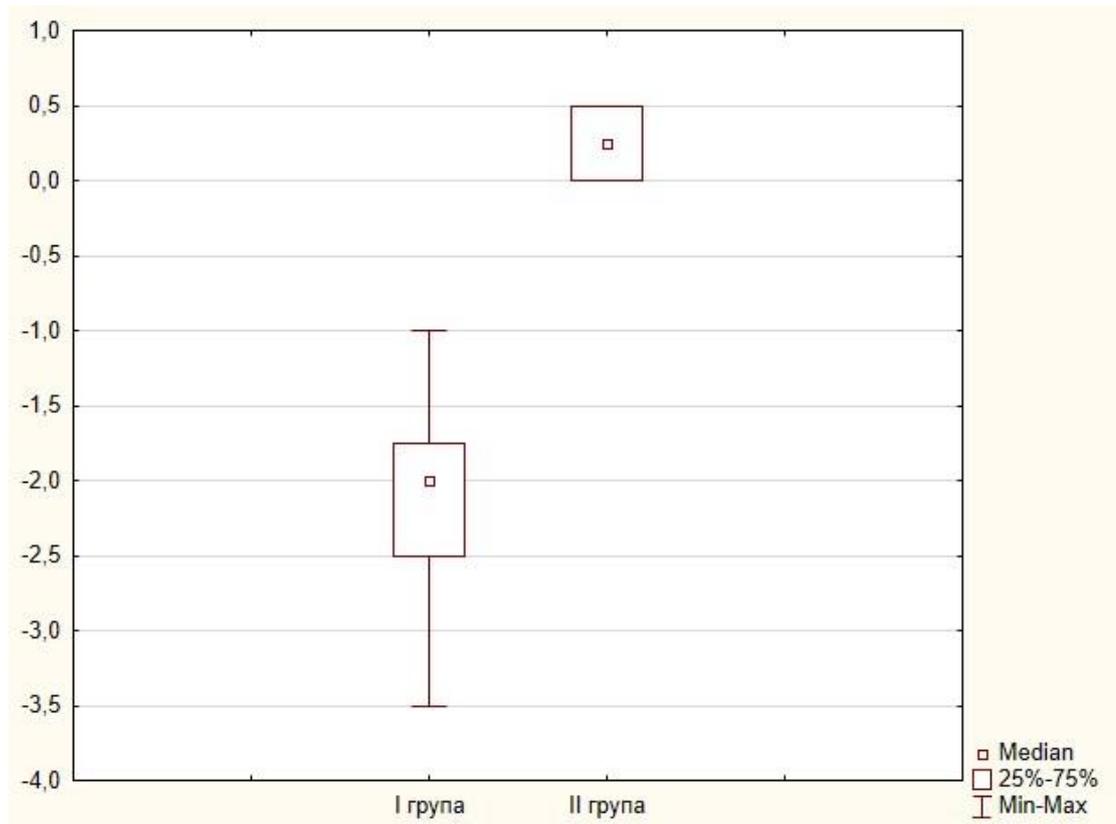


Рисунок 3.1 - Медіана та розподіл показників клінічної рефракції у пацієнтів в групах спостереження.

Запаси відносної акомодатії у дітей представлені на рисунку 3.2. Так, у дітей I групи даний показник був 2,13 [2,00; 2,38] дптр, а в контрольній групі він становив 3 [2,50;4,00] дптр, ($p<0,05$), (рис. 3.2).

Отже, у дітей I групи з міопією запаси відносної акомодатії були достовірно нижчими на відміну від дітей без офтальмологічної патології. Цей показник був в 1,5 рази нижче даних дітей контрольної групи ($p<0,05$).

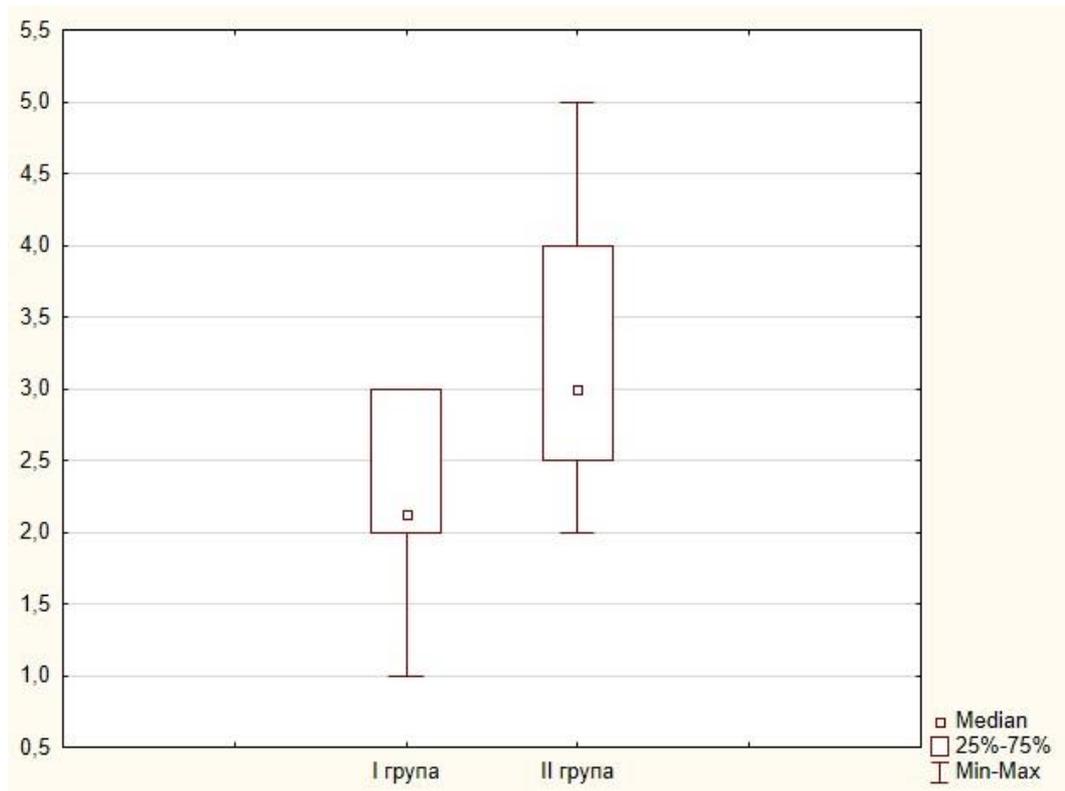


Рисунок 3.2 - Медіана та розподіл показника запасу відносної акомодатії у пацієнтів в групах спостереження.

Результати дослідження показників гостроти зору, запасу відносної акомодатії, клінічної рефракції та розмірів аксіальної довжини очного яблука дітей обох груп спостереження представлено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 - Функціональні та біометричні показники зорового аналізатора у дітей з міопією та у дітей контрольної групи Me (Q25;Q75); (n – кількість очей)

Параметр	I група (основна) n= 68 очей	II група (контрольна) n= 36 очей
Гострота зору	0,18 [0,11; 0,22]*	1,0
ЗВА, дптр	2,13 [2,00; 2,38]*	3 [2,50;4,00]

Продовження таблиці 3.1

Клінічна рефракція, дптр	-2,00 [-1,75; -2,50]*	+0,25 [0,00;+0,50]
Аксіальна довжина очного яблука, мм	24,55 [24,27;25,01]*	22,83 [22,39;23,30]
Примітка. * – $p < 0,05$ значення статистичної розбіжності між I та II групами спостереження;		

Дані аксіальної довжини очного яблука, які представлені на рис.3.3, достовірно відрізнялись в обох групах спостереження.

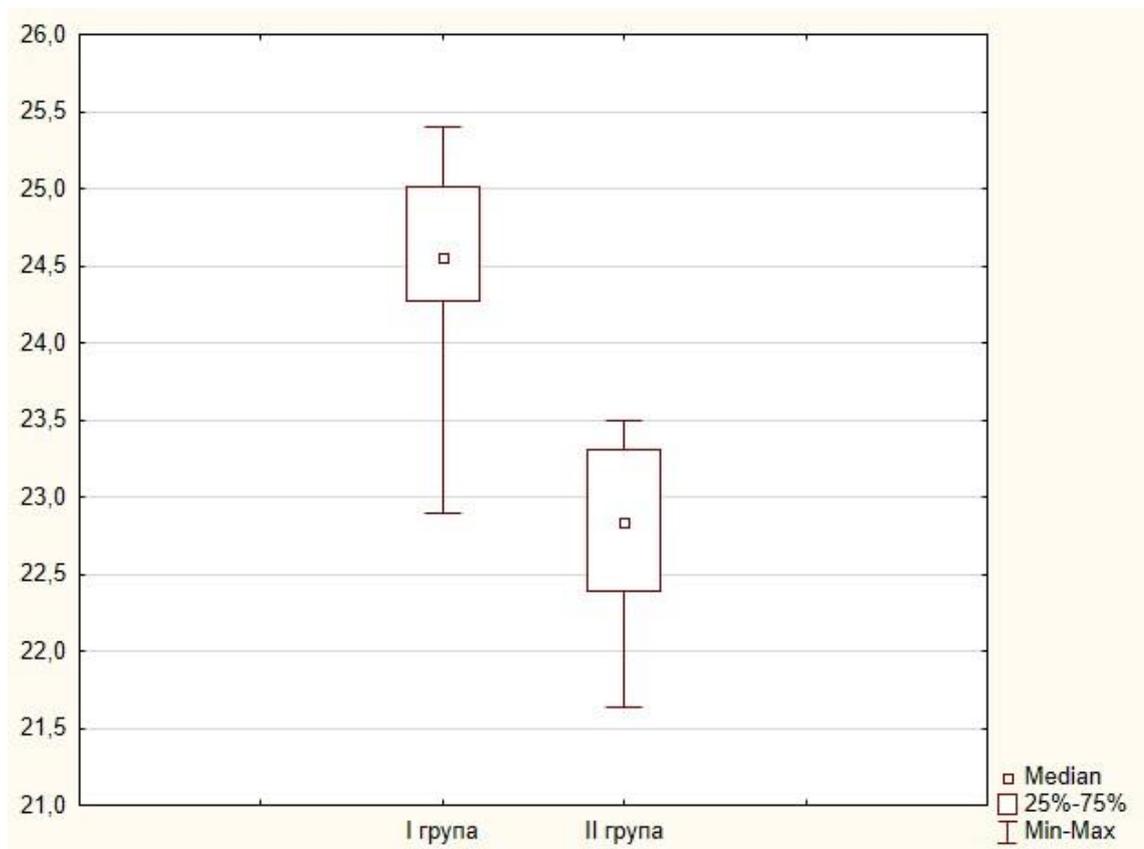


Рисунок 3.3 - Медіана та розподіл показника аксіальної довжини очного яблука у пацієнтів в групах спостереження.

Показник аксіальної довжини очного яблука був на 1,72 мм нижчим у дітей контрольної групи без офтальмологічної патології, на відміну від дітей з міопією основної (I) групи ($p < 0,05$). Так, медіана та розподіл аксіальної довжини очного яблука дітей основної групи становила 24,55 [24,27;25,01] мм та 22,83 [22,39;23,30] мм у дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження зорового аналізатора у дітей, які страждають на міопію, виявили наявність відмінностей у функціональному стані та біометричних характеристиках органа зору, порівняно з аналогічними показниками у дітей контрольної групи без офтальмологічної патології.

3.2. Результати ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині дітей

Одним із пріоритетних напрямів сучасних досліджень у сфері дитячої офтальмології є вивчення ролі мікронутрієнтів у патогенезі та прогресуванні рефракційних аномалій, зокрема міопії. Вітаміни А (ретинол), D (25-гідроксивітамін D) та E (токоферол) привертають особливу увагу вчених та клініцистів завдяки своїй потенційній здатності впливати на метаболічні та нейросенсорні процеси в структурах очного яблука. Їх системна синергічна дія може справляти вплив на ключові патофізіологічні механізми міопічного процесу, що дає підстави розглядати ретинол, 25-гідроксивітамін Д та токоферол як потенційні мішені для нутритивної корекції з метою зниження ризику розвитку та прогресування міопії в дитячому віці.

У зв'язку з вищеперерахованим зростає інтерес до оцінки вітамінного статусу в різних біологічних середовищах, з метою розширення можливостей діагностики, лікування та моніторингу обміну мікронутрієнтів в організмі дитини.

У практиці біомедичних досліджень традиційно основним біологічним середовищем для оцінки метаболічного стану організму, зокрема визначення рівнів вітамінів, вважається сироватка крові. Проте розвиток сучасних наукових підходів зумовлює зростання інтересу до використання альтернативних біологічних субстратів, здатних забезпечити достовірну інформацію про метаболічні процеси

за умови меншої інвазивності для пацієнта дитячого віку. Зацікавленість викликають біологічні субстрати, які характеризуються підвищеною доступністю, мінімальною інвазивністю методів отримання та можливістю багаторазового забору зразків без суттєвого дискомфорту, що має особливе значення в педіатричній практиці. У цьому контексті перспективним об'єктом дослідження виступає ротова рідина, яка розглядається як потенційний індикатор системних біохімічних змін та може бути використана для оцінки вітамінного статусу організму [194].

Згідно огляду літератури, встановлено, що рівні ретинолу, 25-гідроксिवітаміну Д та токоферолу у сироватці крові корелюють з даними показниками у ротовій рідині [196, 197, 198].

Дослідження вітамінного статусу дітей здійснювали шляхом визначення концентрацій ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D, вітамін-D-зв'язувального білка (VDBP) та токоферолу в зразках ротової рідини.

У біохімічному дослідженні вітамінного статусу брали участь 52 дитини (104 ока), з яких - I основна група спостереження - 34 дитини (68 очей) з міопією слабкого та середнього ступеню, а також контрольна група дітей (II група) - 18 дітей (36 очей) без офтальмологічної патології.

Результати, отримані в процесі оцінювання рівнів ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D, VDBP та токоферолу в ротовій рідині дітей з I та II груп, систематизовані та представлені в таблиці 3.2.

Як представлено у таблиці 3.2, у дітей з міопією було виявлено статистично значуще зниження рівнів ретинолу, 25-гідроксिवітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2 - Кількісний склад ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д, VDBP, токоферолу у ротовій рідині в групах спостереження Me [Q25;Q75]; (n – кількість дітей)

Показник	Групи спостереження	
	Основна	Контрольна
Ретинол, нг/мл	101,48 [88,56;116,82]* n=34	212,03 [205,55;215,27] n=18
25-гідроксивітаміну Д, нг/мл	18,02 [17,59; 19,77]* n=34	39,80 [38,98; 40,68] n=18
Токоферол, мкг/мл	4,93 [4,67; 5,66]* n=34	14,43 [12,12;15,32] n=18
VDBP, нг/мл	10,21 [06,26; 10,72]* n=34	14,91 [13,93; 15,41] n=18
Примітка. * – $p < 0,05$ – статистичні розбіжності між показниками основної та контрольної груп.		

Зокрема, проведене дослідження рівня ретинолу у ротовій рідині показало зниження його концентрації у дітей з міопією в середньому в 2 рази, що є статистично значущим, порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Так, середнє значення рівня ретинолу у дітей основної групи склало 101,48 [88,56; 116,82] нг/мл, тоді як у контрольній групі — 212,03 [205,55; 215,27] нг/мл ($p < 0,05$).

Дослідження рівня 25-гідроксивітаміну Д також виявило статистично значуще зниження концентрації цього метаболіту у дітей з міопією. Рівень 25-

гідроксивітаміну D у дітей основної групи був в середньому в 2,2 рази нижчий, ніж у контрольній групі: 18,02 [17,59; 19,77] нг/мл проти 39,80 [38,98; 40,68] нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Водночас, у дітей з міопією спостерігалось значне зниження рівня токоферолу в ротовій рідині. Даний показник був в середньому в 2,9 рази нижчий, порівняно з рівнем токоферолу у контрольній групі ($p < 0,05$). Так, середні показники рівня токоферолу у ротовій рідині у дітей з міопією становили 4,93 [4,67; 5,66] мкг/мл, в той час як у контрольній групі цей показник дорівнював 14,43 [12,12; 15,32] мкг/мл ($p < 0,05$).

Вищезазначені результати свідчать про порушення вітамінного балансу у дітей з міопією.

У сучасній науково-медичній практиці 25-гідроксивітамін D є загальноприйнятим маркером статусу вітаміну D в організмі. Проте останні дослідження засвідчують, що рівні загального 25(OH)D не завжди точно відображає біологічно активну форму вітаміну D, яка доступна для клітинного метаболізму. У цьому контексті особливе значення набуває визначення транспортного білка, зокрема вітамін-D-зв'язувального білка (VDBP), який забезпечує транспорт, депонування, а також регуляцію біодоступності 25-гідроксивітаміну D. VDBP зв'язує до 90 % циркулюючого 25(OH)D, залишаючи лише незначну частку вільної або альбумін-зв'язаної фракції, яка вважається метаболічно активною.

Отже, інтерпретація результатів вимірювання 25-гідроксивітаміну D без урахування рівня VDBP може бути недостатньо інформативною для пацієнтів. З огляду на це, доцільним було визначення концентрації вітамін-D-зв'язувального білка для уточнення статусу вітаміну D у дітей.

У дітей з міопією рівень вітамін-D-зв'язувального білка був достовірно нижчим, на відміну від умовно-здорових дітей. Так, у дітей основної групи з міопією рівень VDBP становив майже у 1,5 рази нижче, ніж у дітей без офтальмологічної патології ($p < 0,05$). У дітей I групи рівень VDBP склав 10,21

[06,26; 10,72] нг/мл, а в II групі спостереження даний показник становив 14,91 [13,93; 15,41] нг/мл.

В подальшому, нас цікавило як змінюються показники рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу в залежності від перебігу міопії.

Саме тому пацієнтів I групи було додатково розподілено на підгрупи залежно від характеру перебігу міопії.

Для подальшого дослідження була сформована підгрупа Ia, до якої увійшли 16 дітей (32 ока, 48 %), у яких спостерігався прогресуючий перебіг міопії. Водночас, 18 дітей (36 очей, 52 %) з стабільним перебігом міопії були віднесені до підгрупи Ib.

Такий розподіл дозволив більш детально проаналізувати можливі взаємозв'язки між вітамінним статусом та міопічним рефрактогенезом. Це дає змогу більш точно оцінити специфічні особливості вітамінного балансу в залежності від перебігу міопічного рефрактогенезу у дітей.

Кількісний склад ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині в залежності від перебігу міопії представлено у таблиці 3.3.

Як представлено у таблиці 3.3, у дітей з прогресуючим перебігом міопії показники рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу були достовірно нижчими, на відміну від дітей із стабільним перебігом ($p < 0,05$).

У підгрупі Ia, де спостерігався прогресуючий перебіг міопії, середній рівень ретинолу становив 91,65 [87,34; 102,25] нг/мл (рис.3.4).

Таблиця 3.3 - Кількісний склад ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д, токоферолу у ротовій рідині в залежності від перебігу міопії Me [Q25;Q75]; (n – кількість дітей)

Показник	I група (міопія)		II група (контрольна)
	Ia (прогресуюча)	Ib (стабільна)	
Ретинол, нг/мл	91,65 * # [87,34;102,25] n=16	108,21 # [100,92;122,35] n=18	212,03 [205,55;215,27] n=18
25-гідроксивітаміну Д, нг/мл	16,39*# [13,63; 17,64] n=16	19,68 # [18,19;20,19] n=18	39,80 [38,98; 40,68] n=18
Токоферол, мкг/мл	4,70*# [3,69; 4,93] n=16	5,59# [4,92;6,09] n=18	14,43 [12,12;15,32] n=18
VDBP, нг/мл	8,17*# [4,78; 10,49] n=16	10,42# [9,28; 10,82] n=18	14,91 [13,93; 15,41] n=18
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – статистичні розбіжності між показниками прогресуючої та стабільної міопії всередині груп;			
Примітка 2. # - $p < 0,05$ – статистичні розбіжності з показниками контрольної групи.			

Даний показник був нижче в середньому в 1,2 рази на відміну від показнику дітей підгрупи Ib (зі стабільним перебігом міопії). У дітей зі стабільним перебігом міопії (підгрупа Ib) рівень ретинолу досягав 108,21 [100,92; 122,35] нг/мл ($p < 0,05$) (рис.3.4).

Крім того, показник ретинолу в підгрупі Ia був на 2,3 рази нижчий, порівняно з рівнем дітей без офтальмологічної патології ($p < 0,05$) (рис. 3.4).

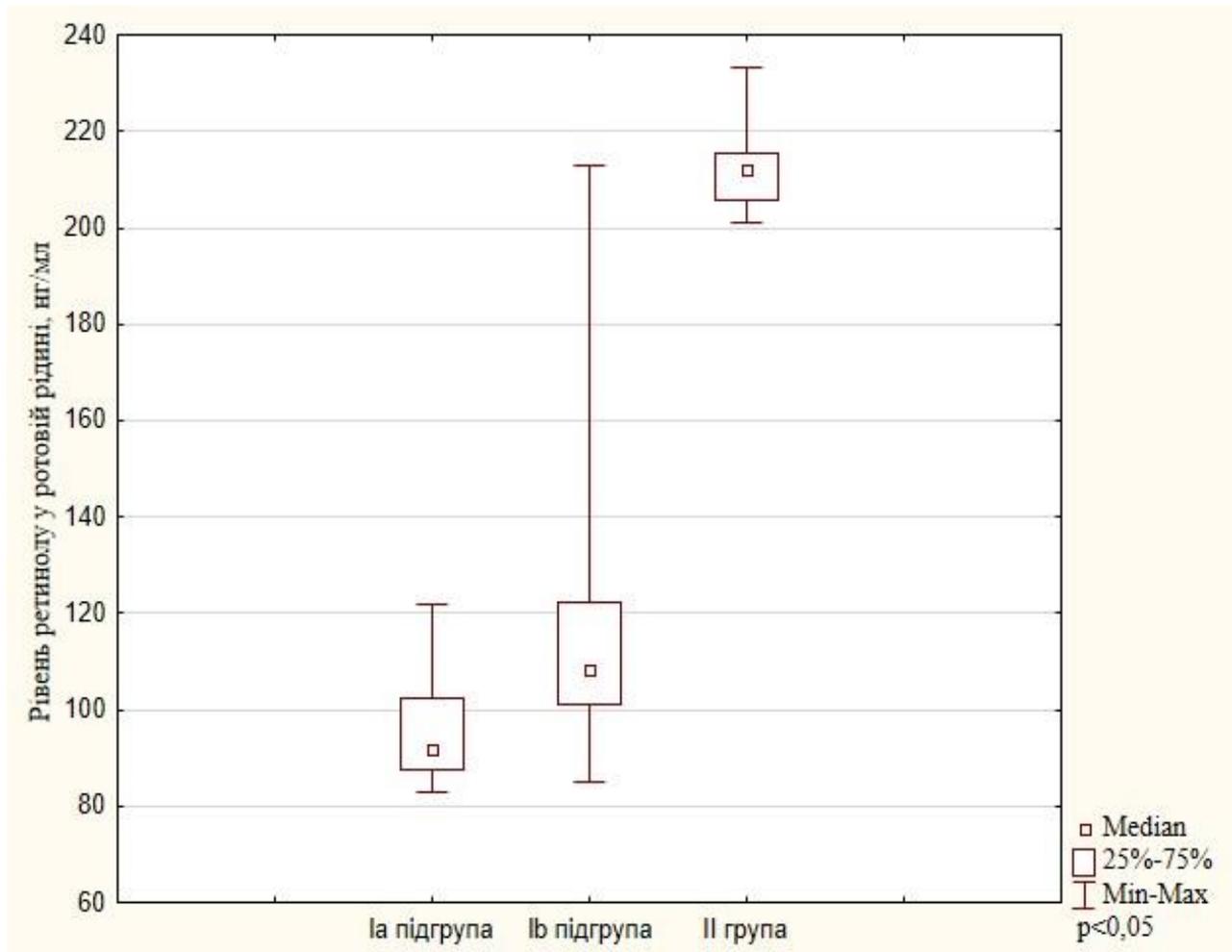


Рисунок 3.4 - Рівень ретинолу у ротовій рідині дітей з прогресуючою та стабільною міопією та дітей без офтальмологічної патології.

Така різниця в рівнях ретинолу свідчить про можливі метаболічні порушення, які супроводжують прогресування міопії у дітей, що потребує подальшого вивчення.

Що стосується 25-гідроксिवітаміну D, то у дітей з прогресуючим перебігом міопії (підгрупа Ia) його рівень складав 16,39 [13,63; 17,64] нг/мл, що в середньому в 1,2 рази нижче, ніж у дітей підгрупи Ib, де рівень 25-гідроксивітаміну D становив 19,68 [18,19; 20,19] нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 3.5).

Водночас, рівень 25-гідроксивітаміну D у підгрупі Ia був у 2,4 рази нижчий за показник дітей контрольної групи ($p < 0,05$) (рис. 3.5).

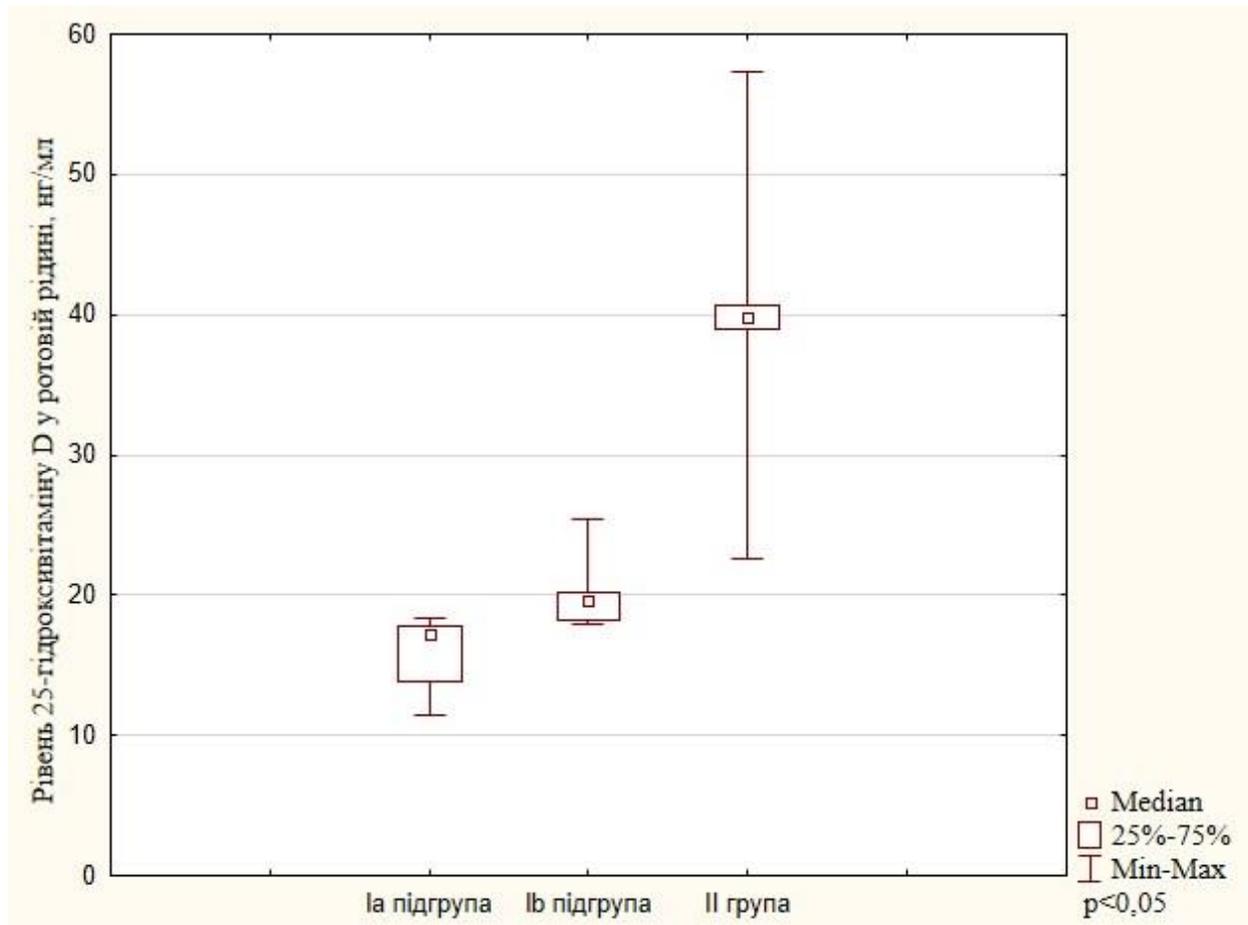


Рисунок 3.5 - Рівень 25-гідроксिवітаміну Д у ротовій рідині дітей з прогресуючою та стабільною міопією та дітей без офтальмологічної патології.

Ці дані свідчать про значну недостатність цього вітаміну у пацієнтів з прогресуючою міопією.

Аналогічно, рівень токоферолу у дітей з прогресуючим перебігом міопії (підгрупа Ia) був на 1,3 рази нижчий, ніж у дітей з стабільним перебігом міопії (підгрупа Ib): 4,70 [3,69; 4,93] мкг/мл проти 5,59 [4,92; 6,09] мкг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Більш того, показник токоферолу у підгрупі Ia був у 3 рази нижчий порівняно з рівнем у дітей контрольної групи, де середній рівень токоферолу становив 14,43 [12,12; 15,32] мкг/мл ($p < 0,05$) (рис. 3.6).

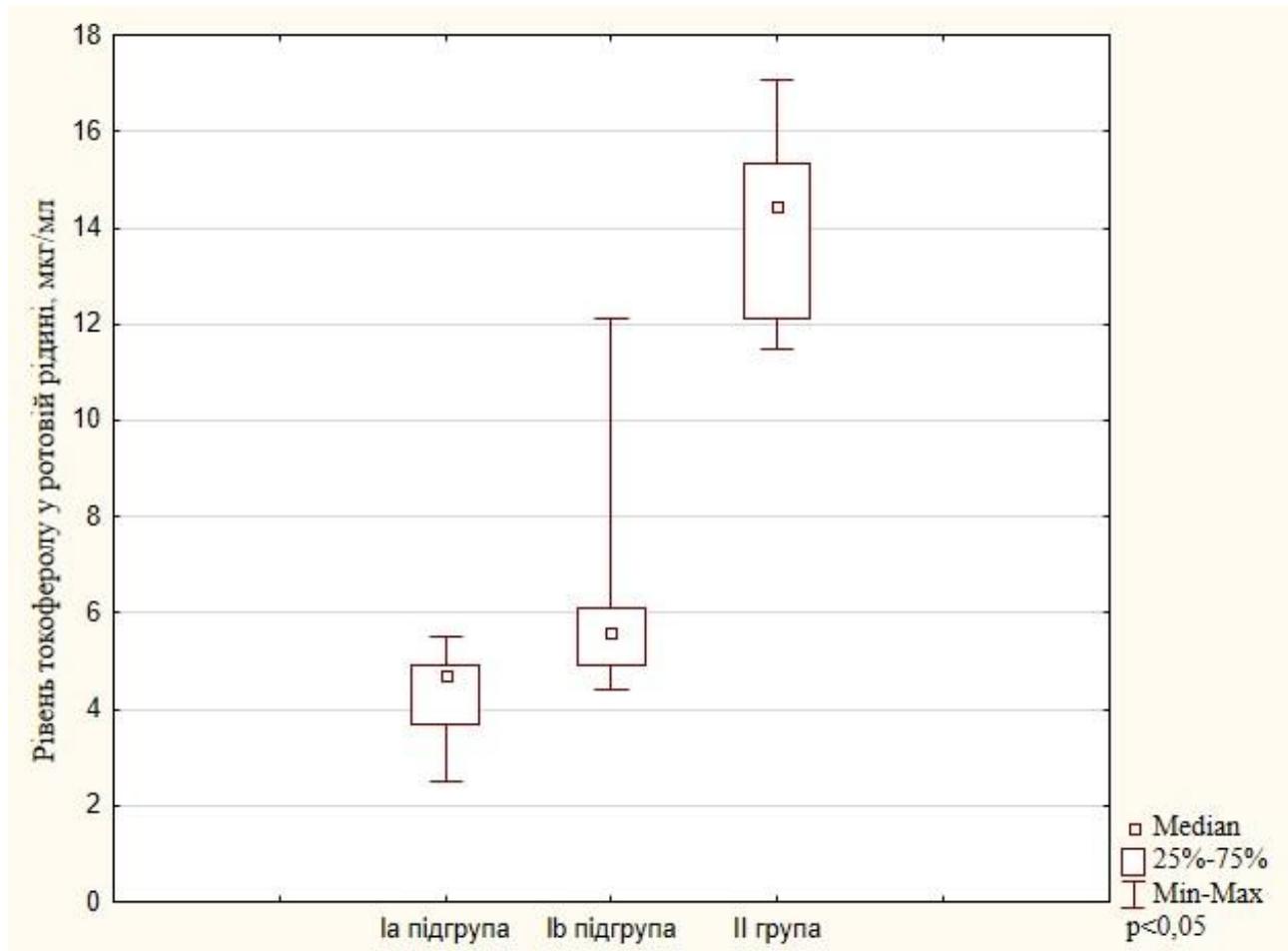


Рисунок 3.6 - Рівень токоферолу у ротовій рідині дітей з прогресуючою та стабільною міопією та дітей без офтальмологічної патології.

Рівень VDBP також був достовірно нижчий у 1,3 рази у дітей з прогресуючим перебігом, ніж у дітей з стабільним перебігом: 8,17 [4,78; 10,49] нг/мл та 10,42 [9,28; 10,82] нг/мл відповідно (рис. 3.7) ($p < 0,05$).

Відносно III групи спостереження, рівень VDBP був у 1,8 рази нижче у дітей з прогресуючим перебігом ($p < 0,05$).

Описані вище результати вказують, на зниження рівнів вітамінів у ротовій рідині, які більш виражені у дітей з прогресуючим перебігом міопії.

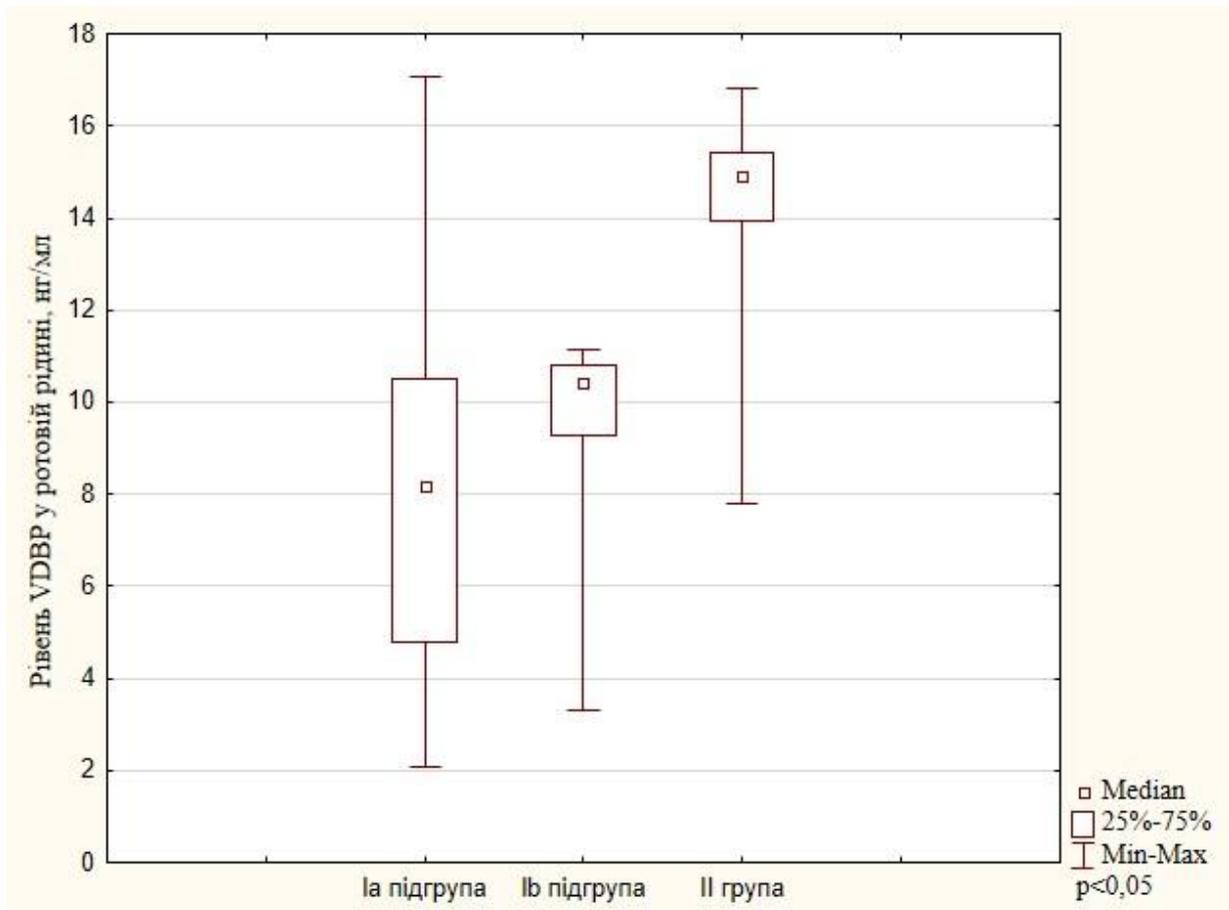


Рисунок 3.7 - Рівень VDBP у ротовій рідині дітей з прогресуючою та стабільною міопією та дітей без офтальмологічної патології.

Зокрема, рівні ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу, є важливими додатковими маркерами, які можуть бути пов'язані з прогресуванням міопії та вказують на можливу роль цих вітамінів у патогенезі даного захворювання у дитячому віці.

На наступному етапі нас цікавило, які показники рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу дозволяють діагностувати прогресуючий перебіг міопії в дитячому віці. Тому, було проведено ROC-аналіз кількісної характеристики чутливості та специфічності рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу.

За даними ROC-аналізу отримана кількісна характеристика чутливості та специфічності показників ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу у дітей з прогресуючою міопією, яка мала статистично значущі відмінності від показників дітей з стабільним перебігом міопії.

Оптимальне значення порогу відсікання, що забезпечує максимальні значення чутливості і специфічності, для показника ретинолу у ротовій рідині у дітей з прогресуючою міопією складає $\leq 99,602$ нг/мл (рис. 3.8).

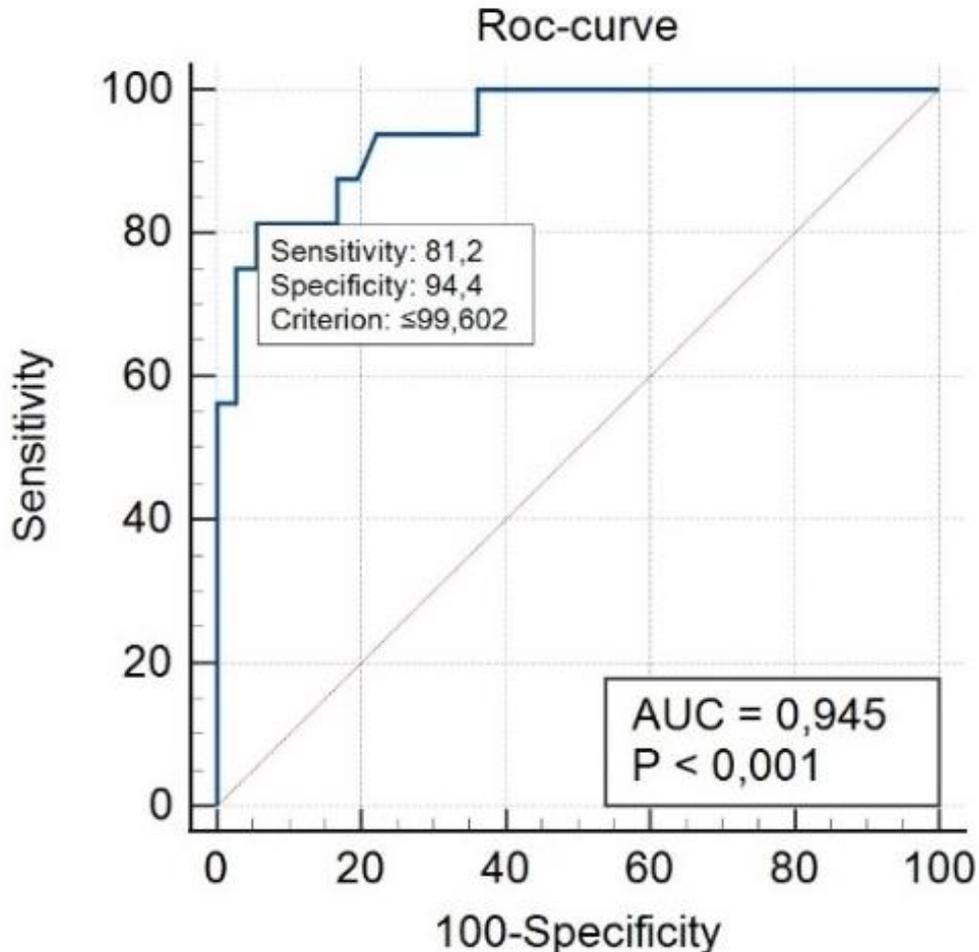


Рисунок 3.8 - ROC-аналіз діагностичної ефективності показника ретинолу у ротовій рідині в діагностиці прогресуючого перебігу міопії.

При виборі цього порогу чутливість становила 81,2 %, специфічність 94,4 %. Площа під ROC-кривою AUC становила $0,945 \pm 0,03$ (ДІ 0,85-0,98) ($p < 0,001$).

Для показника рівню 25-гідроксिवітаміну Д у ротовій рідині дітей значення точки порогу відсікання, що забезпечує максимальні значення чутливості і специфічності, складає $\leq 20,154$ нг/мл.

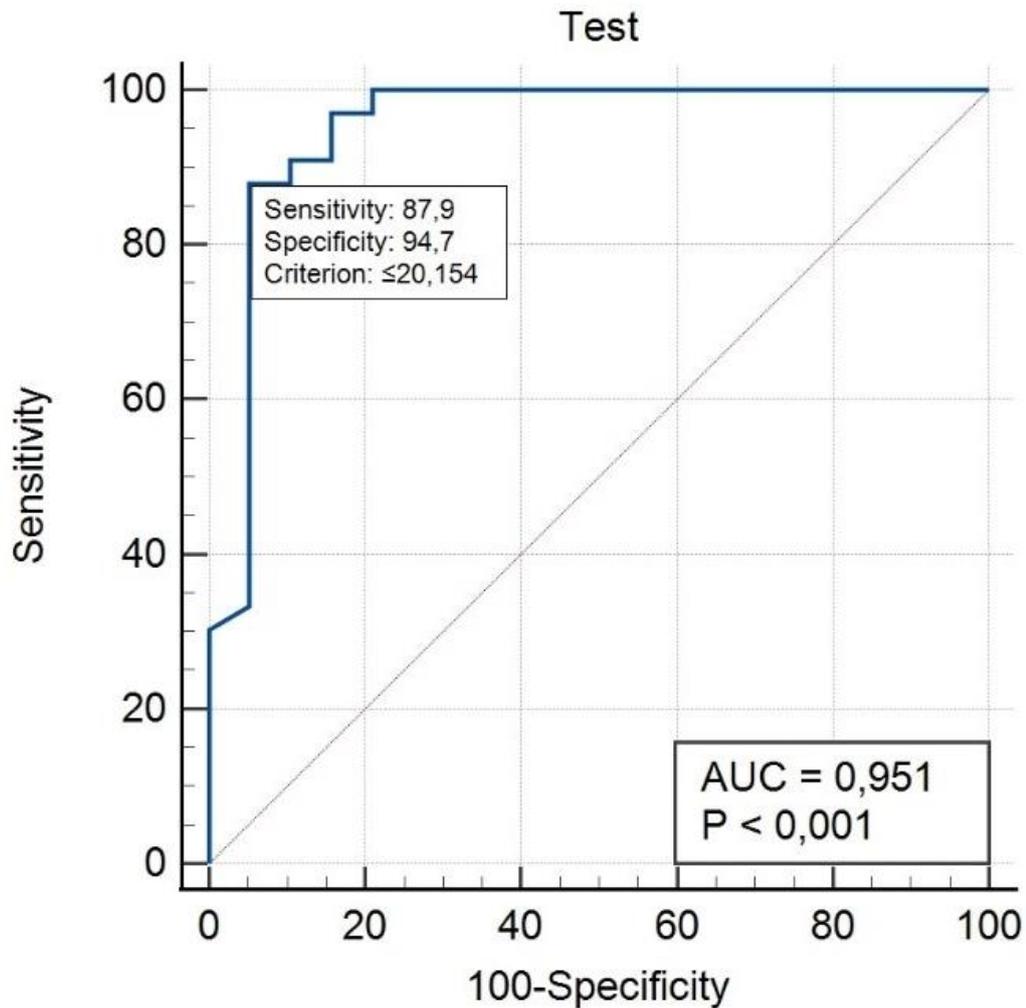


Рисунок 3.9 - ROC-аналіз діагностичної ефективності показнику 25-гідроксिवітаміну Д у ротовій рідині в діагностиці прогресуючого перебігу міопії.

При виборі цього порогу чутливість становить 87,9 %, специфічність 94,7 %. Площа під ROC-кривою AUC складає $0,95 \pm 0,03$ (ДІ 0,89-0,98) ($p < 0,001$) (рис.3.9).

Оптимальне значення порогу відсікання, що забезпечує максимальні значення чутливості і специфічності, для показника токоферолу у ротовій рідині у дітей складає $\leq 5,129$ мкг/мл. При виборі цього порога чутливість становила 85,7 %, специфічність 90,3 %. Площа під ROC-кривою AUC складала $0,940 \pm 0,03$ (ДІ 0,83-0,98) ($p < 0,001$) (рис. 3.10).

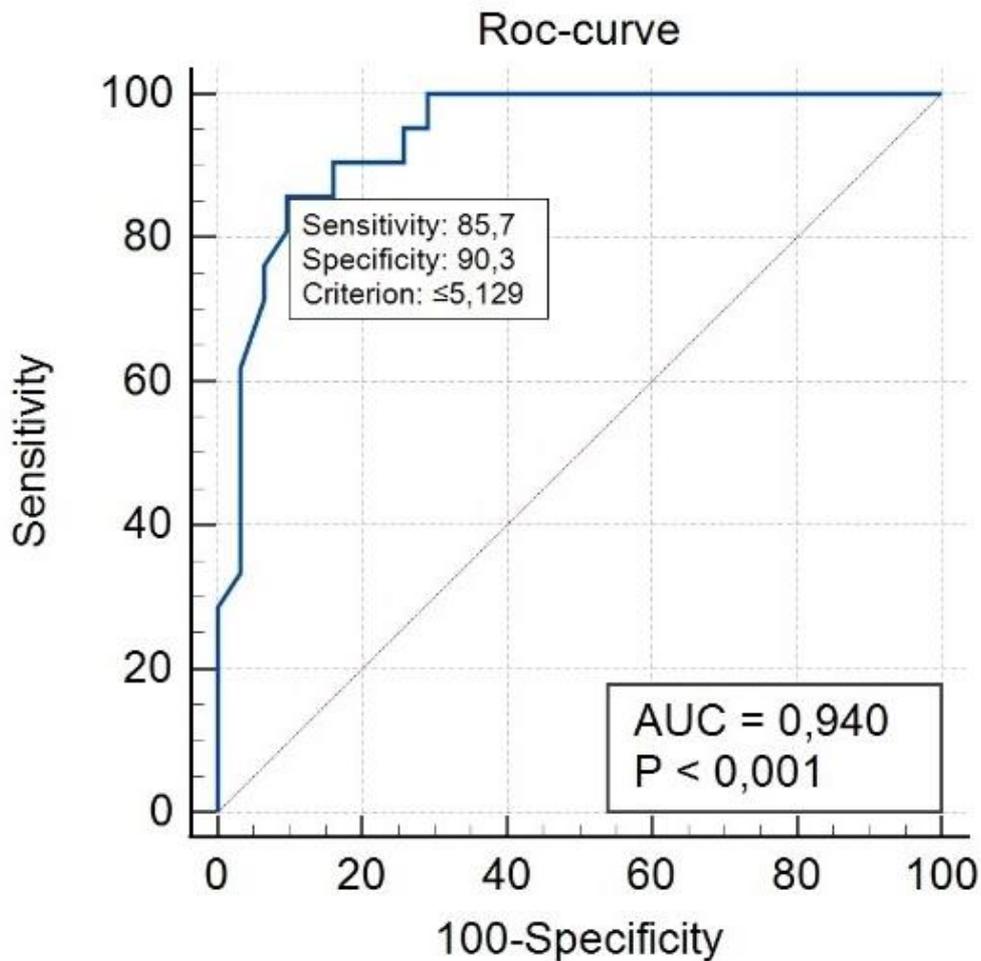


Рисунок 3.10 - ROC-аналіз діагностичної ефективності показнику токоферолу у ротовій рідині в діагностиці прогресуючого перебігу міопії.

Результати, отримані в ході проведеного ROC-аналізу, свідчать про високу діагностичну значимість рівнів ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу в ротовій рідині як потенційних біомаркерів для виявлення набутої міопії у дітей.

Ці показники продемонстрували значну чутливість та специфічність, що дозволяє використовувати їх для ефективного диференційного діагностування прогресуючих форм міопії, а також для моніторингу її розвитку в клінічній практиці.

Таким чином, результати проведеного дослідження засвідчили, що у дітей з прогресуючим перебігом міопії рівні ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу у ротовій рідині є достовірно нижчим порівняно як з показниками

пацієнтів зі стабільною міопією, так і з показниками дітей контрольної групи. При цьому, простежується тенденція більш вираженого дефіциту ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу саме у дітей з прогресуючим перебігом міопії, що підтверджується статистично значущими міжгруповими відмінностями. Також, було виявлено достовірне зниження рівню VDBP у дітей з прогресуючим перебігом міопії.

Проведений ROC-аналіз дозволив кількісно оцінити діагностичну цінність рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу як додаткових біохімічних маркерів прогресування міопічного процесу, визначивши порогове значення рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу з високими показниками чутливості та специфічності.

3.3. Взаємозв'язок між рівнем вітамінів у ротовій рідині та перебігом міопічного процесу

Для виявлення зв'язку між показниками клінічної рефракції, аксіальної довжини очного яблука, прогресуючим перебігом міопічного рефрактогенезу та рівнем ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу у ротовій рідині було проведено кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

Дані кореляційного аналізу представлено у таблиці 3.4.

Статистично значущі кореляційні зв'язки між рівнями ретинолу, 25-гідроксивітаміну D і токоферолу та показниками зорового аналізатору визначаються у всіх випадках, хоча і різного ступеня.

Так, кореляційний аналіз показав помірний достовірний зворотній зв'язок між рівнем ретинолу та рефракцією ($r = -0,43$, $p < 0,05$).

Таблиця 3.4 - Кореляційна таблиця Спірмена між показниками зорового аналізатора та вітамінним статусом, n-кількість очей

№	Показник	ретинол	25-гідроксивітамін Д	токоферол
1.	Аксіальна довжина очного яблука n=68	-0,60*	-0,50*	-0,47*
2.	Клінічна рефракція n=68	-0,43*	-0,69*	-0,47*
Примітка . * – $p < 0,05$ – статистичні розбіжності між показниками;				

Зворотній зв'язок виявлено між рівнем ретинолу та показниками аксіальної довжини очного яблука ($r = -0,60$, $p < 0,05$). Кореляційний аналіз показав достовірний зворотній зв'язок між аксіальною довжиною ока та рівнем 25-гідроксивітаміну Д ($r = -0,50$, $p < 0,05$). Також статистично достовірний зворотній зв'язок виявлено між клінічною рефракцією та рівнем 25-гідроксивітаміну Д ($r = -0,69$, $p < 0,05$).

Помірний достовірний зворотній зв'язок виявлено між рівнем токоферолу та рефракцією ($r = -0,47$, $p < 0,05$).

Водночас статистично достовірний зворотній зв'язок виявлено між рівнем токоферолу у ротовій рідині та аксіальною довжиною очного яблука ($r = -0,47$, $p < 0,05$).

Подальші дослідження кореляційного зв'язку стосувалися визначенню впливу рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині на перебіг міопічного процесу (рис. 3.11-3.13).

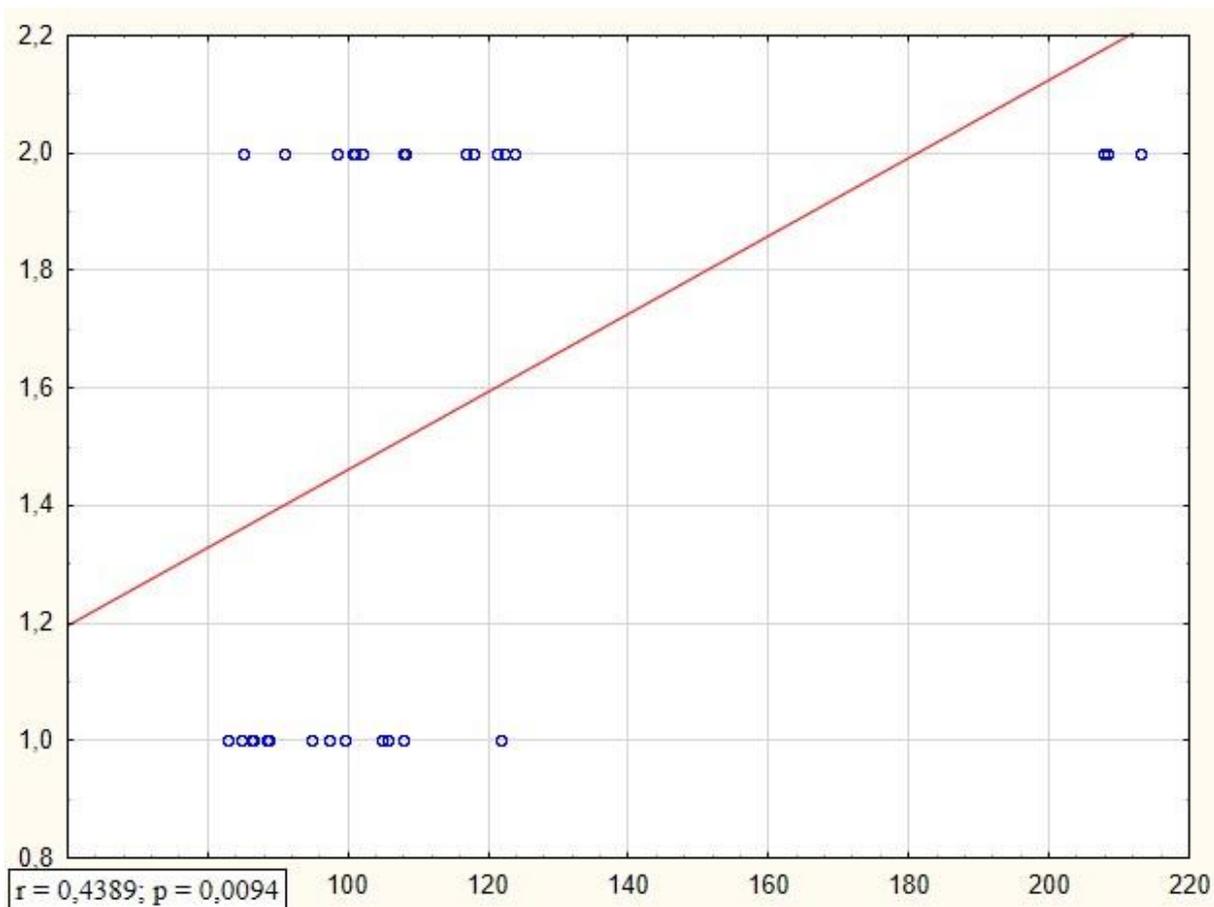


Рисунок 3.11 - Кореляційний зв'язок між рівнем ретинолу та прогресуючим перебігом міопії у дітей.

Найбільш виражений кореляційний зв'язок виявлено між прогресуючим перебігом міопії та рівнем 25-гідроксिवітаміну Д у дітей з міопією ($r=0,69$, $p<0,05$), (рис. 3.12).

Помірний достовірний зв'язок виявлено між рівнем ретинолу та прогресуючим перебігом міопії ($r=0,43$, $p<0,05$), (рис.3.11).

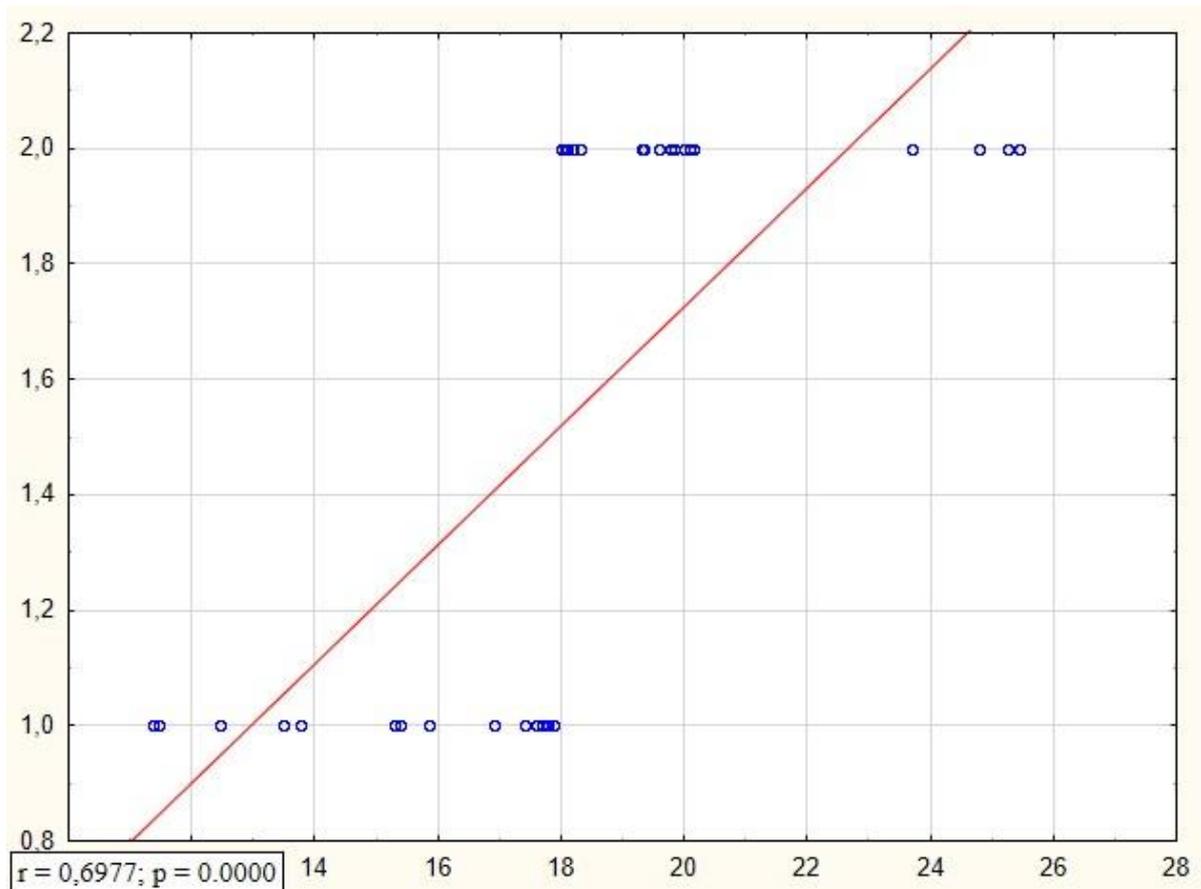


Рисунок 3.12 - Кореляційний зв'язок між прогресуючим перебігом міопії та рівнем 25-гідроксिवітаміну Д у дітей з міопією.

Між рівнем токоферолу та прогресуючим перебігом міопії також було встановлено достовірний зв'язок хоча і помірною ступеню ($r=0,47, p<0,05$), (рис. 3.13).

Встановлені взаємозв'язки між показниками зорового аналізатору та рівнем ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D, та токоферолу є важливими для підтримки нормального рефрактогенезу.

Дефіцит цих вітамінів, ймовірно, порушує гомеостаз склеральної оболонки та інших структур зорового аналізатора, що сприяє збільшенню аксіальної довжини очного яблука та рефракції.

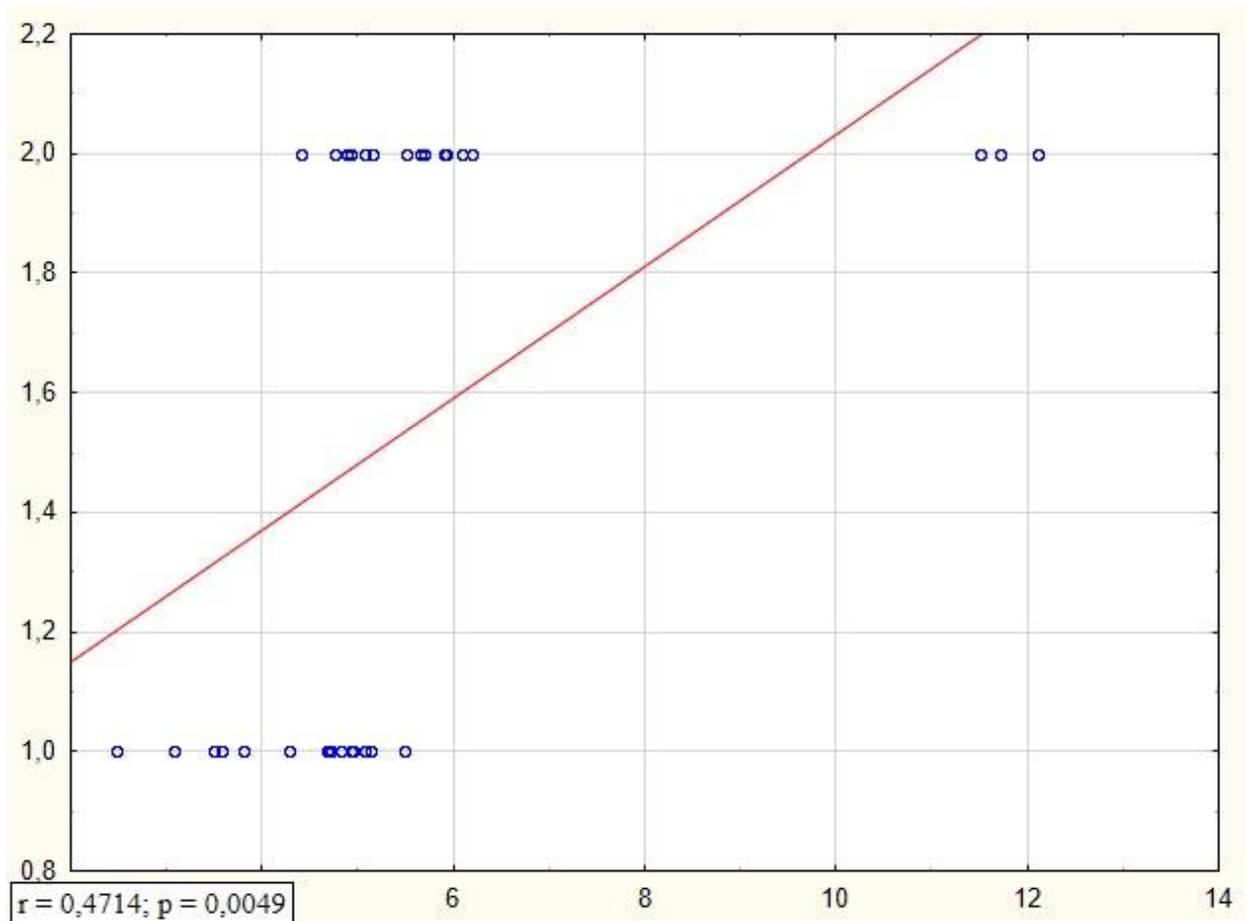


Рисунок 3.13 - Кореляційний зв'язок між рівнем токоферолу та прогресуючим перебігом міопії у дітей.

Використання ротової рідини як неінвазивного біологічного матеріалу для оцінки вітамінного статусу додатково посилює практичну цінність отриманих даних, особливо в педіатричній практиці, де безпечність і комфорт діагностичних процедур мають першочергове значення для пацієнта та його батьків або законних представників.

Отже, виявлені взаємозв'язки між рівнями ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу і показниками клінічної рефракції, аксіальної довжини очного яблука та прогресуючим перебігом міопічного рефрактогенезу підтверджують роль у патогенезі прогресуючої міопії та вказують на необхідність розробки нових діагностичних і терапевтичних стратегій.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на оцінку ефективності корекції вітамінного дефіциту для уповільнення прогресування міопії у дітей.

Резюме до розділу 3

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що у дітей з міопією спостерігається суттєве зниження запасів відносної акомодатції — в середньому в 1,5 рази порівняно з показниками дітей із контрольної групи ($p < 0,05$), збільшення аксіальної довжини очного яблука в середньому на 1,72 мм, на відміну від дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

Виявлено достовірне зниження рівнів вітамінів у ротовій рідині дітей із міопією порівняно з контрольною групою. Встановлено, що середні концентрації ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу у пацієнтів із міопією були знижені відповідно у 2,0; 2,2 та 2,9 рази ($p < 0,05$). Також спостерігалось зниження концентрації транспортного білка вітаміну D — VDBP — у 1,5 рази порівняно з дітьми контрольної групи ($p < 0,05$).

Виявлено, що у дітей з прогресуючою міопією рівні ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу були ще більш зниженими — у 2,3; 2,4 та 3,0 рази відповідно порівняно з умовно-здоровими дітьми ($p < 0,05$), а рівень VDBP у цій підгрупі був нижчим у 1,8 рази ($p < 0,05$). Проведений ROC-аналіз визначив порогові значення біомаркерів із високими показниками чутливості та специфічності:

1) для ретинолу в ротовій рідині оптимальне порогове значення, що забезпечує максимальну діагностичну точність, склало $\leq 99,602$ нг/мл, чутливість - 81,2 %, специфічність - 94,4 %;

2) для 25-гідроксивітаміну D — $\leq 20,154$ нг/мл, чутливість - 87,9 %, специфічність - 94,7 %;

3) для токоферолу — $\leq 5,129$ мкг/мл, чутливість - 85,7 %, специфічність - 90,3%.

Кореляційним аналізом встановлено статистично достовірні зворотні зв'язки середньої сили між рівнем ретинолу та клінічною рефоакцією ($r = -0,43$, $p < 0,05$), між рівнем ретинолу та аксіальною довжиною очного яблука ($r = -0,60$, $p < 0,05$), між аксіальною довжиною очного яблука та концентрацією 25-гідроксивітаміну D ($r = -0,50$, $p < 0,05$), між рівнем 25-гідроксивітаміну D та

клінічною рефракцією ($r = -0,69$, $p < 0,05$), між рівнем токоферолу та клінічною рефракцією ($r = -0,47$, $p < 0,05$), а також між токоферолом і аксіальною довжиною очного яблука ($r = -0,47$, $p < 0,05$).

Встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем вітамінів у ротовій рідині та прогресуючим перебігом міопії. Помірні достовірні зв'язки виявлено між рівнем ретинолу та прогресуючим перебігом міопії ($r=0,43$, $p<0,05$), а також між рівнем токоферолу та прогресуючим перебігом міопії ($r=0,47$, $p<0,05$). Виражений кореляційний зв'язок встановлено між прогресуючим перебігом міопії та рівнем 25-гідроксивітаміну Д у дітей з міопією ($r=0,69$, $p>0,05$).

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [273-277].

РОЗДІЛ 4

КОРЕКЦІЯ ДЕФІЦИТУ РЕТИНОЛУ, 25-ГІДРОКСИВІТАМІНУ Д ТА ТОКОФЕРОЛУ В ЛІКУВАННІ ПРОГРЕСУЮЧОЇ МІОПІЇ У ДІТЕЙ

Згідно з результатами нашого дослідження, представленими в 3 розділі, встановлено, що у пацієнтів дитячого віку з міопією спостерігаються функціональні та біометричні зміни зорового аналізатора, порушення вітамінного статусу, зокрема зниження рівнів ретинолу, 25-гідроксिवітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині, які відбуваються на фоні прогресуючого перебігу даного захворювання.

Проведений ROC-аналіз оцінки діагностичної значущості представлених показників у попередньому розділі дисертаційного дослідження дозволив встановити порогові значення рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу із високими показниками чутливості та специфічності. Ці показники можуть розглядатися як маркери ризику прогресування міопії у дітей та вказують на необхідність додаткового лікування.

З огляду на результати, отримані під час вивчення функціонального стану зорового аналізатора, біометричних даних та даних біохімічних досліджень нами запропонована наступна тактика діагностики та лікування дітей з прогресуючою міопією, яка представлено на рис. 4.1.

Пацієнтам в якості додаткової терапії призначались вітаміну Д 2000 МО/добу, ретинолу 2000 МО/добу, токоферолу 10 мг/добу . Курс лікування склав 2 місяці.

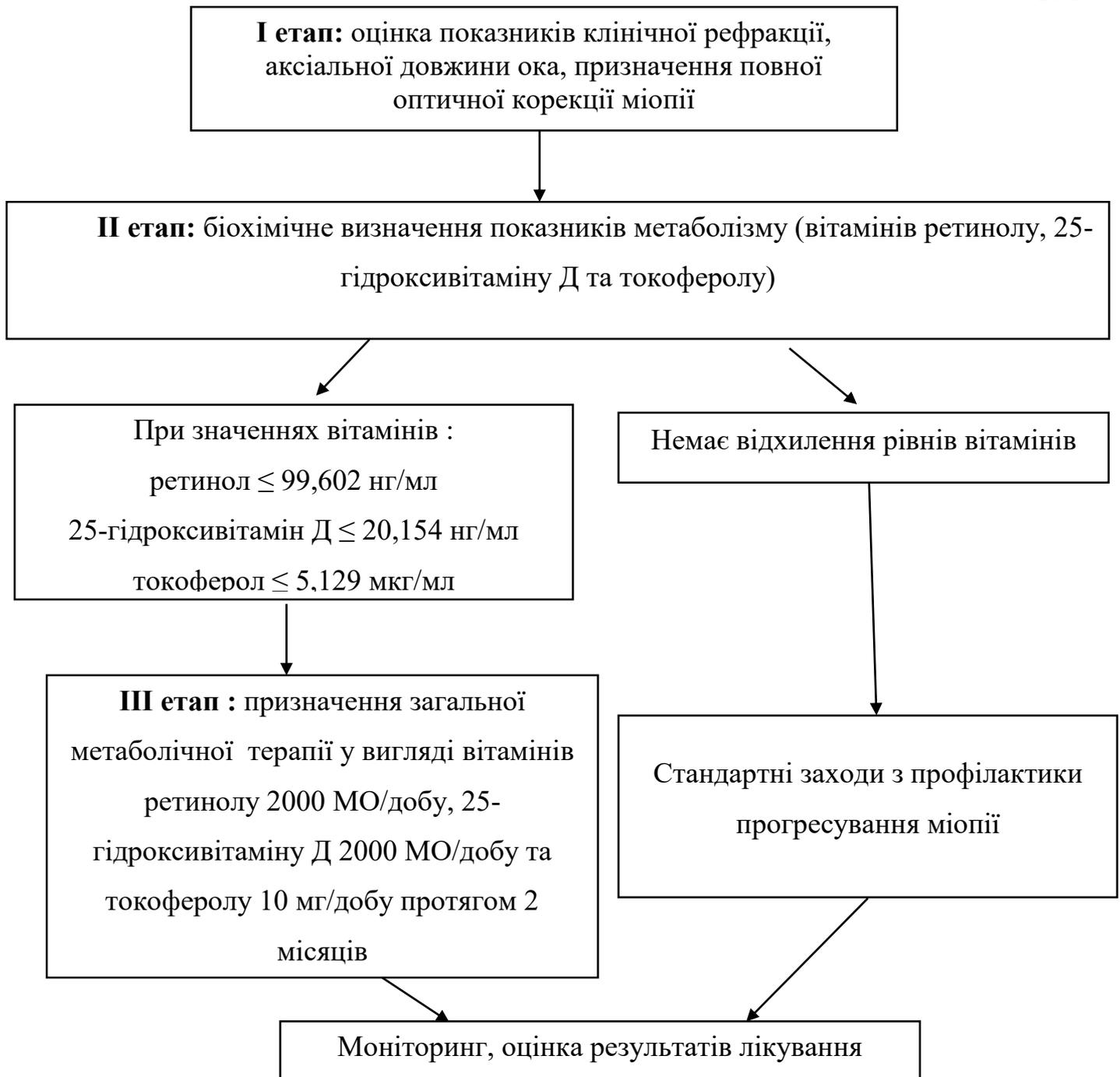


Рисунок 4.1 - Запропонований алгоритм діагностики та лікування прогресуючої набутої міопії у дітей.

4.1. Динаміка функціональних, біометричних, біохімічних показників у дітей з міопією при додатковому призначенні загальної вітамінної терапії

Запропонована методика лікування використана у 26 дітей (52 ока) з міопією.

Данні змін гостроти зору, запасу відносної акомодатії, рефракції та аксіальної довжини очного яблука представлені у вигляді таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Динаміка функціональних та біометричних показників зорового аналізатора у дітей з прогресуючою міопією протягом року спостереження $Me [Q25;Q75]$, n- кількість очей

Показник	До лікування, n=52	Через 12 місяців, n=52
Гострота зору без корекції	0,18 [0,11; 0,22] *	0,30 [0,30; 0,40]
Запас відносної акомодатії, дптр	2,13* [2,00; 2,38]	3 [2,75; 3,00]
Рефракція, дптр	-2,00 [-1,75;-2,38]	-2,50* [-2,21;-3,00]
Аксіальна довжина, мм	24,55 [24,28;25,11]	24,84* [24,63;25,31]
Δ клінічної рефракції, дптр		0,31# [-0,25;-0,87]
Δ аксіальної довжини ока, мм		0,20# [0,18; 0,57]
Примітка. * – $p < 0,05$ – значення статистичної розбіжності на початку та наприкінці спостереження всередині однієї групи;		

Додаткове призначення пацієнтам вітамінної терапії показало наступні результати (таблиця 4.1).

Гострота зору без корекції у дітей з міопією підвищилася до рівня 0,30 [0,30; 0,40], що є статистично значущим відносно початкових даних ($p < 0,05$).

Після лікування запаси відносної акомодатії збільшились у 1,4 рази відносно початкових даних ($p < 0,05$). Так, показники запасу відносної акомодатії після лікування становили 3 [2,75; 3,00] дптр ($p < 0,05$).

Зміни клінічної рефракції та аксіальної довжини ока відносно початкових даних становили Δ 0,31 [-0,25;-0,87] дптр ($p < 0,05$) та Δ 0,20 [0,18; 0,57] мм ($p < 0,05$) відповідно.

Зміни біохімічних показників у ротовій рідині ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу представлені на рисунках (рис. 4.2 - 4.4).

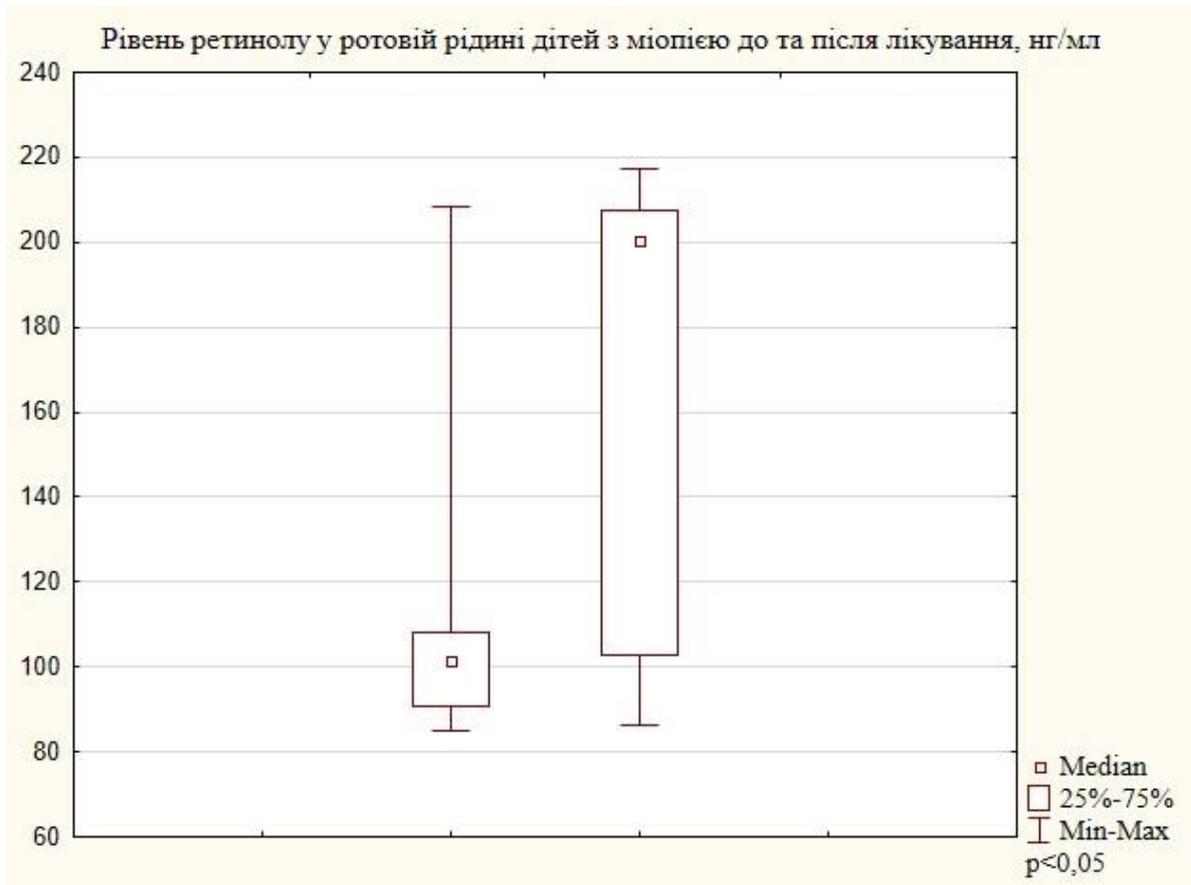


Рисунок 4.2 - Рівень ретинолу у дітей з міопією до та після лікування.

Після проведеного лікування спостерігається достовірне збільшення рівня ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у даній категорії дітей ($p < 0,05$), (рис. 4.2 - 4.4).

Як видно, з (рис. 4.2) після проведеного лікування спостерігається збільшення рівня ретинолу майже у 2 рази відносно початкових даних.

Так, рівень ретинолу у ротовій рідині після лікування досяг рівню 200,463 [102,92; 207,41] нг/мл ($p < 0,05$).

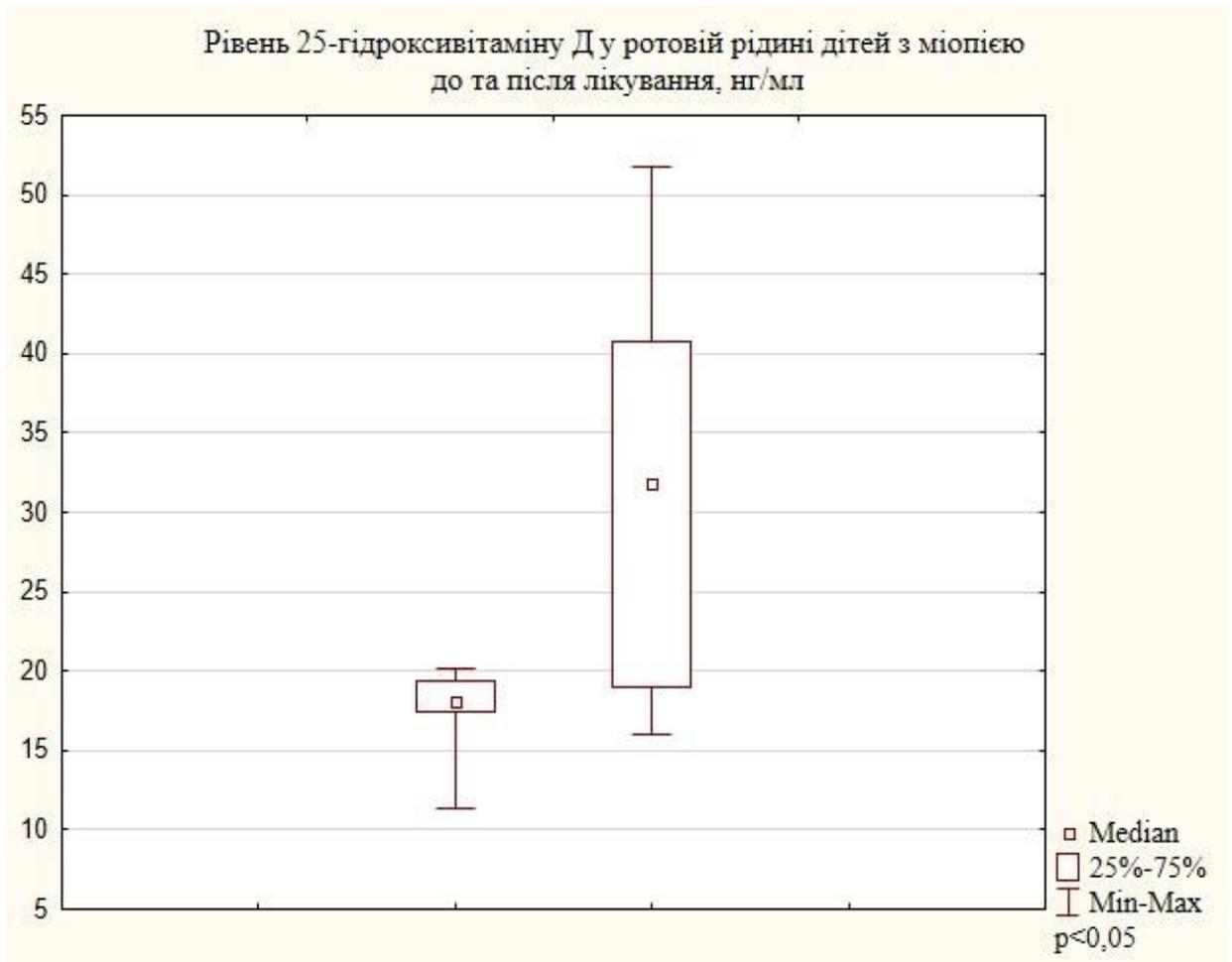


Рисунок 4.3 - Рівень 25-гідроксिवітаміну Д у дітей з міопією до та після лікування.

У той самий час було зафіксовано достовірне підвищення концентрації 25-гідроксिवітаміну D у ротовій рідині, яка збільшилась в 1,8 рази ($p < 0,05$).

Так рівень даного вітаміна збільшився з показника 18,02 [17,41; 19,35] нг/мл до рівня 31,83 [19,05; 40,77] нг/мл, що представлено на рис. 4.3 ($p < 0,05$).

Після додаткової вітамінної терапії виявлено статистично значуще зростання рівня токоферолу у 2,3 рази та становило 11,53 [5,44; 14,45] мкг/мл ($p < 0,05$), (рис. 4.4).

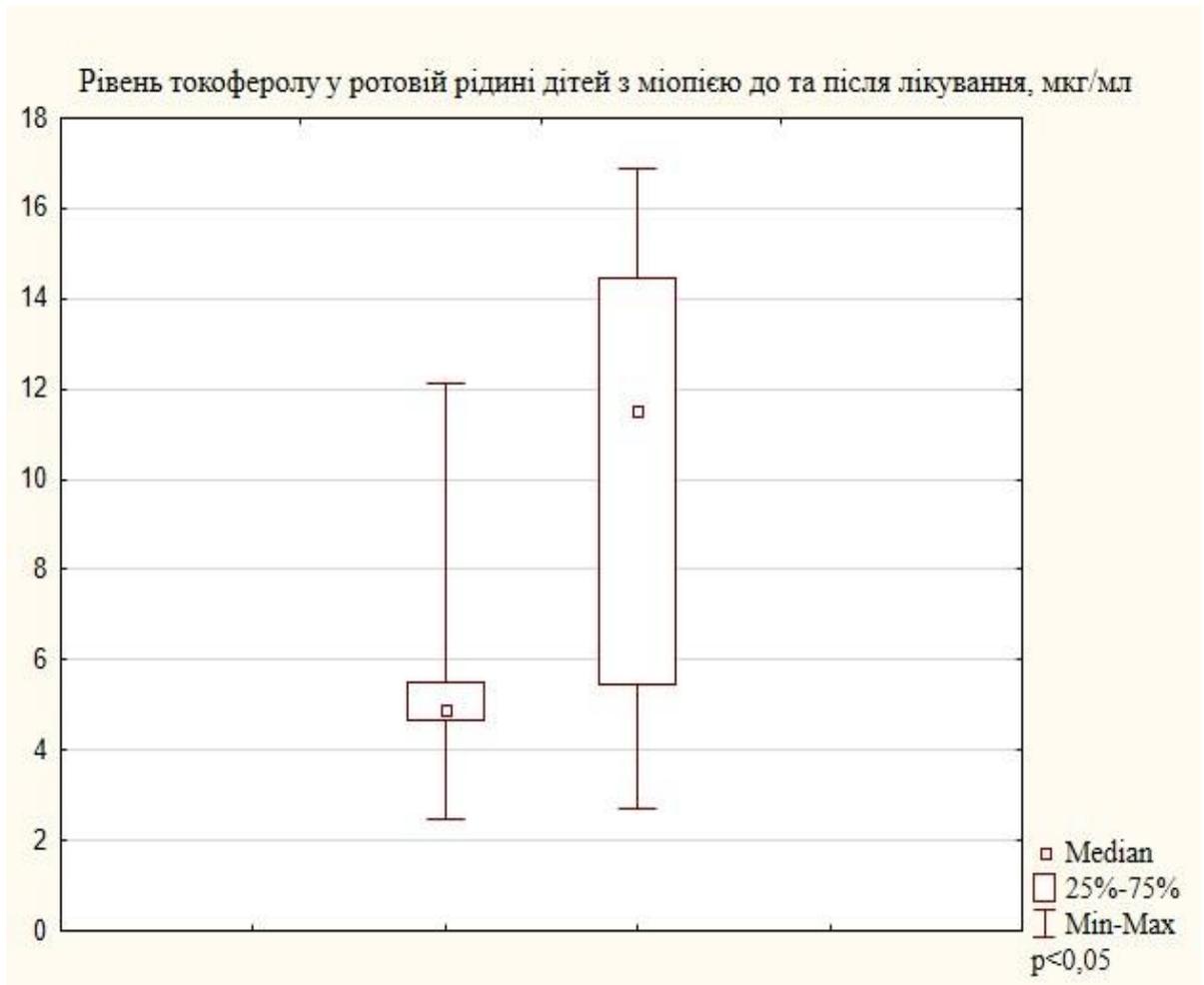


Рисунок 4.4 - Рівень токоферолу у дітей з міопією до та після лікування.

4.2. Клінічна оцінка розробленої тактики лікування дітей з прогресуючою міопією

Дані, наведені в підрозділі 4.1 свідчать про позитивний вплив запропонованої тактики лікування на функціональні, біометричні, біохімічні показники у дітей з міопією. Для клінічної оцінки розробленої тактики лікування сформовано 2 групи спостереження дітей з прогресуючою міопією. В якості основної групи було взято 26 пацієнтів (52 ока), що описані у підрозділі 4.1, в лікуванні яких використовувалася додаткова вітамінна терапія. Групу порівняння склали 30 дітей (60 очей), які не отримували додаткову терапію. Дані цих пацієнтів оцінено ретроспективно. Основна та група порівняння були репрезентативними за віковими, статевими характеристиками, а також за основними функціональними та

біометричними показниками (клінічної рефракції, аксіальної довжини) зорового аналізатора.

Ефективність застосування вітамінної терапії у лікуванні дітей з прогресуючою міопією оцінювали за даними запасу відносної акомодатції, некоригованої гостроти зору, клінічної рефракції, аксіальної довжини ока протягом 12 місяців спостереження (табл.4.2). Дослідження ефективності додаткового призначення вітамінної терапії пацієнтам з міопією виявило суттєві відмінності у динаміці офтальмологічних показників

Таблиця 4.2 - Динаміка функціональних показників зорового аналізатору, клінічної рефракції, аксіальної довжини ока у дітей, які отримували вітамінну терапію та групи порівняння протягом року спостереження Me [Q25;Q75], n- кількість очей

Показник	n=52	n=60
Гострота зору без корекції на початку спостереження	0,18 [0,11; 0,22] *	0,16 [0,10; 0,20]
Гострота зору без корекції через 12 місяців спостереження	0,30 [0,30; 0,40]	0,19 [0,14; 0,20]
Запас відносної акомодатції на початку спостереження, дптр	2,13* [2,00; 2,38]	2,00 [2,00; 2,25]
Запас відносної акомодатції через 12 місяців спостереження, дптр	3 [2,75; 3,00]	2,25 [2,00; 2,50]
Рефракція на початку спостереження, дптр	-2,00 [-1,75;-2,38]	-2,00 [-1,88;-2,60]

Продовження таблиці 4.2

Рефракція через 12 місяців спостереження, дптр	-2,50* [-2,21;-3,00]	-2,95# [-2,47;-3,00]
Δ клінічної рефракції, дптр	0,31# [-0,25;-0,87]	0,63# [-0,25;-1,00]
Аксіальна довжина на початку спостереження, мм	24,55 [24,28;25,11]	24,56 [24,13;24,89]
Аксіальна довжина через 12 місяців спостереження, мм	24,84* [24,63;25,31]	25,18# [24,54; 25,39]
Δ аксіальної довжини ока, мм	0,20# [0,18; 0,57]	0,46# [0,17; 0,66]
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – значення статистичної розбіжності на початку та наприкінці спостереження всередині однієї групи; Примітка 2. # – $p < 0,05$ – значення статистичної розбіжності між I та II групами спостереження.		

Гострота зору без корекції у дітей основної групи підвищилась у 1,7 рази з 0,18 [0,11; 0,22] до 0,30 [0,30; 0,40], що є статистично значущим відносно початкових даних ($p < 0,05$). Натомість, підвищення гостроти зору у групи порівняння з 0,16 [0,10; 0,20] до 0,19 [0,14; 0,20] не мало статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Гострота зору з корекцією в I та II групі становила 1,0.

Водночас, статистично значуще збільшення ЗВА спостерігається у дітей, які отримували вітамінну терапію у 1,4 рази до рівня 3 [2,75; 3,00] дптр ($p < 0,05$). Показники ЗВА у II групі через 12 місяців спостереження не мали статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Збільшення рефракції та аксіальної довжини очного яблука спостерігались через 12 місяців в обох групах спостереження. Однак, найменш виражені

коливання офтальмологічних показників демонстрували середні значення клінічної рефракції та аксіальної довжини ока в основній групі, до складу якої входили діти, які отримували вітамінну терапію. У даних пацієнтів Δ клінічної рефракції та Δ аксіальної довжини ока протягом року спостереження становили - 0,31 [-0,25;-0,87] дптр та 0,20 [0,18; 0,57] мм відповідно, що мало статистично значущу різницю з початковими даними протягом року спостереження ($p < 0,05$).

Натомість у дітей з групи порівняння, які не отримували вітамінної терапії, спостерігалось більш виражені зміни - дані Δ клінічної рефракції та Δ аксіальної довжини ока протягом року спостереження становили: 0,63 [-0,25;-1,00] дптр та 0,46 [0,17; 0,66] мм відповідно що мало статистично значущу різницю з початковими даними протягом року спостереження ($p < 0,05$). Варто зазначити, що у дітей, які не отримували вітамінної терапії, показники Δ клінічної рефракції та Δ аксіальної довжини ока в середньому перевищують у 2 та 2,3 рази відповідно ($p < 0,05$) показники дітей основної групи, які додатково отримували вітамінну терапію.

Отримані результати узагальнюють дані вітчизняних та зарубіжних дослідників, доповнюють базу даних щодо визначення патогенетичних факторів ризику прогресування міопії, свідчать, що міопічний рефрактогенез відбувається на фоні дисбалансу вітамінного статусу [278].

Це обумовлено, наймовірніше, порушенням метаболічних та окисно-відновних процесів в організмі дитини, а також гіпоксією склери та несприятливим впливом зовнішнього середовища у даної категорії пацієнтів, на що і вказують дані літературних джерел [142, 175, 278, 279].

Також проаналізовано, яка кількість дітей протягом року спостереження мала прогресуючий та стабільний перебіг міопії. З таблиці 4.3 видно, що стабільний перебіг міопії на початку спостереження у дітей основної групи та групи порівняння спостерігався у 52 % та у 53 % випадків відповідно.

Однак, наприкінці 12 місяців спостереження в I групі кількість випадків стабільного перебігу міопії збільшилась у 1,4 рази й становила 72 %, на відміну від

дітей II групи спостереження, у яких кількість випадків зменшилась у 1,3 рази та склало 42 % випадків ($p < 0,05$). Дані показники у II групі спостереження свідчать про формування несприятливої динаміки перебігу міопії та її тенденцію до прогресування за умов відсутності коригувального впливу вітамінної терапії ($p < 0,05$).

Тобто, частота стабільного перебігу міопії була у 1,7 рази вищою серед дітей основної групи, які отримували вітамінну терапію, на відміну від дітей групи порівняння, дані представлено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 - Динаміка перебігу міопії у дітей, які отримували вітамінну терапію та у дітей групи порівняння протягом року спостереження

Група	% стабільного перебігу на початку спостереження	% стабільного перебігу через 12 місяців спостереження
Діти, які отримували вітамінну терапію	52 % випадків*	72 % випадків
II група (порівняння)	53 % випадків*	42 % випадків
Примітка. * – $p < 0,05$ – значення статистичної розбіжності на початку та наприкінці спостереження всередині однієї групи;		

Доцільність призначення метаболічної підтримки у вигляді вітамінів, ймовірно, пов'язана з позитивним впливом на хоріоїдальний кровотік та позаклітинний матрикс, що, в свою чергу, може пригнічувати гіпоксію склери. Гіпоксія склери, як відомо, провокує прогресування міопії [106, 268].

Під дією нутрієнтів активуються ключові ферментативні системи, що беруть участь у регуляції клітинного метаболізму. Одночасно посилюються механізми антиоксидантного захисту, завдяки чому зменшується негативний вплив активних форм кисню та вільних радикалів на структури очного яблука. Це сприяє зниженню оксидативного стресу, стабілізації функціонального стану клітин і підтриманню

їхньої життєздатності. У результаті відбувається активізація відновних процесів у тканинах ока, що може позитивно впливати на швидкість відновлення та покращення зорових функцій при міопії. У зв'язку з цим метаболічна підтримка із застосуванням вітамінів розглядається як перспективний напрям, який має клінічний потенціал щодо стабілізації перебігу міопії, а також зниження ризику прогресування захворювання та профілактики можливих ускладнень [226,267].

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують доцільність та ефективність застосування вітамінної терапії як одного з патогенетично обґрунтованих чинників, здатних уповільнювати прогресування міопічних змін у дітей.

Резюме до розділу 4

Таким чином, аналіз ефективності додаткового призначення загальної вітамінної терапії в комплексному лікуванні у дітей з прогресуючою міопією показав наступне:

- 1) У пацієнтів з прогресуючою міопією додаткове призначення вітамінної терапії сприяє підвищенню ГЗ та ЗВА у 1,7 рази та у 1,4 рази. відносно початкових даних ($p < 0,05$). Збільшення клінічної рефракції становить в середньому на 0,31 [-0,25;-0,87] дптр ($p < 0,05$), аксіальної довжини ока в середньому на 0,20 [0,18; 0,57] мм($p < 0,05$);
- 2) при додатковому призначенні вітамінної терапії спостерігається збільшення ретинолу в 2 рази, 25-гідроксивітаміну Д в 1,8 рази та токоферолу у 2,3 рази;
- 3) частота стабільного перебігу міопії була у 1,7 рази вищою серед дітей основної групи, які отримували вітамінну терапію, на відміну від дітей групи порівняння

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [280-285].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Міопія в дитячому віці є глобальною проблемою охорони здоров'я по всьому світу. Згідно з дослідженням, яке охопило понад 5,4 мільйона дітей і підлітків у 50 країнах, поширення даної аномалії рефракції у пацієнтів зросло приблизно з 24 % у 1990–2000 роках до 36 % у 2020–2023 роках. За даними огляду літератури, очікується, що до 2050 року на міопію страждатиме близько 40 % дітей і підлітків — понад 740 мільйонів осіб [3, 20].

Згідно з національним статистичним звітом України за 2014-2017 роки, рівень поширеності міопії становив 35,57 та 84,86 на кожні 1000 дітей віком від 7 до 14 років та від 15 до 17 років відповідно, що в десять разів та в 23 рази вище, ніж на кожні 1000 дітей віком від 6 років [20]. Крім того, прогресуюча міопія є серйозним інвалідизуючим захворюванням. На підставі наукових даних, встановлено, що прогресуюча міопія становить близько 80 % у структурі випадків дитячої інвалідності зору та 32,7 % випадків дитячої сліпоты в Україні [30, 233, 279].

Висока поширеність зазначеної аномалії рефракції в сучасній дитячій та підлітковій популяції зумовлена не лише спадковими чинниками, а й комплексом набутих поведінкових факторів та факторів навколишнього середовища [3, 21].

Вагому роль у патогенезі міопії відіграють зміни способу життя, характерні для останніх десятиліть, зокрема істотне зростання тривалості та інтенсивності зорового навантаження на близькій відстані. Систематичне використання комп'ютерної техніки, смартфонів, планшетів та інших цифрових пристроїв супроводжується тривалим фіксуванням погляду на об'єктах, розташованих поблизу, що призводить до хронічного перенапруження акомодативного апарату ока. Інтенсивне навантаження на акомодативний апарат при зоровій роботі на близьких відстанях може спричинити тимчасову міопізацію, яка, за відсутності адекватного відпочинку або гігієнічних умов, може переходити у стійкі морфофункціональні зміни очного яблука [3, 21, 88].

Одночасно спостерігається зменшення часу, який діти та підлітки проводять на відкритому повітрі за умов природнього освітлення, що розглядається як один із факторів розвитку міопії. Сукупний вплив зазначених чинників створює сприятливе середовище для виникнення та прогресування міопії, посилюючи прояви генетичної схильності та сприяючи її реалізації на клінічному рівні [3, 21].

Підвищення рівня міопії у всьому світі особливо прискорилося під час пандемії COVID-19, що пов'язано зі зниженням часу, проведеного на свіжому повітрі, і збільшенням користування екранами.

Так, у дослідженні, проведеному серед школярів у Ханчжоу, міопія сягнула 55,3 % загального рівня, зростаючи з 5,8 % у дитсадку до 85,0 % у старших класах; ключовими факторами, за даними дослідників, були низький рівень активності на відкритому повітрі, тривале користування електронними екранами – персональними комп'ютерами, планшетами та телефонами, а також неправильна постава та умови навколишнього освітлення [286].

Цікавим є дослідження українських науковців Венгер, Коновалової та Бурдейного (2024), яке акцентує увагу на високій актуальності даної проблеми. Вчені зазначають, що зростання поширеності міопії серед дітей корелює не лише зі зміною способу життя, а й із широким упровадженням дистанційного формату навчання на території України з 2020 року. Одна з першочергових причин запровадження такого формату навчання припадала на період пандемії COVID-19, наступною причиною стало введення воєнного стану в Україні. Перераховані фактори обумовлюють збільшення зорового навантаження на близьких відстанях у дітей та підлітків [287].

Навантаження на акомодативний апарат дитини, збільшення тривалості зорового навантаження на близькій відстані, зменшення часу проведеного на відкритому повітрі призводить до підвищення ризиків формування й прогресування міопічного рефрактогенезу у дитячому віці [21, 286, 287].

Сучасні наукові дані свідчать, що аксіальна довжина очного яблука та показники клінічної рефракції перебувають у тісному функціональному зв'язку з

активністю низки метаболічних генів, а також із залученням мітохондріальних шляхів клітинного енергетичного обміну. Така взаємодія вказує на те, що під час формування міопічного типу рефракції відбуваються системні зміни метаболічних процесів, зокрема порушення механізмів енергопродукції та регуляції клітинного гомеостазу. Зазначені зміни метаболічного гомеостазу дають підстави розглядати міопію не лише як оптичний чи структурний феномен, а як складний біологічний процес, у якому метаболічна дисфункція посідає важливе місце в патогенезі даної аномалії рефракції [120, 288].

Висувається наукова гіпотеза, згідно з якою в умовах розвитку міопії клітини сітківки активують синтез низки біохімічних сигнальних молекул. Ці медіатори беруть участь у регуляції структурно-функціонального стану хоріоїдеї, зокрема впливають на її товщину, а також опосередковано контролюють процеси ремоделювання та росту склери. Такий механізм розглядається як один із ключових ланцюгів патогенезу міопії, що відображає складну взаємодію між нейросенсорною тканиною, судинною оболонкою та фіброзною оболонкою очного яблука [289].

До факторів, що обумовлюють прогресування міопії, належить широкий комплекс як зовнішніх, так і внутрішніх чинників [3, 290, 291, 292].

Серед екзогенних факторів важливу роль відіграють особливості навколишнього середовища та способу життя дитини, зокрема тривале перебування перед екранами в умовах дистанційного навчання, недостатня кількість часу, проведеного на свіжому повітрі, а також характер та якість харчування дитини [3, 290, 291].

Ендогенні чинники включають генетичну схильність, підвищений рівень оксидативного стресу та дисбаланс мікро- і макроелементів, що можуть порушувати нормальні процеси метаболічної регуляції та ремоделювання структур очного яблука. Сукупність екзогенних та ендогенних факторів та їх вплив створює умови для прискореного розвитку та прогресування міопічних змін [3, 286, 290, 291].

Беручи до уваги наведені дані, міопічний рефрактогенез – є складним багатокомпонентним процесом, який зумовлений комплексом факторів – екзогенних та ендогенних.

У центрі уваги науковців всього світу постають дослідження, які вивчають вплив вітамінів на міопічний рефрактогенез. Так, упродовж останніх років було накопичено суттєвий обсяг наукових доказів, які переконливо засвідчують визначальне значення вітамінів у підтриманні оптимального функціонування організму дитини. Отримані результати свідчать, що патогенез міопії багатofакторний і великий вплив на здоров'я очей відіграють метаболічні процеси та вітаміни [12, 290].

Вітамінні комплекси беруть участь у регуляції широкого спектра фізіологічних процесів — від формування імунної відповіді та забезпечення нормального метаболізму до підтримання гармонійного росту й розвитку органів і систем дитячого організму [12].

Зокрема, окремі клінічні спостереження демонструють зменшення вмісту ретинолу, токоферолу та 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові дітей, у яких діагностовано міопію. Такі дані вказують на можливий зв'язок між дефіцитом ключових вітамінів та метаболічними порушеннями, що супроводжують розвиток міопічного рефрактогенезу, та підкреслюють важливість оцінки вітамінного статусу в контексті офтальмологічного здоров'я дитячої популяції [12, 130, 192, 293].

Більшість досліджень вітамінного статусу у дітей з міопією стосуються сироватки крові. Однак, поряд із класичними методами оцінювання вітамінного статусу, що ґрунтуються на аналізі крові, у науковій практиці поступово зростає інтерес до використання альтернативних біологічних субстратів. Одним із таких є ротова рідина, яка вирізняється комплексною біохімічною організацією та здатністю відображати концентрації різних метаболітів, в тому числі й вітамінів [194].

Біохімічний склад ротової рідини є багатофакторним і містить білки, ліпіди, вуглеводи, імунні фактори, вітаміни та інші складові [194]. Ще з початку 1900-х років ротова рідина зарекомендувала себе як неінвазивне середовище для вимірювання широкого спектру гормонів, фармацевтичних препаратів та антитіл [195].

Використання цього діагностичного матеріалу відкриває можливості для більш доступного, неінвазивного моніторингу нутритивного забезпечення та метаболічного стану організму, що є важливим аспектом у дитячому віці [194].

Зважаючи на відсутність інвазивного втручання та технічну легкість отримання таких зразків, ротова рідина дедалі частіше розглядається як перспективний діагностичний матеріал у педіатричній практиці. Її застосування сприяє розширенню можливостей неінвазивного клінічного моніторингу та підвищує комфортність обстеження та психологічний стан для пацієнтів дитячого віку та їх батьків [17].

Аналіз наукової літератури не виявив досліджень, присвячених визначенню вмісту ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу в ротовій рідині у дітей із міопією, а також їх потенційного впливу на особливості формування міопічного рефрактогенезу. Дослідження рівнів даних вітамінів у пацієнтів з міопією стосувались сироватки крові [165, 166, 175, 190].

Однак, окремі наукові роботи свідчать про наявність кореляційного зв'язку між рівнями ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу у сироватці крові та їх вмістом у ротовій рідині, що відкриває перспективи для використання останньої як альтернативного діагностичного субстрату метаболічного статусу пацієнтів з міопією [196, 197, 198].

Наведені вище дані і стали обґрунтуванням для власного наукового дослідження. Одним із ключових завдань цього дослідження було удосконалити методику лікування прогресуючої міопії у дітей шляхом корекції дефіциту ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу та оцінити її ефективність.

У процесі дисертаційної роботи було проведено дослідження 82 дітей (164 очей), з яких 64 дитини (128 очей) були з набутою міопією слабкого та середнього ступеня та 18 умовно-здорових дітей (36 очей) без офтальмологічної патології. Усі діти були віком від 11 до 16 років. Середній вік обстежених дітей склав 13 [11,0;14,0] років.

Офтальмологічне дослідження дітей проведено в період з 2022 по 2024 р.р. у медичному центрі ТОВ «ВІЗУС», який є базою кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Діагноз міопія та її ступінь встановлювався у відповідності з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Порушення рефракції та акомодатії: міопія, гіперметропія, астигматизм, анізометропія, пресбіопія, порушення акомодатії, амбліопія, кератоконус, контактна корекція зору» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 827 від 08.12.2015 р.) [269].

Для оцінки прогресування міопії були використані сучасні критерії, які визначають прогресування міопії як щорічне збільшення сферичного еквівалента більше ніж на 0,50 D за рік та аксіальної довжини більше ніж на 0,2 мм за рік (дані критерії сферичного еквівалента та аксіальної довжини рекомендовані для дітей віком від 11 років) [26].

На першому етапі роботи було зібрано скарги та анамнез хвороби, з'ясування давності виникнення діагнозу, наявності системних або аутоімунних захворювань, а також спадкового чинника, які могли б повпливати на результати даного наукового дослідження.

Представлено результати функціональних та біометричних особливостей зорового аналізатора 82 дітей (164 очей), з яких 64 дітей (128 очей) були з набутою міопією слабкого та середнього ступеня та 18 дітей (36 очей) без офтальмологічної патології.

Протягом виконання дисертаційного дослідження пацієнтів, яким проводили імуноферментне дослідження вмісту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та

токоферолу у ротовій рідині було розподілено на групи: I група (основна) — 34 дитини (68 очей) з міопією, II група (контрольна) - 18 дітей (36 очей) без офтальмологічної патології.

Додатково, для більш детального вивчення динаміки змін функціональних, біометричних та біохімічних показників залежно від перебігу міопічного процесу дітей основної групи було поділено на підгрупи. Так, основна група (I) була розподілена на: підгрупу Ia — 16 дітей (32 ока) з прогресуючим перебігом міопії та підгрупу Ib — 18 дітей (36 очей) зі стабільним перебігом міопії.

У 4 розділі групи порівняння склали 30 дітей (60 очей) з міопією, які оцінені ретроспективно.

Групи були репрезентативними за віком і статтю. Гострота зору з корекцією у дітей з набутою міопією становила 1,0, гострота зору в контрольній групі становила 1,0.

На наступному етапі роботи проаналізовано функціональні та біометричні показники зорового аналізатору у дітей з міопією та дітей без офтальмологічної патології. Встановлено, що у дітей з міопією, спостерігається зниження запасів відносної акомодатції — в середньому в 1,4 рази порівняно з показниками дітей контрольної групи. Водночас, у дітей з міопією виявили збільшення аксіальної довжини очного яблука в середньому на 1,72 мм.

Біохімічне дослідження імуноферментним методом ротової рідини на вміст ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу проведено у 52 дітей, з яких 16 дітей мали прогресуючий перебіг міопії, 18 дітей зі стабільним перебігом міопії і 18 дітей без ознак офтальмологічної патології.

Дослідили зміни показників вітамінів в ротовій рідині, а також їх вплив на перебіг міопічного рефрактогенезу. Виявлено достовірне зниження рівнів ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу у пацієнтів із міопією у 2,0; 2,2 та 2,9 рази ($p < 0,05$) відповідно. Також спостерігалось зниження концентрації транспортного білка вітаміну D — VDBP— у 1,5 рази порівняно з дітьми контрольної групи ($p < 0,05$).

При поглибленому аналізі встановили, що у дітей з прогресуючою формою міопії рівні ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу були ще більш зниженими — у 2,3; 2,4 та 3,0 рази відповідно порівняно з умовно-здоровими дітьми ($p < 0,05$). Рівень VDBP у цій підгрупі був нижчим у 1,8 рази ($p < 0,05$), що може свідчити про більш виражені порушення у вітамінному статусі при прогресуванні міопічного процесу.

Водночас, порівнюючи рівні вітамінів у дітей з прогресуючим та стабільним перебігом, встановлено, що у дітей з прогресуючим перебігом міопії показники рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу були достовірно нижчими, на відміну від дітей із стабільним перебігом ($p < 0,05$).

У підгрупі Ia, де спостерігався прогресуючий перебіг міопії, рівень ретинолу в середньому був у 1,2 рази нижче за показник дітей підгрупи Ib (зі стабільним перебігом міопії), ($p < 0,05$). Аналогічно, рівень 25-гідроксивітаміну D у дітей з прогресуючим перебігом міопії (підгрупа Ia) становив в середньому в 1,2 рази нижче, ніж у дітей з стабільним перебігом міопії (підгрупа Ib), ($p < 0,05$).

Що стосується показників рівню токоферолу, то у дітей з прогресуючим перебігом міопії (підгрупа Ia) він був на 1,3 рази нижчий, ніж у дітей з стабільним перебігом міопії ($p < 0,05$).

Публікацій стосовно вмісту ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією та його впливу на перебіг міопічного рефрактогенезу у наукових роботах не знайдено. Однак, згідно існуючих літературних джерел, дослідження вказують, що рівні ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу у сироватці крові корелюють з даними показниками у ротовій рідині [196, 197, 198].

Так, Veleva N. Та співавтори, у своїй роботі дослідили, що у дітей, які страждають на міопію, спостерігались низькі рівні сироваткового 25-гідроксивітаміну D [15].

Водночас, у роботі Mikolus B. та співавторів також відмічено знижені рівні ретинолу у пацієнтів із підвищеними показниками аксіальної довжини очного яблука [175].

Вченими було зазначено, що ретинол та токоферол відіграють різні, але взаємодоповнюючі ролі в контексті патогенезу міопії. Завдяки синергічній дії даних вітамінів, відбувається посилення загального антиоксидантного захисту очей за рахунок нейтралізації вільних радикалів, захисту ліпідів клітинної мембрани та взаємодії з іншими антиоксидантами. [176].

Вищезазначені результати рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу вказують на ймовірну роль даних вітамінів у патогенезі міопічного рефрактогенезу дітей. Дані вітаміни можуть бути додатковими маркерами, які пов'язані з прогресуванням міопії.

За допомогою ROC-аналізу встановлено порогові значення біомаркерів із високими показниками чутливості та специфічності у ротовій рідині.

Зокрема, для ретинолу встановлено пороговий рівень $\leq 99,602$ нг/мл (чутливість — 81,2 %, специфічність — 94,4 %), для 25-гідроксивітаміну D — $\leq 20,154$ нг/мл (чутливість — 87,9 %, специфічність — 94,7 %), а для токоферолу — $\leq 5,129$ мкг/мл (чутливість — 85,7 %, специфічність — 90,3 %).

Отримані результати свідчать про високу діагностичну цінність зазначених біохімічних показників у ротовій рідині, які можна розглядати як перспективні прогностичні маркери ризику розвитку та прогресування міопічної рефракції у дитячому віці, а також використовувати запропоновані маркери в подальшій клінічній практиці лікарів для динамічного моніторингу стану пацієнтів з міопічним рефрактогенезом.

Завдяки проведеному кореляційному аналізу було встановлено статистично достовірні зворотні зв'язки середньої сили між рівнем ретинолу та клінічною рефракцією ($r = -0,43$, $p < 0,05$), а також між рівнем ретинолу та аксіальною довжиною очного яблука ($r = -0,60$, $p < 0,05$).

Наші результати узгоджуються з дослідженнями вчених.

Було відмічено негативну кореляцію між рівнем ретинолу та аксіальною довжиною очного яблука за даними роботи 2024 року [175]. Також, за даними літератури описують встановлений зв'язок між міопією і низьким рівнем ретинолу, що, ймовірно, свідчить про можливий поріг рівню ретинолу, при якому недостатнє споживання цього вітаміну сприяє збільшенню ризику розвитку даної аномалії рефракції серед дітей[127].

Існує припущення, що ретиноева кислота, яка є основною функціональною формою вітаміну А, може виступати як ключовий сигнал трансхоріоїдального переказу в ретиносклеральному каскаді. Концентрації та синтез транс-ретиноевої кислоти в тканинах сітківки та судинної оболонки ока, як виявлено, корелюють зі ступенем заломлення та напрямком розфокусування [101, 102].

Зворотні зв'язки середньої сили виявлено і між аксіальною довжиною очного яблука та концентрацією 25-гідроксिवітаміну D ($r = -0,50$, $p < 0,05$), між рівнем 25-гідроксивітаміну D та клінічною рефракцією ($r = -0,69$, $p < 0,05$).

За даними літератури, знижені рівні 25-гідроксивітаміну D, ймовірно, викликають зміни внутрішньоклітинного кальцію та порушують скорочення та розслаблення циліарних м'язів, що призводить до розвитку міопії. За іншими твердженнями низький рівень 25-гідроксивітаміну D може впливати на ретиносклеральний шлях, який може спровокувати аксіальне подовження очного яблука [16, 129, 130].

Між рівнем токоферолу і клінічною рефракцією встановлено зворотній зв'язок середньої сили ($r = -0,47$, $p < 0,05$), а також між токоферолом і аксіальною довжиною очного яблука ($r = -0,47$, $p < 0,05$). Зазначені зв'язки вже були виявлені в ряді наукових робіт, однією з них була робота Хи Х. та співавт., якими було також відмічено негативну кореляцію між рівнем токоферолу та аксіальною довжиною очного яблука [175].

Нас цікавило, як впливають рівні ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу на прогресування міопічного рефрактогенезу. Тому, додатково у

процесі наукової роботи було досліджено кореляційні зв'язки між рівнем вітамінів та прогресуючим перебігом міопії. У ході кореляційного аналізу було встановлено, що найбільш виражений статистично значущий взаємозв'язок спостерігається між прогресуючим перебігом міопії та рівнем 25-гідроксивітаміну D у дітей з міопією ($r = 0,69$; $p < 0,05$).

Вищезазначене свідчить про тісну асоціацію між станом забезпеченості організму вітаміном D та динамікою прогресування міопічного процесу, що може відображати його потенційну участь у механізмах регуляції росту та ремоделювання структур ока.

Крім того, виявлено помірні, але статистично достовірні кореляційні зв'язки між рівнем ретинолу та прогресуючим перебігом міопії ($r = 0,43$; $p < 0,05$), а також між концентрацією токоферолу та темпами прогресування міопії ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про потенційну участь жиророзчинних вітамінів у механізмах розвитку та прогресування міопії. Зокрема, їхня роль може бути зумовлена здатністю впливати на антиоксидантні системи організму, що забезпечують нейтралізацію вільних радикалів і зниження оксидативного стресу в тканинах ока.

Крім того, жиророзчинні вітаміни можуть брати участь у регуляції клітинного метаболізму, підтриманні енергетичного гомеостазу та забезпеченні стабільності структурних і функціональних характеристик зорового аналізатора. Такий вплив може сприяти зменшенню темпів прогресування міопічних змін, оскільки дисбаланс оксидативних процесів і порушення метаболічної активності є важливими патогенетичними компонентами розвитку рефракційних аномалій.

Представлені результати нашої роботи узгоджуються з дослідженнями інших дослідників.

Так, Mikoluc B. разом з співавторами у своєму дослідженні підтвердили наявність негативного зв'язку між аксіальною довжиною та зниженням концентрації ретинолу та токоферолу. Отримані результати свідчать, що зі збільшенням аксіальної довжини спостерігається тенденція до зменшення вмісту

цих біологічно активних сполук, які відіграють ключову роль у підтриманні структурно-функціонального стану органів зору. Водночас, автори встановили статистично значущу позитивну кореляцію між концентраціями ретинолу та α -токоферолу ($r = 0,692$, $p < 0,001$), що може вказувати на їх узгоджену участь у процесах антиоксидантного захисту та метаболічної регуляції сітківки. Такі дані підкреслюють важливість взаємодії жиророзчинних вітамінів у патогенезі змін, асоційованих із подовженням аксіальної довжини ока, та можуть мати практичне значення для подальших клінічних і профілактичних досліджень [175].

У контексті аналізу патогенетичних механізмів міопії особливу наукову значимість мають дослідження, в яких здійснювалось визначення концентрацій ретинолу та токоферолу в сироватці крові пацієнтів із міопією. Зокрема, отримані дані свідчать про те, що рівні цих жиророзчинних вітамінів у пацієнтів із міопією були достовірно нижчими, ніж у осіб контрольної групи, і відрізнялися в середньому в 1,3 рази ($p < 0,05$). Додатково було встановлено статистично значущі негативні кореляційні зв'язки між аксіальною довжиною очного яблука та концентраціями ретинолу та токоферолу. Це дозволяє припустити, що при зниженні рівнів зазначених вітамінів відбувається збільшення аксіальної довжини ока, яка є одним із ключових біометричних маркерів прогресування міопії. Така закономірність може бути пов'язана з тим, що ретинол і токоферол беруть участь у системах антиоксидантного захисту та забезпеченні стабільності метаболічних процесів у тканинах зорового аналізатора [127].

З огляду на зазначене, зниження концентрації ретинолу і токоферолу може відображати посилення оксидативного стресу та порушення трофічних механізмів у тканинах ока, що, у свою чергу, потенційно сприяє прогресуванню міопії.

У цьому напрямку отримані результати підтверджують доцільність подальшого вивчення ролі жиророзчинних вітамінів як маркерів ризику прогресування міопії та як можливого об'єкта патогенетичного впливу в рамках комплексної терапії [127, 175].

Що стосується ролі вітаміну D у процесах міопічного рефрактогенезу, Frolova T. та Bezdetko P. у своїх дослідженнях не виявили кореляційного зв'язку між рівнем 25-гідроксивітаміну D та ступенем міопії. Такий результат автори пояснюють тим, що дефіцит вітаміну D був зафіксований у всіх дітей із прогресуючим перебігом міопії, що унеможливило диференціацію даних показників залежно від вираженості рефракційних змін серед пацієнтів дитячого віку. Водночас, при аналізі взаємозв'язку між ступенем дефіциту вітаміну D та градієнтом прогресування міопії протягом 12-місячного періоду спостереження у пацієнтів було встановлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок високого ступеню між зазначеними параметрами ($r = -0,99$; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що більш виражений дефіцит вітаміну D асоціюється з інтенсивнішим прогресуванням міопічної рефракції, що підкреслює потенційну патогенетичну роль цього вітаміну у механізмах розвитку та перебігу міопії та обґрунтовує доцільність подальших досліджень у даному напрямі [294].

В наступній частині роботи провели аналіз та оцінку ефективності проведеного курсу метаболічної терапії у вигляді призначень вітамінів у дітей основної групи.

Оцінили динаміку функціональних, біометричних та біохімічних показників у дітей з міопією.

Рекомендації щодо денної норми споживання ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу різняться залежно від країни та віку дитини. Незважаючи на всі докладені зусилля, немає єдиної думки щодо сталих відповідних рекомендацій для дітей. Так, в Австралії рекомендована добова доза для даної категорії пацієнтів становить від 2000 МО до 2330 МО на добу, в США – 2000-3000 МО на добу, за даними Європейської комісії та Великої Британії рекомендована середня добова доза 2000 МО [295].

Згідно клінічних схем для профілактики дефіциту вітаміну D або в умовах низької сонячної активності дітям 11–18 років пропонують 800–2000 МО/день як заходи підтримки у зимові місяці чи при ризику дефіциту даного вітаміну [296].

Американська академія педіатрів рекомендує щоденну дозу 2000 МО протягом 6–8 тижнів для досягнення цільового рівня 25(OH)D, після чого підтримуючі дози [297].

Італійський консенсус, рекомендує для медикаментозного лікування дефіциту вітаміну D у дітей ≥ 12 років використовувати дози 2000 МО/добу протягом мінімум 3 місяців; після досягнення нормального статусу рекомендують підтримку приблизно 1000-1500 МО/добу [14].

Для добової норми токоферолу, Європейське агентство з безпеки продуктів встановило норму споживання у дітей віком 10-18 років – 11-13 мг/добу, в Австралії та Новій Зеландії 8-10 мг/добу [298, 299].

У нашому дослідженні дітям основної групи призначали метаболічну терапію, у вигляді призначень вітамінів, а саме: вітамін D 2000 МО/добу, ретинол 2000 МО/добу, токоферол 10 мг/добу протягом 2 місяців курсами 2 рази на рік [270, 271, 272].

Аналіз перебігу міопічного рефрактогенезу в групі порівняння дослідили ретроспективно. Результати оцінили протягом 12 місяців спостереження.

Вміст ретинолу в ротовій рідині продемонстрував підвищення у 2 рази та досяг значень 200,463 [102,92; 207,41] нг/мл порівняно з початковими показниками, що статистично підтверджує ефективність застосованої терапії ($p < 0,05$).

Концентрація 25-гідроксिवітаміну D — основного показника вітамінного забезпечення організму вітаміном D — зросла у 1,8 рази та становила 31,83 [19,05; 40,77] нг/мл після завершення лікування ($p < 0,05$). Також було зафіксовано достовірне підвищення рівня токоферолу — у 2,3 рази відносно вихідних значень, до рівня 11,53 [5,44; 14,45] мкг/мл, що свідчить про активацію систем антиоксидантного захисту, особливо актуального в умовах підвищеного окисного стресу, притаманного прогресуючій міопії.

Отримані дані вказують на позитивну динаміку вітамінного статусу пацієнтів після проведення терапії.

Оцінювання ефективності вітамінної терапії у дітей із прогресуючою міопією здійснювали комплексно протягом 12-місячного періоду спостереження. До аналізу включали динаміку змін клінічної рефракції, аксіальної довжини очного яблука та функціонального стану акомодативного апарату. Гострота зору без корекції у дітей основної групи підвищилась у 1,7 рази до 0,30 [0,30; 0,40], що є статистично значущим відносно початкових даних ($p < 0,05$). Крім того, тільки в основній групі зафіксовано достовірне підвищення показників запасів відносної акомодативності. У дітей основної групи зростання даного показника становило у 1,4 рази порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний вплив метаболічної терапії на функціональний стан акомодативного апарату.

Наші результати узгоджуються й з іншими дослідниками у цьому напрямку. Так, у дітей, яким протягом 6 місяців призначали комплексну нутрицевтичну підтримку (вітамінно-антиоксидантний комплекс за формулою AREDS, додатково збагачений вітаміном D₃, омега-3 поліненасиченими жирними кислотами та ресвератролом), було зафіксовано кращі функціональні показники очного яблука. Зокрема, середній рівень гостроти зору в основній групі перевищував аналогічні значення контрольної групи дітей на 23 %. Крім того, наприкінці спостереження, у дітей, які отримували нутрицевтичну підтримку, показники гостроти зору понад 0,3 виявлялися у 3,1 рази частіше, ніж у пацієнтів без додаткового призначення вітамінно-антиоксидантного комплексу. Варто зазначити, що у даному спостереженні пацієнтів вчені відзначали стабілізацію акомодативних резервів очного яблука, рівень яких був на 84 % вищим порівняно з вихідними значеннями до лікування [267].

У нашому дослідженні збільшення показників клінічної рефракції та аксіальної довжини очного яблука відзначалось в обох групах спостереження. У пацієнтів основної групи, яким призначали метаболічну терапію, відбулись найменші зміни зазначених показників: середні зміни клінічної рефракції становили $\Delta -0,31$ [-0,25;-0,87] дптр, а середні зміни аксіальної довжини $\Delta 0,20$ [0,18; 0,57] мм ($p < 0,05$). У групі порівняння, де діти не отримували вітамінної

терапевтичної підтримки, відповідні зміни були більш вираженими — клінічна рефракція змінювалася на 0,63 [-0,25;-1,00] дптр, а аксіальна довжина збільшувалася на 0,46 [0,17; 0,66] мм ($p < 0,05$). Таким чином, середні показники у групі без терапії перевищували аналогічні зміни в основній групі приблизно в 2 та 2,3 рази відповідно, що є статистично значущими ($p < 0,05$).

Згідно з результатами досліджень Могі К. та співавторів, нутрицевтична підтримка демонструє статистично значущий позитивний вплив на перебіг міопії у дитячому віці. Зокрема, застосування кроцетину асоціювалося з уповільненням прогресування структурних змін очного яблука. У групі дітей, які отримували кроцетин, величина аксіального подовження була достовірно меншою та становила $0,18 \pm 0,02$ мм, тоді як у групі плацебо цей показник досягав $0,21 \pm 0,02$ мм. Аналогічна тенденція простежувалася і щодо змін рефракційного статусу пацієнтів: міопічний зсув рефракції у групі кроцетину був менш вираженим і становив $-0,33 \pm 0,05$ D порівняно з $-0,41 \pm 0,05$ D у контрольній групі спостереження. Отримані дані свідчать про потенційну здатність нутрицевтичної підтримки стримувати прогресування міопії, що обґрунтовує доцільність її включення до програм комплексного лікування в дитячій офтальмологічній практиці [266].

Позитивний ефект метаболічної підтримки у формі вітамінних комплексів, ймовірно, обумовлений покращенням хоріоїдального кровотоку, що забезпечує більш повноцінне постачання кисню та поживних речовин до тканин очного яблука. Крім того, передбачається їх участь у підтриманні структурної цілісності позаклітинного матриксу, який відіграє важливу роль у стабільності сполучнотканинних компонентів очного яблука. Сукупність цих ефектів потенційно сприяє зменшенню проявів склеральної гіпоксії, яка, як відомо, є одним із провідних чинників, що запускає або посилює ремоделювання склери та провокує прогресування міопії [106, 268].

На наступному етапі дослідження проведена клінічна оцінка розробленої тактики лікування дітей з прогресуючою міопією. Наприкінці 12 місяців

дослідження в I групі спостереження кількість випадків стабільного перебігу міопії збільшилась у 1,4 рази й становила 72 %, на відміну від дітей II групи спостереження, у яких кількість випадків зменшилась у 1,3 рази та склало 42 % випадків ($p < 0,05$). Дані показники у II групі спостереження свідчать про формування несприятливої динаміки перебігу міопії та її тенденцію до прогресування за умов відсутності коригувального впливу вітамінної терапії ($p < 0,05$). При порівняльному аналізі досліджуваних груп встановлено, що частота стабільного перебігу міопії була у 1,7 рази вищою серед дітей основної групи, які отримували вітамінну терапію, на відміну від дітей групи порівняння.

Під впливом нутрієнтів активуються ключові ферментативні системи, відповідальні за регуляцію клітинного метаболізму, енергозабезпечення та процеси тканинного відновлення. Одночасно посилюється антиоксидантний захист, що дозволяє знизити інтенсивність ушкоджувальної дії активних форм кисню та вільних радикалів на клітинні мембрани й внутрішньоклітинні структури. Внаслідок цього зменшується рівень оксидативного стресу, підвищується стабільність функціонального стану клітин, підтримується їх життєздатність та знижується ризик дегенеративних змін у тканинах очного яблука, що є важливим аспектом у патогенезі міопії [226, 267]. Зниження рівнів вітамінів може асоціюватися з оксидативним стресом, порушенням клітинних мембран і нейрологічними змінами [188, 189]. Оксидативний стрес сприяє утворенню вільних радикалів у тканинах ока. Вільні радикали за даними літератури негативно впливають на клітинні мембрани та порушують метаболічні процеси очного яблука. Дослідження підтверджують, що каротиноїди, а також ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу відіграють важливу роль у захисті сітківки від оксидативного стресу [2, 10, 11, 12].

Завдяки нормалізації метаболічних процесів і підвищенню адаптаційних можливостей тканин ока активізуються репаративні механізми, що може сприяти швидшому відновленню функціональної активності зорового аналізатора та покращенню зорових показників у пацієнтів із міопією. У зв'язку з цим

метаболична підтримка із застосуванням вітамінів розглядається як перспективний терапевтичний напрям, який має потенціал для стабілізації перебігу міопії, зниження ризику її прогресування та профілактики можливих ускладнень [226, 267].

Таким чином, результати проведеного нами дослідження підтверджують доцільність та ефективність застосування вітамінної терапії як одного з патогенетично обґрунтованих чинників, здатних позитивно впливати на перебіг міопії у дитячому віці, зокрема шляхом уповільнення прогресування міопічних змін та стабілізації функціонального стану органа зору.

У проведеній нами роботі, для визначення вітамінного статусу пацієнтів, в якості біологічного субстрату використовувалася ротова рідина, адже її дослідження є досить зручним та неінвазивним методом діагностики, що важливо для дитячого віку. Отримані нами результати узагальнюють дані інших дослідників, доповнюють базу даних щодо визначення патогенетичних факторів ризику прогресування міопії, свідчать, що міопічний рефрактогенез відбувається на фоні дисбалансу вітамінного статусу. Запропонований підхід ґрунтується на комплексному аналізі офтальмологічних та лабораторних показників, що дає можливість більш точно визначати ступінь прогресування міопії, своєчасно коригувати терапевтичні втручання та підвищувати ефективність профілактичних заходів. Така тактика спрямована на індивідуалізований підхід до кожної дитини, врахування факторів ризику та раннє запобігання прогресуванню міопічної рефракції.

Впровадження запропонованого підходу в офтальмологічну практику сприятиме визначенню у дітей прогресуючого перебігу міопії та забезпечить можливість своєчасного проведення цілеспрямованих профілактичних заходів у цій категорії пацієнтів. Отримані результати є обґрунтованими та підтверджують доцільність включення метаболичної підтримки, у вигляді призначень вітамінів, до комплексного підходу в лікуванні дітей з прогресуючою міопією як ефективного заходу для сповільнення міопічного рефрактогенезу в дитячому віці.

ВИСНОВКИ

Міопія є розповсюдженою аномалією рефракції серед дітей у всьому світі. Етіопатогенез міопії є багатофакторним і включає в себе: генетичні фактори, вплив навколишнього середовища, спосіб життя та надмірне зорове навантаження на близькій відстані. Сучасні дослідження свідчать про певну роль вітамінного статусу в механізмах міопічного рефрактогенезу. У науковій літературі обмежено представлені дані щодо особливостей стану зорового аналізатора у дітей із міопією у поєднанні з дефіцитом ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу. В дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та запропоновано алгоритм призначення вітамінної терапії, спрямований на підвищення ефективності діагностики та лікування прогресуючої міопії у дітей, який базується на визначенні рівнів ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу у ротовій рідині.

1. Міопія є найпоширенішою аномалією рефракції дитячого віку, прогресуючий перебіг якої супроводжується високим ризиком розвитку ускладнень. Пошук патогенетично орієнтованих методів діагностики та лікування прогресуючої міопії залишається актуальним питанням в офтальмології. Дослідження вказують, що дефіцит деяких вітамінів в організмі дитини може відігравати важливу роль у рості та метаболізмі ока, впливати на перебіг і прогресування міопічного рефрактогенезу. Тому дослідження вітамінного статусу дитини є актуальним питанням для уточнення діагностики перебігу міопічного рефрактогенезу та визначенню показань до корекції дефіциту вітамінів при даній патології.
2. При дослідженні стану зорового аналізатору у дітей з міопією спостерігається зниження запасів відносної акомодатції в середньому в 1,5 рази та збільшення аксіальної довжини очного яблука в середньому на 1,72 мм, порівняно з аналогічними показниками у дітей з еметропією.
3. Встановлено, що у дітей з міопією відбувається зниження у ротовій рідині рівня ретинолу в середньому у 2 рази ($p < 0,05$), 25-гідроксивітаміну D в

- середньому у 2,2 рази ($p < 0,05$) та токоферолу в середньому у 2,9 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з дітьми-еметропами.
4. Визначено статистично достовірні зворотні зв'язки середньої сили між рівнем ретинолу та клінічною рефракцією ($r = -0,43$, $p < 0,05$), аксіальною довжиною очного яблука ($r = -0,60$, $p < 0,05$); між рівнем 25-гідроксिवітаміну D та клінічною рефракцією ($r = -0,69$, $p < 0,05$), аксіальною довжиною очного яблука ($r = -0,50$, $p < 0,05$); а також між рівнем токоферолу та клінічною рефракцією ($r = -0,47$, $p < 0,05$), аксіальною довжиною очного яблука ($r = -0,47$, $p < 0,05$).
 5. Вперше визначено, що факторами ризику прогресування міопічного процесу в дитячому віці є зниження рівня ретинолу та 25-гідроксивітаміну D в середньому у 1,2 рази ($p < 0,05$), токоферолу в середньому у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно дітей зі стабільним перебігом міопії. Встановлено взаємозв'язок між прогресуючим перебігом міопії та зазначеними вітамінами, який складає: з кількістю ретинолу ($r=0,43$, $p < 0,05$); 25-гідроксивітаміну D ($r=0,69$, $p < 0,05$), токоферолу ($r=0,47$, $p < 0,05$).
 6. Вперше визначено, що рівні ретинолу $\leq 99,602$ нг/мл ($p < 0,05$), 25-гідроксивітаміну D $\leq 20,154$ нг/мл ($p < 0,05$), токоферолу $\leq 5,129$ мкг/мл ($p < 0,05$) (чутливість тесту 81,2 %, 87,9 %, 85,7 %, специфічність 94,4 %, 94,7 % та 90,3 % відповідно) дозволяють діагностувати прогресуючий перебіг міопії в дитячому віці.
 7. Призначення загальної вітамінної терапії сприяло підвищенню показнику запасу відносної акомодатії у 1,4 рази ($p < 0,05$), уповільненню збільшення клінічної рефракції в 2 рази ($p < 0,05$), аксіальної довжини ока у 2,3 рази ($p < 0,05$) у 72 % випадків у порівнянні з пацієнтами, що не отримували додаткової вітамінної терапії.
 8. Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри офтальмології Дніпропетровського медичного

університету та кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету. Практичні результати роботи були впроваджені в КНП «Міська лікарня №4» відділення офтальмології (м. Запоріжжя), ТОВ «ВІЗУС» (м. Запоріжжя).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На офтальмологічному прийомі при виявленні пацієнтів з схильністю до прогресуючого перебігу міопії лікарю-офтальмологу рекомендовано направляти таких дітей в біохімічні лабораторії для визначення вмісту ретинолу, 25-гідроксивітаміну Д та токоферолу у ротовій рідині та при значенні ретинолу $\leq 99,602$ нг/мл, 25-гідроксивітаміну Д $\leq 20,154$ нг/мл, токоферолу $\leq 5,129$ мкг/мл необхідним є призначення вітаміну Д у дозі 2000 МО/добу, ретинолу у дозі 2000 МО/добу, токоферолу у дозі 10 мг/добу протягом 2 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. IMI – Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies / Flitcroft D. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019. Vol. 60, N 3. P. M20–M30. DOI: 10.1167/iovs.18-25957.
2. Профілактика порушень акомодатції і міопії у дітей / Бушуєва Н. М. та ін. *Архів офтальмології України*. 2021. Т. 9, № 2. С. 25–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2309-8147.9.2.2021.241506>.
3. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 / Holden B. et al. *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123, N 5. P. 1036–1042. DOI: 10.1016/j.opht.2016.01.006.
4. Всесвітній день захисту зору. 10 жовтня 2019 року. КНП ХОР Обласний центр громадського здоров'я. URL: <http://khoz.com.ua/10-zhovtnja-2019-roku-vsесvitnij-den-zahistu-zoru/> (дата звернення: 11.04.2023).
5. Порушення рефракції та акомодатції. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Державний експертний центр МОЗ України. Київ: МОЗ України, 2015. 209 с. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_827_akn_porref.pdf (дата звернення: 11.04.2023).
6. Бурдейний С. І. Особливості гідродинаміки ока у дітей з прогресуючою міопією. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 1, Том 2(143). С. 94–99.
7. Бездітко П. А., Пархоμεць Р. О. Аналіз впливу показників рогівки на динаміку прогресування міопії при використанні ортокератологічних лінз. *Український журнал Офтальмологія*. 2021. № 2(13). С. 56–63. DOI: 10.30702/Ophthalmology30062021-13.2.39-46/17.7-05.
8. Пархоμεць Р. О. Аналіз показників ексцентриситету рогівки у дітей з прогресуючою міопією. *Науково-практична конференція офтальмологів України з міжнародною участю*. Київ. 2020. С. 78–80.
9. Myopia progression among school-aged children in the COVID-19 distance-learning era / Althnayan Y. et al. *Clinical Ophthalmology*. 2023. Vol. 17. P. 283–290. DOI: 10.2147/OPTH.S381061.

10. Francisco B., Salvador M., Amparo N. Oxidative stress in myopia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015. Vol. 2015. Art. 750637. DOI: 10.1155/2015/750637.
11. Update and guidance on management of myopia / Németh J. et al. *European Journal of Ophthalmology*. 2021. Vol. 31, N 3. P. 853–883. DOI: 10.1177/1120672121998960.
12. Martini L., Pecoraro L., Salvottini C. Appropriate and inappropriate vitamin supplementation in children. *Journal of Nutritional Science*. 2020. Vol. 9. Art. e20. DOI: 10.1017/jns.2020.12.
13. Harb E., Wildsoet C. Nutritional factors and myopia: an analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. *Optometry and Vision Science*. 2021. Vol. 98, N 5. P. 458–468. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001694.
14. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians / Saggese G. et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 44. Art. 51. DOI: 10.1186/s13052-018-0488-7.
15. Vitamin D status in children with myopia / Veleva N. et al. *Bulgarian Review of Ophthalmology*. 2020. Vol. 64, N 1. P. 33–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.14748/bro.v64i1.6668>
16. Фролова Т. Д., Бездітко П. А. Дослідження ролі вітаміну D у дітей з прогресуючою формою міопії. *East European Scientific Journal*. 2021. С. 73. не знайшов
17. Возна І. В., Самойленко А. В., Павлов С. В. Вивчення вмісту біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит. *Український стоматологічний альманах*. 2020. № 4. С. 10–15.
18. Peripheral defocus and myopia management: a mini-review / Erdinest N. et al. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2023. Vol. 37, N 1. P. 70–81. DOI: 10.3341/kjo.2022.0125.

19. The epidemics of myopia: aetiology and prevention / Morgan I. et al. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018. Vol. 62. P. 134–149. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
20. Офтальмологічна допомога в Україні за 2014–2017 роки (аналітично-статистичний довідник) / Моїсеєнко Р. О. та ін. Кропивницький, 2018. 314 с.
21. The influence of the environment and lifestyle on myopia / Biswas S. et al. *Journal of Physiological Anthropology*. 2024. Vol. 43, N 1. Art. 7. DOI: 10.1186/s40101-024-00354-7.
22. Dolgin E. The myopia boom. *Nature*. 2015. Vol. 519, N 7573. P. 276–278. DOI: <https://doi.org/10.1038/519276a>.
23. Review on current concepts of myopia and its control strategies / Kaiti R. et al. *International Journal of Ophthalmology*. 2021. Vol. 14, N 4. P. 606–615. DOI: 10.18240/ijjo.2021.04.19.
24. Anatomical, optical, biomechanical and morphometric parameters of the eye in children with acquired myopia and syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia / Tsybulskaya T. et al. *Запорізький медичний журнал*. 2018. Т. 20, № 3(108). С. 392–396.
25. Myopia progression varies with age and severity of myopia / Verkicharla P. et al. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15, N 11. Art. e0241759. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241759>.
26. Guidelines for preventing and slowing myopia progression in Brazilian children / Ejzenbaum F. et al. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2024. Vol. 87, N 5. Art. e20230009. DOI: 10.5935/0004-2749.2023-0009.
27. Axial length changes in progressive and non-progressive myopic children in China / Chen J. et al. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023. Vol. 261, N 5. P. 1493–1501. DOI: 10.1007/s00417-022-05901-5.
28. Efficacy in myopia control / Brennan N. et al. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021. Vol. 83. Art. 100923. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100923>.

29. Maliyeva E., Bushueva N. Comparative analysis of morphometric parameters of the macular region of the retina in patients with different types of myopia. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Філатовські читання - 2016"*. – 2016. Одеса, 2016. С. 194–195.
30. Частота ретинальних ускладнень при міопії високого ступеня / Литвинчук Л. М. та ін. *Український медичний альманах*. 2012. № 5. С. 109–110.
31. On the mechanics of myopia and its influence on retinal detachment / Lakawicz J. et al. *Biomechanics Modeling Mechanobiology*. 2020. Vol. 19, N 2. P. 603–620. DOI: 10.1007/s10237-019-01234-1.
32. Efficacy of contact lenses for myopia control: insights from a randomised, contralateral study design / Weng R. et al. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2022. Vol. 42, N 6. P. 1253–1263. DOI: 10.1111/opo.13042.
33. Joachimsen L., Lagrèze W. A. Therapieoptionen bei progredienter Myopie im Kindesalter. *Der Ophthalmologe*. 2019. Vol. 116. P. 518–523. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00347-019-0873-7>
34. Morgan I., Ohno-Matsui K., Saw S. Myopia. *The Lancet*. 2012. Vol. 379, N 9827. P. 1739–1748. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60272-4.
35. Spillmann L. Stopping the rise of myopia in Asia. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020. Vol. 258, N 5. P. 943–959. DOI: 10.1007/s00417-019-04555-0.
36. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clinical Genetics*. 2011. Vol. 79, N 4. P. 301–320.
37. Social media impact of myopia research / Alvarez-Peregrina C. et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. Vol. 19, N 12. Art. 7270. DOI: 10.3390/ijerph19127270.
38. Interventions to slow progression of myopia in children / Walline J. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Vol. 1, N 1. Art. CD004916. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004916.pub4>.

39. Tang W. Optical Interventions for Myopia Control. *Updates on Myopia. A Clinical Perspective A Clinical Perspective* / Ang M., Wong T. (eds.). Hong Kong. 2020. P. 289–305. DOI: 10.1007/978-981-13-8491-2_14.
40. IMI – Interventions Myopia Institute: interventions for controlling myopia onset and progression report / Wildsoet C. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019. Vol. 60, N 3. P. M106–M131. DOI: 10.1167/iovs.18-25958.
41. Коломієць В. О. Короткозорість і далекозорість. *Енциклопедія Сучасної України*. 2014. Том 14, Art. 5227. Режим доступу: <https://esu.com.ua/article-5227>.
42. Prediction of juvenile-onset myopia / Zadnik K. et al. *JAMA Ophthalmology*. 2015. Vol. 133, N 6. P. 683–689. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.0471>.
43. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia / Mutti D. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2007. Vol. 48, N 6. P. 2510–2519. DOI: 10.1167/iovs.06-0562.
44. Кирилова Л. П., Пилипишин О. І. До проблеми розвитку короткозорості в сучасній молоді. *Медсестринство*. 2021. № 1. С. 47–50. DOI 10.11603/2411-1597.2021.1.12073
45. Івасенко А. В., Шейко В. П. Показники центральної гемодинаміки на тлі набутої короткозорості. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024. Т. 24, № 2. С. 27–30. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.2.27>.
46. Пархоμεць Р. О. Вплив окремих показників переднього відрізка ока на стан периферичної рефракції та динаміку міопії при використанні ортокератологічних лінз: дис. ... д-ра філософії: 14.01.18. Харків, 2022. 159 с.
47. Liubarets T., Sych O. The role of platelet growth factor PDGF as a predictor of fibrotic changes in lung pathology. *Medical Science of Ukraine*. 2024. Vol. 20, N 3. P. 112–122. DOI: 10.32345/2664-4738.3.2024.13.

48. Flitcroft D. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012. Vol. 31, N 6. P. 622–660. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.06.004>.
49. Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood / Guggenheim J. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2013. Vol. 53, N 6. P. 2856–2865. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9091>
50. Jonas J., Ohno-Matsui K., Panda-Jonas S. Myopia: anatomic changes and consequences for its etiology. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017. Vol. 6, N 6. P. 355–359. DOI: doi: 10.1097/01.APO.0000578944.25956.8b.
51. Sclera-related gene polymorphisms in high myopia / Lin H. et al. *Molecular Vision*. 2009. Vol. 15. P. 1655–1663.
52. Myopia genetics and heredity / Wang Y. et al. *Children*. 2022. Vol. 9, N 3. Art. 382. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9030382>.
53. Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies / Lopes M. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2009. Vol. 50, N 1. P. 126–131. DOI: 10.1167/iovs.08-2385.
54. Genome-wide association studies reveal genetic variants in CTNND2 for high myopia in Singapore Chinese / Li Y. et al. *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118, N 2. P. 368–375. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.016
55. Replication study supports CTNND2 as a susceptibility gene for high myopia / Lu B. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011. Vol. 52, N 11. P. 8258–8261. doi: 10.1167/iovs.11-7914.
56. An international collaborative family-based whole genome quantitative trait linkage scan for myopic refractive error / Abbott D. et al. *Molecular Vision*. 2012. Vol. 18. P. 720–729.
57. Genetic variants at 13q12.12 are associated with high myopia in the Han Chinese population / Shi Y. et al. *American Journal of Human Genetics*. 2011. Vol. 88, N 6. P. 805–813. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.04.022.

58. Exome sequencing reveals CCDC111 mutation associated with high myopia / Zhao F. et al. *Human Genetics*. 2013. Vol. 132, N 8. P. 913–921. DOI: 10.1007/s00439-013-1303-6.
59. A global reference for human genetic variation / Auton A. et al. *Nature*. 2015. Vol. 526, N 7571. P. 68–74. DOI: 10.1038/nature15393.
60. SLC39A5 mutations interfering with the BMP/TGF- β pathway in non-syndromic high myopia / Guo H. et al. *Journal of Medical Genetics*. 2014. Vol. 51, N 8. P. 518–525. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102351.
61. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of nonsyndromic high myopia: a cross-sectional study in 731 Chinese patients / Cai X. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019. Vol. 60, N 12. P. 4052–4062. DOI: 10.1167/iovs.19-27921.
62. Mutation screening of 17 candidate genes in a cohort of 67 probands with early-onset high myopia / Liu F. et al. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2020. Vol. 40, N 3. P. 271–280.
63. New locus for autosomal dominant high myopia maps to the long arm of chromosome 17 / Paluru P. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2003. Vol. 44, N 5. P. 1830–1836. DOI: 10.1167/iovs.02-0697.
64. Mutations in SCO2 are associated with autosomal-dominant high-grade myopia / Tran-Viet K. et al. *American Journal of Human Genetics*. 2013. Vol. 92, N 5. P. 820–826. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.005.
65. Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review / Mak C. et al. *Hong Kong Medical Journal*. 2018. Vol. 24, N 6. P. 602–609. DOI: 10.12809/hkmj187513.
66. Interaction between lifestyle and genetic susceptibility in myopia: the Generation R study / Enthoven C. et al. *European Journal of Epidemiology*. 2019. Vol. 34, N 8. P. 777–784. DOI: 10.1007/s10654-019-00512-7.

67. Environmental risk factors can reduce axial length elongation and myopia incidence in 6- to 9-year-old children / Tideman J. et al. *Ophthalmology*. 2019. Vol. 126, N 1. P. 127–136. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.06.029.
68. Meta-analysis of gene–environment–wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error / Fan Q. et al. *Nature Communications*. 2016. Vol. 7. Art. 11008. DOI: 10.1038/ncomms11008.
69. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China / He M. et al. *JAMA*. 2015. Vol. 314, N 11. P. 1142–1148. DOI: 10.1001/jama.2015.10803.
70. Yi J., Li R. Influence of near-work and outdoor activities on myopia progression in school children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011. Vol. 13, N 1. P. 32–35.
71. Time outdoors in reducing myopia: a school-based cluster randomized trial with objective monitoring of outdoor time and light intensity / He X. et al. *Ophthalmology*. 2022. Vol. 129, N 11. P. 1245–1254. DOI: 10.1016/j.ophtha.2022.06.024.
72. Myopia prevention and outdoor light intensity in a school-based cluster randomized trial / Wu P. et al. *Ophthalmology*. 2018. Vol. 125, N 8. P. 1239–1250. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.011.
73. The impact of sunshine duration on myopia in central China / Ma R. et al. *International Journal of General Medicine*. 2024. Vol. 17. P. 2129–2142. DOI: 10.2147/IJGM.S462734.
74. Increased time outdoors is followed by reversal of the long-term trend to reduced visual acuity in Taiwan primary school students / Wu P. et al. *Ophthalmology*. 2020. Vol. 127, N 11. P. 1462–1469. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.01.054.
75. Smith E., Hung L., Huang J. Protective effects of high ambient lighting on the development of form-deprivation myopia in rhesus monkeys. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2012. Vol. 53, N 1. P. 421–428. DOI: 10.1167/iovs.11-8652.

76. Flitcroft D., Harb E., Wildsoet C. The Spatial Frequency Content of Urban and Indoor Environments as a Potential Risk Factor for Myopia Development. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2020. Vol. 61, N 11. Art. 42. DOI: 10.1167/iovs.61.11.42.
77. Conjunctival ultraviolet autofluorescence as a biomarker of outdoor exposure in myopia: a systematic review and meta-analysis / Rodriguez N. et al. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14, N 1. Art. 1097. DOI: 10.1038/s41598-024-51417-9.
78. Read S., Collins M., Vincent S. Light Exposure and Eye Growth in Childhood. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015. Vol. 56, N 11. P. 6779–6787. DOI: 10.1167/iovs.14-15978
79. Myopia progression in Chinese children is slower in summer than in winter / Donovan L. et al. *Optometry and Vision Science*. 2012. Vol. 89, N 8. P. 1196–1202. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182640996.
80. Time outdoors and the prevention of myopia / French A. et al. *Experimental Eye Research*. 2013. Vol. 114. P. 58–68. DOI: 10.1016/j.exer.2013.04.018
81. Effect of repeated low-level red-light therapy for myopia control in children: a multicenter randomized controlled trial / Jiang Y. et al. *Ophthalmology*. 2022. Vol. 129, N 5. P. 509–519. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.11.023.
82. Norton T., Siegwart J. Light levels, refractive development, and myopia: a speculative review. *Experimental Eye Research*. 2013. Vol. 114. P. 48–57. DOI: 10.1016/j.exer.2013.05.004.
83. Axial elongation associated with biomechanical factors during near work / Ghosh A. et al. *Optometry and Vision Science*. 2014. Vol. 91, N 3. P. 322–329. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000166
84. Huang H., Chang D., Wu P. The Association between Near Work Activities and Myopia in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 10. Art. e0140419. DOI: 10.1371/journal.pone.0140419.
85. Masticatory Muscle Thickness and Activity Correlates to Eyeball Length, Intraocular Pressure, Retinal and Choroidal Thickness in Healthy Women versus Women

with Myopia / Zieliński G. et al. *Journal of Personalized Medicine*. 2022. Vol. 12, N 4. Art. 626. DOI: 10.3390/jpm12040626

86. Role of Near Work in Myopia: Findings in a Sample of Australian School Children / Ip J. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2008. Vol. 49, N 7. P. 2903–2910. DOI: 10.1167/iovs.07-0804.

87. Prevalence and risk indicators of myopia among schoolchildren in Amman, Jordan / Khader Y. et al. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2006. Vol. 12, N 3–4. P. 434–439.

88. The role of accommodative function in myopic development: a review / Prousalis E. et al. *Seminars in Ophthalmology*. 2022. Vol. 37, N 4. P. 455–461. DOI: 10.1080/08820538.2021.2006724.

89. A dynamic relationship between myopia and blur-driven accommodation in school-aged children / Gwiazda J. et al. *Vision Research*. 1995. Vol. 35, N 9. P. 1299–1304. DOI: 10.1016/0042-6989(94)00238-H.

90. Goss D. Clinical accommodation and heterophoria findings preceding juvenile onset of myopia. *Optometry and Vision Science*. 1991. Vol. 68, N 2. P. 110–116. DOI: 10.1097/00006324-199102000-00005.

91. Drobe B., de Saint-André R. The pre-myopic syndrome. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1995. Vol. 15, N 5. P. 375–378.

92. IMI accommodation and binocular vision in myopia development and progression / Logan N. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2021. Vol. 62, N 5. Art. 4. DOI: 10.1167/iovs.62.5.4

93. McFadden S., Howlett M., Mertz J. Retinoic acid signals the direction of ocular elongation in the guinea pig eye. *Vision Research*. 2004. Vol. 44, N 7. P. 643–653. DOI: 10.1016/j.visres.2003.11.002.

94. Axial Growth and Lens Power Loss at Myopia Onset in Singaporean Children / Rozema J. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019. Vol. 60, N 8. P. 3091–3099. DOI: 10.1167/iovs.18-26247.

95. Beasley I., Davies L., Logan N. Effect of peripheral defocus on axial growth and modulation of refractive error in children with anisohyperopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2023. Vol. 43, N 4. P. 805–814. DOI: 10.1111/opo.13139
96. Bullimore M., Johnson L. Overnight orthokeratology. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2020. Vol. 43, N 4. P. 322–332. DOI: 10.1016/j.clae.2020.03.018.
97. Moore K., Benoit J., Berntsen D. Spherical Soft Contact Lens Designs and Peripheral Defocus in Myopic Eyes. *Optometry and Vision Science*. 2017. Vol. 94, N 3. P. 370–379. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001053.
98. Local retinal regions control local eye growth and myopia / Wallman J. et al. *Science*. 1987. Vol. 237. P. 73–77. DOI: 10.1126/science.3603011.
99. Liu Y., Wildsoet C. The effect of two-zone concentric bifocal spectacle lenses on refractive error development and eye growth in young chicks. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011. Vol. 52, N. 2. P. 1078–1086. DOI: 10.1167/iovs.10-5716.
100. Smith E., Hung L., Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Research*. 2009. Vol. 49, N 19. P. 2386–2392. DOI: 10.1016/j.visres.2009.07.011
101. Functional integration of eye tissues and refractive eye development: Mechanisms and pathways / Summers J. et al. *Experimental Eye Research*. 2021. Vol. 209. Art. 108693. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108693
102. Candidate pathways for retina to scleral signaling in refractive eye growth / Brown D. et al. *Experimental Eye Research*. 2022. Vol. 219. Art. 109071. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109071
103. Stepwise candidate drug screening for myopia control by using zebrafish, mouse, and Golden Syrian Hamster myopia models / Lin M. et al. *EBioMedicine*. 2021. Vol. 65. Art. 103263. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103263
104. Backhouse S., Gentle A. Scleral remodelling in myopia and its manipulation: a review of recent advances in scleral strengthening and myopia control. *Annals of Eye Science*. 2018. Vol. 3. Art. 5. DOI: 10.21037/aes.2018.01.04.

105. Scleral structure and biomechanics / Boote C. et al. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2020. Vol. 74. Art. 100773. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.100773
106. Yu Q., Zhou J. Scleral remodeling in myopia development. *International Journal of Ophthalmology*. 2022. Vol. 15, N 3. P. 510–514. DOI: 10.18240/ijo.2022.03.21.
107. Isoform-specific changes in scleral transforming growth factor-beta expression and the regulation of collagen synthesis during myopia progression / Jobling A. et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279, N 18. P. 18121–18126. DOI: 10.1074/jbc.M400381200.
108. Jia Y., Hu D., Zhou J. Human aqueous humor levels of TGF- β 2: relationship with axial length. *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. Art. 258591. DOI: 10.1155/2014/258591.
109. Cytokine fibroblast growth factor 10 (FGF10) polymorphisms are associated with risk of myopia in young children / Sun W. et al. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019. Vol. 120, N 9. P. 15241–15247. DOI: 10.1002/jcb.28790
110. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with myopia / Duan X. et al. *Molecular Vision*. 2008. Vol. 14. P. 370–377.
111. Feldkaemper M., Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Experimental Eye Research*. 2013. Vol. 114. P. 106–119. DOI: 10.1016/j.exer.2013.02.007.
112. Retinal dopamine and form-deprivation myopia / Stone R. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1989. Vol. 86, N 2. P. 704–706. DOI: 10.1073/pnas.86.2.704.
113. Myopia: Causes, Prevention, and Treatment of an Increasingly Common Disease: report / National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington: National Academies Press, 2024. 374 p.
114. Differential methylation of microRNA encoding genes may contribute to high myopia / Swierkowska J. et al. *Frontiers in Genetics*. 2023. Vol. 13. Art. 1089784. DOI: 10.3389/fgene.2022.1089784.

115. Nita M., Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. Art. 3164734. DOI: 10.1155/2016/3164734

116. Imbalance Between Oxidative Stress and Growth Factors in Human High Myopia / Mérida S. et al. *Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11. Art. 463. DOI: 10.3389/fphys.2020.00463.

117. Marquioni-Ramella M., Suburo A. Photo-damage, photo-protection and age-related macular degeneration. *Photochemical and Photobiological Sciences*. 2015. Vol. 14, N 9. P. 1560–1577. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5PP00188A>.

118. Inflammatory cytokines protect retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced death / Juel H. et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 5. Art. e64619. DOI: 10.1371/journal.pone.0064619

119. Regulation of pigment epithelium–derived factor production and release by retinal glial cells under hypoxia / Lange J. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2008. Vol. 49, N 11. P. 5161–5167. DOI: 10.1167/iovs.08-2201.

120. Bidirectional Expression of Metabolic, Structural, and Immune Pathways in Early Myopia and Hyperopia / Riddell N. et al. *Frontiers in Neuroscience*. 2016. Vol. 10. Art. 390. DOI: 10.3389/fnins.2016.00390. DOI: 10.3389/fnins.2016.00390.

121. Цибульська Т. Є., Горбачова С. В., Завгородня Т. С. Клініко-діагностичне значення порушень електролітного обміну у дітей з набутою міопією. *Офтальмологічний журнал*. 2019. № 3. С. 14–19.

122. Цибульська Т. Є. Функціональні, біометричні та біомеханічні зміни параметрів ока при міопії у дітей: особливості лікування та оптичної корекції: дис. ... д-ра мед. наук. 14.01.18. Запоріжжя. 2019. 324 с.

123. The Role of Nutrition and Nutritional Supplements in Ocular Surface Diseases / Pellegrini M. et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 4. Art. 952. DOI: 10.3390/nu12040952.

124. Augmentation of scleral glycolysis promotes myopia through histone lactylation / Lin X. et al. *Cell Metabolism*. 2024. Vol. 36, N 3. P. 511–525. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.12.023.
125. The complications of myopia: A review and meta-analysis / Haarman A. et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2020. Vol. 61, N 4. Art. 49. DOI: 10.1167/iovs.61.4.49.
126. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids are protective for myopia / Pan M. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021. Vol. 118, N 43. Art. e2104689118. DOI: 10.1073/pnas.2104689118
127. Is Dietary Vitamin A Associated with Myopia from Adolescence to Young Adulthood? / Ng J. et al. *Translational Vision Science and Technology*. 2020. Vol. 9, N 6. Art. 29. DOI: 10.1167/tvst.9.6.29.
128. Vitamin D and Ocular Diseases: A Systematic Review / Chan H. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, N 8. Art. 4226. DOI: 10.3390/ijms23084226
129. Evaluation of Retinal Structure in Pediatric Subjects With Vitamin D Deficiency / Aydemir E. et al. *American Journal of Ophthalmology*. 2022. Vol. 233. P. 30–37. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.06.031.
130. Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children / Tideman J. et al. *European Journal of Epidemiology*. 2016. Vol. 31, N 5. P. 491–499. DOI: 10.1007/s10654-016-0128-8.
131. Saari J. Vitamin A and Vision. *Subcellular Biochemistry*. 2016. Vol. 81. P. 231–259. DOI: 10.1007/978-94-024-0945-1_9.
132. Prevalence of vitamin A deficiency and refractive errors in primary school-going children / Maheshgauri R. et al. *National Journal of Medical Research*. 2016. Vol. 6, N 1. P. 23–27.
133. Nutritional Factors: Benefits in Glaucoma and Ophthalmologic Pathologies / Musa M. et al. *Life*. 2023. Vol. 13, N 5. Art. 1120. DOI: 10.3390/life13051120.

134. Corneal Cross-Linking with Riboflavin and UVA in Keratoconus / Raiskup F. et al. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2016. Vol. 233, N 8. P. 938–944. DOI: 10.1055/s-0042-102060.
135. Stach K., Stach W., Augoff K. Vitamin B6 in Health and Disease. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 9. Art. 3229. DOI: 10.3390/nu13093229.
136. Optic Nerve Neuroprotection in Glaucoma: A Narrative Review / D'Angelo A. et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, N 8. Art. 2214. DOI: 10.3390/jcm13082214.
137. Effects of Oral Vitamin B1 and Mecobalamin on Dry Eye Disease / Ren X. et al. *Journal of Ophthalmology*. 2020. Art. 9539674. DOI: 10.1155/2020/9539674.
138. Evans J., Lawrenson J. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 7, N 7. Art. CD000253. DOI: 10.1002/14651858.CD000253.pub4.
139. Oxidative Stress Biomarkers as a Predictor of Stage Illness and Clinical Course of Schizophrenia / Juchnowicz D. et al. *Frontiers in Psychiatry*. 2021. Vol. 12. Art. 728986. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.728986.
140. Maciejczyk M., Zalewska A., Ładny J. Salivary Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Proteins and Lipids in Healthy Children, Adults, and the Elderly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. Art. 4393460. DOI: 10.1155/2019/4393460.
141. How does spending time outdoors protect against myopia? A review / Lingham G. et al. *British Journal of Ophthalmology*. 2020. Vol. 104, N 5. P. 593–599. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314675.
142. Zmijewski M. Vitamin D and Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, N 1. Art. 10145. DOI: 10.3390/ijms20010145.
143. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland / Płudowski P. et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 3. Art. 695. DOI: 10.3390/nu15030695.

144. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate / Turck D. et al. *EFSA Journal*. 2023. Vol. 21, N 8. P. 1–219. DOI: 10.2903/j.efsa.2023.8145.

145. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system / Al-Ishaq R. et al. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2021. Vol. 127, N 3. P. 195–209. DOI: 10.1080/13813455.2019.1628064.

146. Adamczak M., Surma S., Więcek A. Vitamin D and Arterial Hypertension: Facts and Myths. *Current Hypertension Reports*. 2020. Vol. 22, N 8. Art. 57. DOI: 10.1007/s11906-020-01059-9.

147. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and the risk of cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Jani R. et al. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021. Vol. 31, N 12. P. 3282–3304. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.09.003.

148. Jeon S., Shin E. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental and Molecular Medicine*. 2018. Vol. 50, N 4. P. 1–14. DOI: 10.1038/s12276-018-0038-9.

149. Bikle D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology*. 2014. Vol. 21, N 3. P. 319–329. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.

150. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells / Alsalem J. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014. Vol. 55, N 4. P. 2140–2147. DOI: 10.1167/iovs.13-13019.

151. Vitamin D enhances corneal epithelial barrier function / Yin Z. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011. Vol. 52, N 10. P. 7359–7364. DOI: 10.1167/iovs.11-7605.

152. Skowron K., Pawlicka I., Gil K. The role of vitamin D in the pathogenesis of ocular diseases. *Folia Medica Cracoviensia*. 2018. Vol. 58, N 2. P. 103–118. DOI: 10.24425/fmc.2018.124662

153. Time spent outdoors through childhood and adolescence—assessed by 25-hydroxyvitamin D concentration—and risk of myopia at 20 years / Lingham G. et al. *Acta Ophthalmologica*. 2021. Vol. 99, N 6. P. 679–687. DOI: 10.1111/aos.14709.
154. Jung B., Jee D. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and myopia in general Korean adults. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2020. Vol. 68, N 1. P. 15–22. DOI: 10.4103/ijo.IJO_760_19
155. Wimalawansa S. Physiological Basis for Using Vitamin D to Improve Health. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, N 6. Art. 1542. DOI: 10.3390/biomedicines11061542.
156. Association Between Serum Vitamin D Levels and Myopia in the National Health and Nutrition Examination Survey (2001–2006) / Wolf A. et al. *Ophthalmic Epidemiology*. 2024. Vol. 31, N 3. P. 229–239. DOI: 10.1080/09286586.2023.2232460.
157. Vitamin D receptor (VDR) and group-specific component (GC, vitamin D-binding protein) polymorphisms in myopia / Mutti D. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011. Vol. 52, N 6. P. 3818–3824. DOI: 10.1167/iovs.10-6534
158. Calcipotriol attenuates form deprivation myopia through a signaling pathway parallel to TGF- β 2-induced increases in collagen expression / Jiao S. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2023. Vol. 64, N 2. Art. 2. DOI: 10.1167/iovs.64.2.2.
159. Zmijewski M., Carlberg C. Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? *Experimental Dermatology*. 2020. Vol. 29, N 9. P. 876–884. DOI: 10.1111/exd.14147.
160. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes / Malik S. et al. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2013. Vol. 50, N 1. DOI: 10.3109/10408363.2012.750262.
161. Vitamin D's Effect on Immune Function / Martens P. et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 5. Art. 1248. DOI: 10.3390/nu12051248.

162. Identification of apolipoprotein A-I as a "STOP" signal for myopia / Bertrand E. et al. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2006. Vol. 5, N 11. P. 2158–2166. DOI: <https://doi.org/10.1074/mcp.M600073-MCP200>
163. Vitamin D receptor expression is essential during retinal vascular development and attenuation of neovascularization by 1,25(OH)2D3 / Jamali N. et al. *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. Art. e0190131. DOI: 10.1371/journal.pone.0190131.
164. Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with myopia in the Korea national health and nutrition examination survey / Kwon J. et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Art. 5012. DOI: 10.1097/MD.0000000000005012.
165. Prevalence and risk factors of myopia in adult Korean population: Korea national health and nutrition examination survey 2013–2014 / Han S. et al. *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14. Art. e0211204. DOI: 10.1371/journal.pone.0211204.
166. Association study of the serum 25(OH)D concentration and myopia in Chinese children / Gao F. et al. *Medicine*. 2021. Vol. 100. Art. e26570. DOI: 10.1097/MD.00000000000026570.
167. Does vitamin D mediate the protective effects of time outdoors on myopia? Findings from a prospective birth cohort / Guggenheim J. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014. Vol. 55, N 12. P. 8550–8558. DOI: 10.1167/iovs.14-15839.
168. Wahyudi D., Reiki W., Hardhono, Suhartono. The Effect of Vitamin-D and Sunlight to Progressive Myopia in Students with Glasses Correction. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2020. Vol. 14. N 4. P. 1588–1591.
169. McFadden S., Wildsoet C. The effect of optic nerve section on form deprivation myopia in the guinea pig. *Journal of Comparative Neurology*. 2020. Vol. 528, N 17. P. 2874–2887.
170. Xu X., Liu N., Yu W. No Evidence of an Association between Genetic Factors Affecting Response to Vitamin A Supplementation and Myopia: A Mendelian Randomization Study and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024. Vol. 16, N 12. Art. 1933. DOI: 10.3390/nu16121933.

171. Huang J., Qu X., Chu R. Expressions of cellular retinoic acid binding proteins I and retinoic acid receptor- β in the guinea pig eyes with experimental myopia. *International Journal of Ophthalmology*. 2011. Vol. 4, N 2. P. 131–136. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.02.04.

172. Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error / Tedja M. et al. *Nature Genetics*. 2018. Vol. 50, N 6. P. 834–848.

173. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age / Imdad A. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 3, N 3. Art. CD008524. DOI: 10.1002/14651858.CD008524.pub3

174. Mayo Clinic Laboratories - Vitamin A, serum. URL: <https://pediatric.testcatalog.org/show/VITAP>.

175. Reduced retinol (vitamin A) and α -tocopherol (vitamin E) blood levels and increased myeloperoxidase (MPO) activity in children with high myopia / Mikoluc B. et al. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14, N 1. Art. 21231. DOI: 10.1038/s41598-024-72426-8.

176. The Role of Vitamin A in Retinal Diseases / Sajovic J. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, N 3. Art. 1014. DOI: 10.3390/ijms23031014.

177. Molecular Mechanisms Underlying the Therapeutic Role of Vitamin E in Age-Related Macular Degeneration / Edwards G. et al. *Frontiers in Neuroscience*. 2022. Vol. 16. Art. 890021. DOI: 10.3389/fnins.2022.890021.

178. Traber M., Head B. Vitamin E: How much is enough, too much and why! *Free Radical Biology and Medicine*. 2021. Vol. 177. P. 212–225. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.028

179. Tanito M. Reported evidence of vitamin E protection against cataract and glaucoma. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021. Vol. 177. P. 100–119. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.027

180. Risk factors for and progression of myopia in young Taiwanese men / Lee Y. et al. *Ophthalmic Epidemiology*. 2015. Vol. 22, N 1. P. 66–73. DOI: 10.3109/09286586.2014.988874

181. Differences in prevalence of refractive errors in young Asian males in Singapore between 1996–1997 and 2009–2010 / Koh V. et al. *Ophthalmic Epidemiology*. 2014. Vol. 21, N 4. P. 247–255. DOI: 10.3109/09286586.2014.928824

182. The changing prevalence of myopia in young adults: a 13-year series of population-based prevalence surveys / Bar Dayan Y. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005. Vol. 46, N 8. P. 2760–2765. DOI: 10.1167/iovs.04-0260

183. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging / Simioni C. et al. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, N 24. P. 17181–17198. DOI: 10.18632/oncotarget.24729

184. Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: its potential against cancer and other chronic diseases / Aggarwal B. et al. *Biochemical Pharmacology*. 2010. Vol. 80, N 11. P. 1613–1631. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.07.043

185. Lee G., Han S. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, N 11. Art. 1614. DOI: 10.3390/nu10111614

186. Ristow M., Schmeisser K. Mitohormesis: Promoting Health and Lifespan by Increased Levels of Reactive Oxygen Species (ROS). *Dose-Response*. 2014. Vol. 12, N 2. P. 288–341. DOI: 10.2203/dose-response.13-035.Ristow

187. Fallopija japonica and Prunella vulgaris inhibit myopia progression by suppressing AKT and NFκB mediated inflammatory reactions / Chen C. et al. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2022. Vol. 22, N 1. Art. 271. DOI: 10.1186/s12906-022-03747-2

188. Mayo Clinic Laboratories - Vitamin E, serum. URL: <https://pediatric.testcatalog.org/show/VITE>.

189. University of Iowa Health Care - Vitamin E. URL: https://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/handbook/test848.html

190. Politzer M. Experiences in the medical treatment of progressive myopia (author's transl). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1977. Vol. 171, N 4. P. 616–619.

191. Grosse-Ruyken F. The drug treatment of "myopia syndrome" (author's transl). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1977. Vol. 171, N 4. P. 623–627.

192. Association between Vitamin E and myopia in a cross-sectional study of the United States population / Zheng T. et al. *Research Square*. 2023. Preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3259867/v1.

193. Vitamin E and retinopathy of prematurity. Follow-up at one year / Schaffer D. et al. *Ophthalmology*. 1985. Vol. 92, N 8. P. 1005–1011. DOI: 10.1016/s0161-6420(85)33913-1

194. Клінічна біохімія: Текст і кольорові ілюстрації: пер. 7-го вид. / Мерфі М., Шривастава Р., Дінс К.; наук. ред. Любов Лаповець. Київ: ВСВ «Медицина», 2024. 183 с. URL: https://library.dmed.org.ua/uploads/files/2024-12/1734343557_2024-clinicalbiochemistry_murphy_advert.pdf.

195. Tabak L. A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics. *Journal of Dental Education*. 2001. Vol. 65, N 12. P. 1335–1339.

196. The moderate correlation between 25(OH)D serum and saliva in healthy people with low vitamin D intake / Sari D. et al. *International Journal of General Medicine*. 2021. Vol. 14. P. 841–850. DOI: 10.2147/IJGM.S302912.

197. Comparing Serum and Salivary Levels of Vitamin D in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis and Healthy Individuals / Bahramian A. et al. *Journal of Dentistry (Shiraz)*. 2018. Vol. 19, N 4. P. 295–300.

198. Saral Y., Coskun B., Ozturk P. Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2005. Vol. 206, N 4. P. 305–312. DOI: 10.1620/tjem.206.305.

199. Under-correction or full correction of myopia? A meta-analysis / Yazdani N. et al. *Journal of Optometry*. 2021. Vol. 14, N 1. P. 11–19. DOI: 10.1016/j.optom.2020.04.003.
200. Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children: A Network Meta-analysis / Huang J. et al. *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123, N 4. P. 697–708. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.11.010.
201. Effect of uncorrection versus full correction on myopia progression in 12-year-old children / Sun Y. et al. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017. Vol. 255. P. 189–195. DOI: 10.1007/s00417-016-3529-1
202. Chung K., Mohidin N., O'Leary D. Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Research*. 2002. Vol. 42, N 22. P. 2555–2559. DOI: 10.1016/S0042-6989(02)00258-4.
203. Bullimore M., Brennan N. Myopia Control: Why Each Diopter Matters. *Optometry and Vision Science*. 2019. Vol. 96, N 6. P. 463–465. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001367.
204. Yang Y., Jiang J. A Survey of Myopia Correction Pattern of Children and Parent's Attitudes in China. *Optometry and Vision Science*. 2023. Vol. 100, N 6. P. 388–396. DOI: 10.1097/OPX.0000000000002028.
205. Kaphle D., Atchison D., Schmid K. Multifocal spectacles in childhood myopia: Are treatment effects maintained? A systematic review and meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*. 2020. Vol. 65, N 2. P. 239–249. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.10.001.
206. Leo S. Current approaches to myopia control. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2017. Vol. 28, N 3. P. 267–275. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000367
207. Focal Pointe Eye Care - FDA Approves Contact Lens for Treating Pediatric Progressive Myopia. URL: <https://www.focalpointeeyecare.com/fda-approves-contact-lens-for-treating-pediatric-progressive-myopia>.

208. Updates on Optical Strategies of Myopia Control / Khorrami-Nejad M. et al. *Journal of Modern Rehabilitation*. 2022. Vol. 16, N 4. P. 290–297. DOI: 10.18502/jmr.v16i4.10755.
209. Kang P., Swarbrick H. Peripheral refraction in myopic children wearing orthokeratology and gas-permeable lenses. *Optometry and Vision Science*. 2011. Vol. 88, N 4. P. 476–482. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31820f16fb.
210. Rodenstock - Children's lenses from Rodenstock. URL: <https://www.rodenstock.com/lenses/childrens-lenses>.
211. Superlens - Rodenstock MyCon 1.60 Solitaire Lite лінзи для окулярів. URL: https://lens.com.ua/ua/goods_for_know/linzi-mycon-vid-rodenstock-rozrobleni-dlya-kontrolyu-korotkozorosti/.
212. Radhakrishnan H., Lam C., Charman W. Multiple segment spectacle lenses for myopia control. Part 2: Impact on myopia progression. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2023. Vol. 43, N 5. P. 1137–1144. DOI: 10.1111/opo.13194.
213. Atchison D., Charman W. Optics of spectacle lenses intended to treat myopia progression. *Optometry and Vision Science*. 2024. Vol. 101, N 5. P. 238–249. DOI: 10.1097/OPX.0000000000002140.
214. Myopia control efficacy through Emmetropic Progression Ratio: 1-year of spectacle wear with cylindrical annular refractive elements (CARE) / Ohlendorf A. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2024. Vol. 65, N 7. Art. 127.
215. Perceptions and barriers to accessing myopia management in the UK / Kearney S. et al. *Children*. 2024. Vol. 11, N 12. Art. 1490. DOI: 10.3390/children11121490.
216. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial / Ruiz-Pomeda A. et al. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018. Vol. 256, N 5. P. 1011–1021. DOI: 10.1007/s00417-018-3906-z.
217. Case series analysis of myopic progression control with a unique extended depth of focus multifocal contact lens / Cooper J. et al. *Eye & Contact Lens*. 2018. Vol. 44, N 5. P. e16–e24. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000440.

218. Clinical study on the effect of multifocal contact lenses on myopia progression in school children / Hieda O. et al. *Trials*. 2021. Vol. 22. Art. 239. DOI: 10.1186/s13063-021-05197-6.

219. Effect of high add power, medium add power, or single-vision contact lenses on myopia progression in children: the BLINK randomized clinical trial / Walline J. et al. *JAMA*. 2020. Vol. 324. N 6. P. 571–580. DOI: 10.1001/jama.2020.10834.

220. Bressler N. Reducing the Progression of Myopia. *JAMA*. 2020. Vol. 324, N 6. P. 558–559. DOI: 10.1001/jama.2020.10953.

221. Myopia control with soft multifocal contact lenses: 18-month follow-up / Raffa L. et al. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2021. Vol. 35, N 4. P. 325–331. DOI: 10.4103/1319-4534.347305.

222. Long-term Effect of Dual-focus Contact Lenses on Myopia Progression in Children: A 6-year Multicenter Clinical Trial / Chamberlain P. et al. *Optometry and Vision Science*. 2022. Vol. 99, N 3. P. 204–212. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001873.

223. Schmucker C., Lagrèze W. Multifocal Optics for Myopia Control. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2024. Vol. 241, N 10. P. 1129–1133. DOI: 10.1055/a-2397-1660.

224. Peng T., Jiang J. Efficiency and Related Factors of Multifocal Soft Contact Lenses in Controlling Myopia. *Eye & Contact Lens*. 2023. Vol. 49, N 12. P. 535–541. DOI: 10.1097/ICL.0000000000001043.

225. Lipson M., Boland B., McAlinden C. Vision-related quality of life with myopia management: A review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022. Vol. 45, N 3. Art. 101538. DOI: 10.1016/j.clae.2021.101538.

226. The effect of orthokeratology treatment zone decentration on myopia progression / Sun L. et al. *BMC Ophthalmology*. 2022. Vol. 22, N 1. Art. 76. DOI: 10.1186/s12886-022-02310-4.

227. Accommodation and binocular vision changes after wearing orthokeratology lens in 8- to 14-year-old myopic children / Song Y. et al. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021. Vol. 259, N 7. P. 2035–2045. DOI: 10.1007/s00417-021-05106-2.

228. Changes in Subfoveal Choroidal Thickness after Orthokeratology in Myopic Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / Xiao J. et al. *Current Eye Research*. 2024. Vol. 49, N 7. P. 683–690. DOI: 10.1080/02713683.2024.2310618.
229. Choroidal thickness, myopia, and myopia control interventions in children: a meta-analysis and systemic review / Meng Q. et al. *International Journal of Ophthalmology*. 2023. Vol. 16, N 3. P. 453–464. DOI: 10.18240/ijo.2023.03.17.
230. Efficacy of long-term orthokeratology treatment in children with anisometropic myopia / Zhang K. et al. *International Journal of Ophthalmology*. 2022. Vol. 15, N 1. P. 113–118. DOI: 10.18240/ijo.2022.01.17.
231. Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network meta-analysis / Lawrenson J. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023. Vol. 2. Art. CD014758. DOI: 10.1002/14651858.CD014758.pub2.
232. Wang B., Naidu R., Qu X. Factors related to axial length elongation and myopia progression in orthokeratology practice. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 4. Art. e0175913. DOI: 10.1371/journal.pone.0175913
233. Бездітко П. А., Пархомець Р. О. Вплив діаметра зіниці на осьову довжину ока в дітей із міопією, які користуються ортокератологічними лінзами. *Архів офтальмології України*. 2021. Т. 9, № 1. DOI: 10.22141/2309-8147.9.1.2021.229517.
234. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю., Завгородня Т. С. Ефективність різних засобів оптичної корекції в контролі міопії у дітей. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції «Practical ophthalmology. Medical and environmental problems of our days»* (22–23 лютого 2024 р., м. Київ). С. 149–151
235. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Сучасні оптичні методи контролю прогресуючої міопії у дітей. *Офтальмологічний журнал*. 2025. N 1. С. 54–59. DOI: <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202515459>.
236. Comparison of myopia progression between children wearing three types of orthokeratology lenses and children wearing single-vision spectacles / Nakamura Y. et al.

Japanese Journal of Ophthalmology. 2021. Vol. 65, N 5. P. 632–643. DOI: 10.1007/s10384-021-00854-4.

237. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review / Xiong S. et al. *Acta Ophthalmologica*. 2017. Vol. 95, N 6. P. 551–566. DOI: 10.1111/aos.13403.

238. The relationship between myopia and near work, time outdoors and socioeconomic status in children and adolescents / Philipp D. et al. *BMC Public Health*. 2022. Vol. 22, N 1. Art. 2058. DOI: 10.1186/s12889-022-14377-1.

239. Prevalence of Myopia and Associated Risk Factors in Schoolchildren in North India / Singh N. et al. *Optometry and Vision Science*. 2019. Vol. 96, N 3. P. 200–205. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001344.

240. The association between screen time exposure and myopia in children and adolescents: a meta-analysis / Zong Z. et al. *BMC Public Health*. 2024. Vol. 24. Art. 1625. DOI: 10.1186/s12889-024-19113-5.

241. Adolescent Vision Health During the Outbreak of COVID-19: Association Between Digital Screen Use and Myopia Progression / Liu J. et al. *Frontiers in Pediatrics*. 2021. Vol. 9. Art. 662984. DOI: 10.3389/fped.2021.662984.

242. Li J. The association between smartphone use and myopia progression in children: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2025. Vol. 25. Art. 378. DOI: 10.1186/s12887-025-05715-4.

243. Computer use and onset of myopia in children: a systematic review / Smaldone G. et al. *Senses and Sciences*. 2015. Vol. 2, P 1-7. DOI: 10.14616/sands-2015-1-0107.

244. Viewing distance and eyestrain symptoms with prolonged viewing of smartphones / Long J. et al. *Clinical and Experimental Optometry*. 2017. Vol. 100, N 2. P. 133–137. DOI: 10.1111/cxo.12453.

245. Prevalence of vision impairment and refractive error in school children in Ba Ria – Vung Tau province, Vietnam / Paudel P. et al. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014. Vol. 42, N 3. P. 217–226. DOI: 10.1111/ceo.12273.

246. Low physical activity and higher use of screen devices are associated with myopia at the age of 16–17 years in the CCC2000 Eye Study / Hansen M. et al. *Acta Ophthalmologica*. 2020. Vol. 98, N 3. P. 315–321. DOI: 10.1111/aos.14242.
247. Prevalence of myopia and its risk factors in urban school children in Delhi: the North India Myopia Study (NIM Study) / Saxena R. et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 2. Art. e0117349. DOI: 10.1371/journal.pone.0117349.
248. Impact of various types of near work and time spent outdoors at different times of day on visual acuity and refractive error among Chinese school-going children / Guan H. et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 4. Art. e0215827. DOI: 10.1371/journal.pone.0215827.
249. Relative Contribution of Risk Factors for Early-Onset Myopia in Young Asian Children / Chua S. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015. Vol. 56, N 13. P. 8101–8107. DOI: 10.1167/iops.15-16577.
250. Digital Screen Time and Myopia: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis / Ha A. et al. *JAMA Network Open*. 2025. Vol. 8, N 2. Art. e2460026. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.60026.
251. ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» - Скільки екранного часу дозволяти дітям. URL: <https://institut-filatova.com.ua/skilky-ekrannoho-chasu-dozvoliaty-ditiam/>.
252. Pucker A., Gawne T. Fighting Myopia with Intermittent Nearwork Breaks: 20 Seconds Every 20 Minutes Might Not Be Enough Time. *Optometry and Vision Science*. 2023. Vol. 100, N 1. P. 31–32. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001965.
253. Near Work Related Parameters and Myopia in Chinese Children: the Anyang Childhood Eye Study / Li S. et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 8. Art. e0134514. DOI: 10.1371/journal.pone.0134514.
254. Lanca C., Repka M., Grzybowski A. Controversies in Myopia Control Treatment: What Does It Mean for Future Research? *American Journal of Ophthalmology*. 2025. Vol. 272. P. 79–86. DOI: 10.1016/j.ajo.2024.12.029.

255. Effects of different Frequency Dose of 0.05% Atropine in Retarding the Progression of Myopia in Chinese Children / Wu H. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2024. Vol. 65, N 7. Art. 2741.

256. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control / Yam J. et al. *Ophthalmology*. 2019. Vol. 126, N 1. P. 113–124. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.05.029.

257. Low-Dose 0.01% Atropine Eye Drops vs Placebo for Myopia Control: A Randomized Clinical Trial / Repka M. et al. *JAMA Ophthalmology*. 2023. Vol. 141, N 8. P. 756–765. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2023.2855.

258. Treatment of Rapid Progression of Myopia: Topical Atropine 0.05% and MF60 Contact Lenses / Erdinest N. et al. *Vision*. 2024. Vol. 8, N 1. Art. 3. DOI: 10.3390/vision8010003.

259. The Short-term Effect of Atropine 0.1% on the Axial Length and Choroid of Children Treated for Myopia Progression Prevention / Koulalis J. et al. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 2025. Vol. 62, N 4. P. 265–270. DOI: 10.3928/01913913-20250124-01.

260. Efficacy and Safety of Different Atropine Regimens for the Treatment of Myopia in Children: Three-Year Results of the MOSAIC Randomized Clinical Trial / Loughman J. et al. *JAMA Ophthalmology*. 2025. Vol. 143, N 2. P. 134–144. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2024.5703.

261. Atropine for the treatment of childhood myopia / Chua W. et al. *Ophthalmology*. 2006. Vol. 113, N 12. P. 2285–2291. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.05.062.

262. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses / Chia A. et al. *Ophthalmology*. 2012. Vol. 119, N 2. P. 347–354. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.07.031.

263. Western Australia Atropine for the Treatment of Myopia (WA-ATOM) study: Rationale, methodology and participant baseline characteristics / Lee S. et al.

Clinical and Experimental Ophthalmology. 2020. Vol. 48, N 5. P. 569–579. DOI: 10.1111/ceo.13736.

264. Efficacy of combined orthokeratology and 0.01% atropine solution for slowing axial elongation in children with myopia: a 2-year randomised trial / Kinoshita N. et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, N 1. Art. 12750. DOI: 10.1038/s41598-020-69710-8.

265. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids are protective for myopia / Pan M. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021. Vol. 118, N 43. Art. e2104689118. DOI: 10.1073/pnas.2104689118.

266. The Effect of Dietary Supplementation of Crocetin for Myopia Control in Children: A Randomized Clinical Trial / Mori K. et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, N 8. Art. 1179. DOI: 10.3390/jcm8081179.

267. Клінічні особливості профілактики ускладнень та перебігу міопії під впливом комбінованого методу лікування: фотобіомодуляції та тривалої (6 місяців) нутрієнтної терапії / Гузун О. В. та ін. *Archive of Ukrainian Ophthalmology*. 2022. Т. 10, № 3. С. 53–60. DOI: 10.22141/2309-8147.10.3.2022.307.

268. Сикирицька Т. Б. Застосування препарату «Візивіт» у комплексному лікуванні міопії у дітей. Підсумкова 103-тя науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету: тези доповідей (7, 9, 14 лютого 2022 р.). Чернівці: БДМУ, 2022. С. 183–184.

269. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при порушеннях рефракції та акомодації: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.12.2015 р. № 827. 2015. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/view/MOZ25456>

270. Otten J. Vitamin A. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements* / Otten J. (Ed.). Washington, DC : The National Academies Press. 2006. P. 170–176. DOI: 10.17226/11537.

271. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline / Holick M. et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. Vol. 96, N 7. P. 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.

272. Institute of Medicine. *Vitamin E. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids* / Institute of Medicine. Washington, DC : The National Academies Press, 2000. P. 231–232. DOI: 10.17226/9810.

273. Tsybulska T. E., Titkova O. U., Kostrovska K. O. Changes in the level of 25-hydroxyvitamin D in oral fluid in children with progressive myopia. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. N 4. С. 19–25. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.03>

274. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Зміни рівня ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією. *Архів офтальмології України*. 2024. Т. 12, N 1. С. 57–61. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.353>

275. Тіткова О. Ю. Оцінка стабільності слізної плівки у дітей з різними типами контактних лінз. *Тези за матеріалами 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023»* (25-26 травня 2023 р. м. Запоріжжя). С. 31

276. Тіткова О. Ю. Оцінка рівня 25-гідроксिवітаміну D у ротовій рідині дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами 84-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024»* (23–24 травня 2024 р., м. Запоріжжя). С. 87–88.

277. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Порівняльна характеристика стану слізної плівки у дітей з різними видами контактної корекції міопічної рефракції. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 23»* (10–11 листопада 2023 р., м. Київ). С. 95–97

278. Гуліда А. О. Особливості морфофункціональних змін ока та змін решітчастої пластинки у хворих на міопію різного ступеня: дис. канд. мед. наук: 14.01.18. Харків, 2020. 165с

279. Риков С. О., Варивончик Д. В. Дитяча сліпота та слабкозорість в Україні: Ситуаційний аналіз / Асоціація дитячих офтальмологів України. Київ: Логос, 2005. 80 с.

280. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Доцільність використання вітамінної терапії у дітей з прогресуючою міопією. *Архів офтальмології України*. 2025. Т. 13, N 1. С. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.13.1.2025.403>

281. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Вміст рівня 25-гідроксिवітаміну D у ротовій рідині дітей з набутою міопією. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності»* (22-23 лютого 2024 року. Київ). С. 113–115

282. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Клініко-діагностичне значення змін рівня 25-гідроксивітаміну D та ретинолу у дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції «Філатовські читання – 2024»* (16–18 травня 2024 р., м. Одеса). С. 262–264.

283. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Вітамінна терапія в лікуванні дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції «Філатовські читання – 2025»* (15–16 травня 2025 р., м. Одеса). С. 181–183

284. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Ефективність вітамінної терапії у лікуванні дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами 85-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2025»* (15–16 травня 2025 р., м. Запоріжжя). С. 132–133

285. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Дослідження рівня ретинолу та токоферолу у дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 24»* (1–2 листопада 2024 р., м. Київ). С. 110–112

286. Survey on pattern of myopia in school children in Hangzhou after the COVID-19 pandemic / He T. et al. *BMC Public Health*. 2024. Vol. 24, N 1. Art. 1850. DOI: 10.1186/s12889-024-19338-4.

287. Венгер А. Ю., Коновалова Н. В., Бурдейний С. І. Зв'язок між ступенем дефіциту вітаміну д та динамікою розвитку міопії у дітей. *Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: збірник праць міжнародної наук.-практ. конф.* / За ред. Федірка П.А. та ін. (22-23 лютого 2024 р.); Київ. 2024. С. 15-17.

288. Metabolomics studies in common multifactorial eye disorders: a review of biomarker discovery for age-related macular degeneration, glaucoma, diabetic retinopathy and myopia / Belete G. et al. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2024. Vol. 11. Art. 1403844. DOI: 10.3389/fmolb.2024.1403844.

289. Schaeffel F., Swiatczak B. Mechanisms of emmetropization and what might go wrong in myopia. *Vision Research*. 2024. Vol. 220. Art. 108402. DOI: 10.1016/j.visres.2024.108402.

290. Vitamin D and myopia: a review / Yu C. et al. *International Ophthalmology*. 2024. Vol. 44, N 1. Art. 95. DOI: 10.1007/s10792-024-03009-9.

291. Pharmacotherapeutic candidates for myopia: A review / Wang W. et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 133. Art. 111092. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111092.

292. Mutti D., Marks A. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. *Optometry and Vision Science*. 2011. Vol. 88, N 3. P. 377–382. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31820b0385.

293. Exploring the relationship between refractive errors and common chronic diseases via blood biochemistry tests: a large prospective cohort study / Yu Y. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2024. Vol. 65, N 13. Art. 26. DOI: 10.1167/iovs.65.13.26.

294. Frolova T., Bezdetko P. Study of the role of vitamin D in children with progressive myopia. *East European Scientific Journal*. 2021. Vol. 2, N 9. P. 4–8. DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.73.118.

295. Eat For Health. Nutrient Reference Values - Vitamin A. URL: <https://www.eatforhealth.gov.au/nutrient-reference-values/nutrients/vitamin-a>.

296. Єсіпова С. І., Марушко Ю. В., Гищак Т. В. Сучасні протоколи по застосуванню вітаміну D у дітей з профілактичною та лікувальною метою. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2023. № 4. С. 68–75. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2023.297039.

297. Optimizing bone health in children and adolescents / Golden N. et al. *Pediatrics*. 2014. Vol. 134, N 4. Art. e1229–e1243. DOI: 10.1542/peds.2014-2173.

298. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians / Saggese G. et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 44. Art. 51. DOI: 10.1186/s13052-018-0488-7.

299. Eat For Health. Vitamin E — Nutrient Reference Values. URL: <https://www.eatforhealth.gov.au/nutrient-reference-values/nutrients/vitamin-e>.

ДОДАТОК А1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Дніпровського
державного медичного університету
д.мед.н., проф. Олександр ГУДАР'ЯН

« 30 » 05 2025 р.

«АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ»

1. **Назва впровадження:** «Комплексний підхід до медикаментозного лікування прогресуючої міопії у дітей»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Цибульська Таміла Євгеніївна, Тіткова Олександра Юріївна
3. **Джерело інформації:** Цибульська, Т. Є., Тіткова, О. Ю., Костровська, К. О. (2024). Changes in the level of 25-hydroxyvitamin D in oral fluid in children with progressive myopia. Клінічна та профілактична медицина, (4), 19-25.
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.03>
4. **Де впроваджено (назва навчального закладу):** в навчальний процес кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 4 курсу медичного факультету та лікарів інтернів за темою «Рефракція та акомодация. Методи профілактики та лікування»
5. **Термін впровадження:** вересень 2024- травень 2025
6. **Ефективність впровадження:** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3), впровадження дозволяє підвищити якість та ефективність лікування прогресуючої міопії у дітей. Дозволяє підвищити підготовку студентів 4 курсу медичного факультету та лікарів інтернів.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Затверджено на засіданні кафедри** 12. 02. 2025р. (протокол № 13).

« 12 » 02 2025р.

Відповідальний за впровадження:

В.О. зав. кафедри, к.мед.н., доцент _____ Наталія КЛОПОЦЬКА

ДОДАТОК А2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор закладу вищої освіти

з науково-педагогічної роботи

Полтавського державного медичного університету

д.мед.н., професор Валентин ДВОРНИК

« 06 » 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Комплексний підхід до медикаментозного лікування прогресуючої міопії у дітей»
2. **Установа-розробник, автори:** м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Цибульська Таміла Євгеніївна, Тіткова Олександра Юріївна
3. **Джерело інформації:** Цибульська, Т. Є., Тіткова, О. Ю., Костровська, К. О. (2024). Changes in the level of 25-hydroxyvitamin D in oral fluid in children with progressive myopia. Клінічна та профілактична медицина, (4), 19-25. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.03>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оториноларингології з офтальмологією Полтавський державний медичний університет
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри- лекційному курсі, при проведенні практичних занять та в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** протягом 2024- 2025 навчального року
7. **Зауваження та пропозиції:** Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів та лікарів-інтернів.

Протокол № 13 засідання кафедри оториноларингології з офтальмологією від 20.02.2025 року.

Відповідальний за впровадження:

Професор закладу вищої освіти кафедри оториноларингології з офтальмологією д.мед.н., професор

 Ірина БЕЗКОРОВАЙНА

Зав. кафедри оториноларингології з офтальмологією

 Михайло БЕЗЕГА

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Міська лікарня №4» ЗМР
 ПІНА БОЧАРНИКОВА
 » 06 2025 р.



«АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ»

1. **Назва впровадження:** «Медикаментозні методи лікування прогресуючої міопії»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Цибульська Таміла Євгеніївна, Тіткова Олександра Юріївна
3. **Джерело інформації:** 1. Цибульська, Т. Є., Тіткова, О. Ю. Зміни рівню ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією. Журнал «Архів офтальмології України» Том 12, №1, 2024, С.57-61.
<https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.353>
4. **Місце впровадження:** відділення мікрохірургії ока КНП «Міська лікарня №4» ЗМР
5. **Термін впровадження:** травень 2024- травень 2025
6. **Загальна кількість спостережень:** 34
7. **Ефективність впровадження:** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3), впровадження дозволяє поліпшити заходи з профілактики прогресування міопії та підвищити ефективність лікування прогресуючої міопії у дітей.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає

« 30 » 05 2025 р.

Відповідальний за впровадження

зав.відділенням Андрій САРЖЕВСЬКИЙ

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету
д.мед.н., проф.



Вадим ВІЗІР

» 05 2025 р.

«АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ»

1. **Назва впровадження:** «Комплексний підхід до медикаментозного лікування прогресуючої міопії у дітей»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Цибульська Таміла Євгеніївна, Тіткова Олександра Юріївна
3. **Джерело інформації:** 1. Цибульська, Т. Є., Тіткова, О. Ю. Зміни рівню ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією. Журнал «Архів офтальмології України» Том 12, №1, 2024, С.57-61. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.353>
4. **Місце впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра офтальмології
5. **Термін впровадження:** вересень 2024- травень 2025
6. **Ефективність впровадження:** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3), впровадження сприяє підвищенню якості лікування прогресуючої міопії у дітей, удосконаленню підготовки студентів 4 курсу та лікарів-інтернів.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає
8. **Затверджено на засіданні кафедри** 20.05.2025р. (протокол №//)

Відповідальний за впровадження:
зав.кафедри офтальмології,
д.мед.н., проф.

Наталія ЗАВГОРОДНЯ

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор ТОВ «ВІЗУС», м. Запоріжжя
 Сергій ЗАВГОРОДНІЙ
 «30» 05 2025 р.

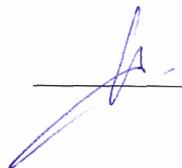


«АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ»

1. **Назва впровадження:** «Медикаментозні методи лікування прогресуючої міопії»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Цибульська Таміла Євгеніївна, Тіткова Олександра Юріївна
3. **Джерело інформації:** 1. Цибульська, Т. Є., Тіткова, О. Ю. Зміни рівню ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією. Журнал «Архів офтальмології України» Том 12, №1, 2024, С.57-61.
<https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.353>
4. **Місце впровадження:** ТОВ «ВІЗУС», м. Запоріжжя
5. **Термін впровадження:** травень 2024- травень 2025
6. **Загальна кількість спостережень:** 34
7. **Ефективність впровадження:** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3), впровадження дозволяє поліпшити заходи з профілактики прогресування міопії та підвищити ефективність лікування прогресуючої міопії у дітей.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає

«26» 05 2025 р.

Відповідальний за впровадження:
 зав.відділенням ЛДВ №1



Катерина КОСТРОВСЬКА

ДОДАТОК Б**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ****Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:**

1. Tsybulska T. E., Titkova O. U., Kostrovska K. O. Changes in the level of 25-hydroxyvitamin D in oral fluid in children with progressive myopia. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. N 4. С. 19–25. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.03> (Дисертант провела відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, забір ротової рідини, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення та написання статті, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи, Костровська К.О. – оформлення статті).
2. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Зміни рівня ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією. *Архів офтальмології України*. 2024. Т. 12, N 1. С. 57–61. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.353> (Дисертант проводила відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, забір ротової рідини, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення та написання статті, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).
3. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Сучасні оптичні методи контролю прогресуючої міопії у дітей. *Офтальмологічний журнал*. 2025. N 1. С. 54–59. DOI: <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202515459> (Дисертант провела огляд та аналіз літературних джерел, оформлення та написання статті, Цибульська Т.Є. – концепція, дизайн, редагування та остаточне затвердження статті).
4. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Доцільність використання вітамінної терапії у дітей з прогресуючою міопією. *Архів офтальмології України*. 2025. Т. 13, N 1. С. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.13.1.2025.403> (Дисертант проводила відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, забір ротової рідини, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення та

написання статті, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Тіткова О. Ю. Оцінка стабільності слізної плівки у дітей з різними типами контактних лінз. *Тези за матеріалами 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023»* (25-26 травня 2023 р. м. Запоріжжя). С. 31 (Дисертантом проведено аналіз наукової літератури, клінічне обстеження дітей, статистичну обробку матеріалу та підготовку тез до друку, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження).

6. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Вміст рівня 25-гідроксिवітаміну D у ротовій рідині дітей з набутою міопією. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності»* (22-23 лютого 2024 року. Київ). С. 113–115 (Дисертантом здійснено відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, забір ротової рідини, та статистичний аналіз результатів, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження).

7. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Порівняльна характеристика стану слізної плівки у дітей з різними видами контактної корекції міопічної рефракції. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 23»* (10–11 листопада 2023 р., м. Київ). С. 95–97 (Дисертантом здійснено відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, забір ротової рідини, та статистичний аналіз результатів, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження).

8. Тіткова О. Ю. Оцінка рівня 25-гідроксивітаміну D у ротовій рідині дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами 84-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024»* (23–24 травня 2024 р.,

м. Запоріжжя). С. 87–88 (*Дисертантом проведено відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, забір ротової рідини, здійснено статистичний аналіз результатів, написання тез*).

9. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Клініко-діагностичне значення змін рівня 25-гідроксивітаміну D та ретинолу у дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції «Філатовські читання – 2024»* (16–18 травня 2024 р., м. Одеса). С. 262–264 (*Дисертант провела відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, забір ротової рідини, та статистичний аналіз результатів, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, редагування тез*).

10. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю., Завгородня Т. С. Ефективність різних засобів оптичної корекції в контролі міопії у дітей. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції «Practical ophthalmology. Medical and environmental problems of our days»* (22–23 лютого 2024 р., м. Київ). С. 149–151 (*Дисертант провела відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження дітей, статистичний аналіз результатів та написання тез, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження тез*).

11. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Вітамінна терапія в лікуванні дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції «Філатовські читання – 2025»* (15–16 травня 2025 р., м. Одеса). С. 181–183 (*Дисертантом проведено відбір пацієнтів, динамічне клінічне спостереження за дітьми, оцінку ефективності вітамінної терапії та узагальнення результатів лікування, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження, остаточне редагування та затвердження тез*).

12. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Ефективність вітамінної терапії у лікуванні дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами 85-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2025»* (15–16 травня 2025 р., м. Запоріжжя). С. 132–133 (*Дисертант провела відбір пацієнтів,*

офтальмологічне обстеження до та після лікування, оцінку ефективності вітамінної терапії та узагальнення результатів лікування, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження та затвердження тез).

13. Цибульська Т. Є., Тіткова О. Ю. Дослідження рівня ретинолу та токоферолу у дітей з прогресуючою міопією. *Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 24» (1–2 листопада 2024 р., м. Київ). С. 110–112 (Дисертант здійснила відбір пацієнтів, забір ротової рідини, аналіз та узагальнення отриманих даних, встановлення їх зв'язку з клінічним перебігом міопії, написання тез, Цибульська Т.Є. – концепція та дизайн дослідження та затвердження тез).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023», м. Запоріжжя, 2023 р. (публікація, усна доповідь).
2. Науково-практична конференція офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Рефракційний пленер'23», м. Київ, 2023 р. (публікація, усна доповідь).
3. Міжнародна науково-практична міждисциплінарна конференція «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності», м. Київ, 2024 р. (публікація, усна доповідь).
4. 84-та Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024», м. Запоріжжя, 2024 р. (публікація, усна доповідь).
5. 42-й конгрес Європейського товариства катарактальних та рефракційних хірургів (ESCRS), м. Барселона, Іспанія, 2024 р. (публікація тез, постерна доповідь).
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання – 2024», м. Одеса, 2024 р. (публікація, усна доповідь).
7. Міжнародна науково-практична міждисциплінарна конференція «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності», м. Київ, 2025 р. (публікація, усна доповідь).
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання – 2025», м. Одеса, 2025 р. (публікація, усна доповідь).
9. 85-та Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2025», м. Запоріжжя, 2025 р. (публікація, усна доповідь).

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 20:55:30 14.03.2026

Назва файлу з підписом: ДИСЕРТАЦІЯ ТІТКОВА.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 3.9 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: ДИСЕРТАЦІЯ ТІТКОВА.pdf
Розмір файлу без підпису: 4.3 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Тіткова Олександра Юріївна
П.І.Б.: Тіткова Олександра Юріївна
Країна: Україна
РНОКПП: 3546506183
Організація (установа): ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ВІЗУС"
Код ЄДРПОУ: 24907271
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 20:55:26
14.03.2026
Сертифікат виданий: КНЕДП ДПС
Серійний номер: 04AF212836405D9904000000F2D63400C460EF00
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.08.25 13:00