

sive increase throughout pregnancy. In preeclampsia ECW/TBW are 0.36, 0.39 and 0.42, compared to normal pregnancy 0.35 in each trimester, which means pathological redistribution of intravascular fluids into the interstitial and transcellular compartments during every stage. Pregnancy with gestational hypertension is characterized by normal TBW, ECW and (ECW %) at early gestation, no statistically significant changes during pregnancy and pathologically low values in late stages, strongly suggesting a hemodynamic maladaptation to pregnancy.

Conclusions. Our results show that the bioimpedance analysis can be used to assess total body water and water compartments in pregnant women from the first trimester to detect early excessive fluid retention and redistribution of water values that may serve as early preclinical markers of predicting the manifestation of hypertensive disorders in pregnancy.

Key words: pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, bioimpedance analysis, body water volumes.

Рецензент – проф. Тарасенко К. В.

Стаття надійшла 30.09.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-138-142

УДК 617.735-002-02:616.633.66+616.155.2]-076.5

^{1,2}Панченко Ю. О.

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ rs1800818 ГЕНА PDGFB З РЕЦИДИВАМИ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКУЛОПАТІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

¹Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока» (м. Київ)

²Медичний центр «ЛАЗЕР Плюс» (м. Львів)

panchenko@laserplus.com.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.).

Вступ. Сучасні дослідження факторів ризику діабетичної макулопатії (ДМП) у хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) встановили роль проагрегантного стану тромбоцитів, який визначав мікросудинні прояви – тромбози і геморагії судин сітківки, ішемію нейросенсорних клітин і глії, розвиток запалення і акумуляцію інтерстиціальної рідини [1,2,3,4]. При ДМП було показано важливе значення регуляторного поліпептиду – тромбоцитарного фактору росту (PDGF – Platelet-Derived Growth Factor), який є трансмембранним глікопротеїдом з мітогенними властивостями [5,6,7]. Існує три ізоформи PDGF: AA-, BB- і AB-, які є продуктами генів, що відносяться до суперсімейства PDGF/VEGF [7]. Джерелом PDGF у крові є α -гранули тромбоцитів, а у тканинах – фібробласти, гладеньком'язові клітини, астроцити [8,9]. PDGF-BB продукується активованими макрофагами та неоангіогенним ендотелієм та, на відміну від інших ізоформ, які швидко виводяться з клітини, лишається асоційованим з нею [10]. При гіпоксії та ішемії PDGF-BB стимулює проліферацію ендотеліальних клітин та неоангіогенез, підвищує проникність капілярів [11]. Гіперглікемія може викликати пострецепторну резистентність до PDGF шляхом активації протеїнкінази C-дельта (PKC-delta), MAP-кінази та протеїн-тирозинової фосфатази (SHP-1) і, таким чином, дефосфорилування PDGF-рецептора (PDGFR β), що викликає апоптоз судинних періцитів [12]. З останнім явищем пов'язані діабетичні інтраретинальні мікросудинні аномалії (IPMA) [13]. Передача сигналів PDGF/PDGFR β має вирішальне значення у формуванні гемато-офтальмічного бар'єру за допомогою активного рекрутування періцитів в зростаючі суди-

ни сітківки, а порушення цього процесу в експерименті формує множинні судинні ознаки діабетичної ретинопатії (ДР) [14].

Відомо, що генетичні фактори, зокрема – поліморфний стан генів, відіграють роль чинників, які сприяють виникненню ДМП при ДР та ЦД2 [2,3]. У цьому плані привертає увагу поліморфізм rs1800818 гена PDGFB (гена локалізація 22q13.1; Chr.22:39244698 on GRCh38), який розташований у інтроні п'ять-штрих-нетранслюємої області (5'-UTR Variant). Показано, що у носіїв цього поліморфізму, хворих на вірусну лихоманку з синдромом тромбоцитопенії (SFTS), рівень PDGF-BB у крові і експресія мРНК були значно знижені (p=0,015) [15]. Також визначено, що поліморфізм rs1800818 гена PDGFB був асоційований з трирічною та загальною виживаністю у хворих з прооперованими метастазами колоректального раку та анти-VEGF терапією, що, на думку авторів, пов'язане з впливом на ангіопоез та проліферацію періцитів [16]. Інших досліджень, присвячених поліморфізму rs1800818 за даними PubMed (на жовтень 2019 року) нами виявлено не було.

Значна активація PDGF-BB при ДР, особливо при її проліферативному варіанті, а також аналіз чисельних експериментальних даних з моделями ДР та ДМП у нокаутних мишей за генами PDGFB або його рецептору (PDGFR β), дозволяють припустити значення цього гену для виникнення ДМП [17,18]. Авторами в серії оригінальних експериментів з мишами, нокаутними за геном PDGFR- β , показано, що вісь PDGF-BB-PDGFR α /PDGFR β є потенційною терапевтичною мішенню для попередження тракційного відшарування сітківки при проліферативній ДР [18]. Необхідно також зазначити, що нами раніше була показана визначальна роль PDGF-BB для формування рецидивів ДМП після хірургічного лікування [5,6].

Мета дослідження: визначити зв'язок поліморфізму rs1800818 гена PDGFB з рецидивами ДМП після хірургічного лікування.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження включало 313 хворих на ЦД2Т (313 очей) з ДМП та початковою (1-а група; n=40), помірно або тяжкою

непроліферативною ДР (НПДР; 2-а група; n=92) та проліферативною ДР (ПДР; 3-я група; n=181), які находилися на лікуванні у Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока».

Усім хворим було проведено загальноприйнятій офтальмологічній дослідження.

Рівень тяжкості ДР і ДМП встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості діабетичної ретинопатії і діабетичної макулопатії Американської академії офтальмології (2002 р.) [13].

У даному дослідженні пацієнти отримували чотири види хірургічного лікування. 78 пацієнтам виконували трьохпортову закриту субтотальну вітректомію (ЗСВ) 25+. 85 пацієнтам під час виконання вітректомії було додатково проведено пілінг внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ). 81 пацієнту додатково до ЗСВ та пілінгу ВПМ був проведений етап панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК) сітківки. У 69 пацієнтів додатково до всіх цих втручань була виконана факоемульсіфікація катаракти (ФЕК).

У крові всіх пацієнтів методом імуноферментного аналізу до хірургічного втручання було визначено рівень PDGF-BB («Human PDGF-BB Quantikine ELISA Kit»; R&D Systems; USA). Аналіз поліморфізмів *rs1800818* гена *PDGFB* проведено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. На першому етапі дослідження проводили виділення геномної ДНК з цільної венозної крові з використанням стандартних реактивів «PureLink® Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA»; виробник INVITROGEN (США). На другому етапі проведено ПЛР у реальному часі вивчаємих зразків з використанням уніфікованих тест-систем «TaqMan Mutation Detection Assays» Life-Technology (США) в автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, Inc., США). Контекстна послідовність праймеру: *GAGTCCGTCGGTCCGTCGCCGCGC [C/T] GCTCGCCGCTCTGGGCGTCTCTGC*. У якості контролю було залучено 95 осіб відповідної статі та віку, які не мали патології зору.

Усіх хворих обстежували через 1, 3, 6 місяців і 1 рік після операції.

Всі процедури виконували у відповідності з етичними стандартами Гельсінської декларації (1964 р. з поправками) та з дозволу Комітету з біоетики НМАПО імені П.Л. Шупика. Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Для визначення характеру розподілу даних проводили тести Колмогорова-Смирнова і χ^2 -квадрат. Для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1; Q3) варіаційних рядів. Для порівняння категоріальних змінних використовували таблиці сполучення і непараметричний критерій χ^2 Пірсона. У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ вважали вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення. Частота рецидивів загалом склала 29,7%, по групах: у 1-й – 27,5%, у 2-й – 22,8% і у 3-й – 33,7% ($p=0,180$). За методами хірургічного лікування частота рецидивів склала: ЗСВ – 32,1%; ЗСВ + пілінг ВПМ – 27,1%; ЗСВ +

пілінг ВПМ + ПРЛК – 28,4%; ЗСВ + пілінг ВПМ + ПРЛК + ФЕК – 31,9% ($p=0,870$).

На першому етапі дослідження був проаналізований вміст PDGF-BB у крові по групам хворих. Оскільки розподіл даних відрізнявся від нормального (тест Колмогорова-Смирнова $p=0,032$; тест χ^2 $p < 0,001$), для подальшого аналізу було обрано методи непараметричної статистики. Вміст PDGF-BB у групах збільшувався (**табл. 1**): максимальні значення були відмічені у хворих з ПДР, мінімальні – при початковій НПДР.

Таблиця 1 – Вміст PDGF-BB (нг/мл) у контролі та групах хворих; Me (Q1; Q3)

Контроль, n=95	1-а, n=40	2-а, n=92	3-я, n=181
27,55 (20,18; 33,47)	27,81 (22,09; 33,13)	45,28 (38,99; 50,78)	61,72 (56,85; 72,89)
N=321,09; $p < 0,001$			

Примітки: Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні порівняння); p – вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо $p < 0,05$).

Вміст PDGF-BB у крові хворих з ПДР (3-я група) перевищував значення у контролі у 2,2 рази ($p < 0,001$). Вміст PDGF-BB був значно підвищений в сироватці крові і склоподібному тілі пацієнтів з ПДР у порівнянні з контролем [17]. Ці дані збігаються з нашими, що доводить патогенетичну роль підвищення вмісту цього маркера при ДР. Залежності вмісту PDGF-BB від застосованого метода хірургічного лікування виявлено не було ($p > 0,1$).

Аналіз зв'язку вмісту PDGF-BB до хірургічного лікування з наявністю або відсутністю рецидивів ДМП показав (**табл. 2**), що при наявності рецидивів вміст PDGF-BB по кожній з груп статистично значуще ($p < 0,001$ за критерієм Mann-Whitney) перевищував такий при відсутності рецидивів (у 1,3-1,4 рази).

Отже, було показано, по-перше, наявність збільшення вмісту PDGF-BB у крові хворих на ЦД2Т з ДМП

Таблиця 2 – Вміст PDGF-BB (нг/мл) у групах хворих в залежності від рецидивів ДМП; Me (Q1; Q3)

Наявність рецидиву	1-а	2-а	3-я	N; p
є	34,40 (32,75; 40,35) (n=11)	59,71 (56,57; 64,02) (n=21)	76,46 (72,89; 82,96) (n=61)	N=64,73; $p < 0,001$
немає	24,56 (21,32; 28,07) (n=29)	41,40 (38,34; 46,92) (n=71)	58,66 (54,96; 61,71) (n=120)	N=269,32; $p < 0,001$
U; p	U=14,00; $p < 0,001$	U=23,00; $p < 0,001$	U=12,00; $p < 0,001$	

Примітки: Н – відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні порівняння); U – відмінності за критерієм Mann-Whitney (парні порівняння); p – вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо $p < 0,05$).

за умов наявності у них помірної та вираженої НПДР та, більшою мірою, – ПДР; а по-друге – зв'язок наявності рецидивів при хірургічному лікуванні ДМП з рівнем PDGF-BB у крові до хірургічного лікування.

Аналіз розподілу генотипів і алелей (**табл. 3**) показав значуще збільшення частоти предкового гомозиготного генотипу T/T (у 1,4 рази; $p_{Fet} = 0,033$) у групі хворих у порівнянні з контролем. Зменшення частот гетерозиготного генотипу T/C та мінорного генотипу C/C (у 1,2 та 1,5 рази, відповідно) у порівнянні з контролем було статистично не значущим ($p_{Fet} = 0,240$ та $p_{Fet} = 0,170$, відповідно). Мультиплікативна модель показала статистично значуще більшу частоту пред-

кової алелі *T* (у 1,2 рази) та меншу частоту мінорної алелі *C* (у 1,3 рази; $p_{\text{Fet}}=0,024$) у хворих в порівнянні з контролем. Тест Харді-Вайнберга для контролів та випадків відповідав випадковому характеру успадкування генотипів (відповідно, $\chi^2=0,01$; $p=0,998$ та $\chi^2=0,62$; $p=0,764$).

Таблиця 3 – Розподіл частот генотипів і алелей *rs1800818* в групах і ступінь асоціації з захворюванням

Генотип	ДМП, n (f)	Контроль, n (f)	χ^2	p	ВШ	95% ДІ
Генотипи						
<i>T/T</i>	142 (0,454)	31 (0,326)	5,38	0,068	1,71	1,06-2,78
<i>T/C</i>	133 (0,425)	47 (0,495)			0,75	0,48-1,20
<i>C/C</i>	38 (0,121)	17 (0,179)			0,63	0,34-1,18
Алелі						
<i>T</i>	417 (0,666)	109 (0,574)	5,43	0,020	1,48	1,06-2,07
<i>C</i>	209 (0,334)	81 (0,426)			0,67	0,48-0,94

Примітки: n (f) – кількість і частота; χ^2 – критерій χ^2 -квадрат Пірсона; p – вірогідність міжгрупових порівнянь за критерієм χ^2 (приймається при $p<0,05$).

Таблиця 4 – Розподіл генотипів і алелей *rs1800818* за наявністю рецидивів ДМП і ступінь асоціації з рецидивами

Показник	Наявність рецидивів, n (f)		χ^2	p	ВШ	95% ДІ
	+	-				
Генотипи						
<i>T/T</i>	80 (0,860)	62 (0,282)	88,43	<0,001	162,1	59,4-442,3
<i>T/C</i>	9 (0,097)	124 (0,564)			0,03	0,01-0,07
<i>C/C</i>	4 (0,043)	34 (0,154)			0,17	0,06-0,50
Алелі						
<i>T</i>	169 (0,909)	248 (0,564)	112,26	<0,001	14,03	8,13-24,20
<i>C</i>	17 (0,091)	192 (0,436)			0,07	0,04-0,12

Примітки: n (f) – кількість і частота; χ^2 – критерій χ^2 -квадрат Пірсона; p – вірогідність міжгрупових порівнянь за критерієм χ^2 (приймається при $p<0,05$).

Таблиця 5 – Вміст PDGF-BB у носіїв різних генотипів *rs1800818*

Генотипи	PDGF-BB, нг/мл		U; p
	Контроль	ДМП	
<i>T/T</i>	34,56 (32,32; 37,36)	57,36 (43,74; 65,24)	467,0; <0,001
<i>T/C</i>	25,46 (20,92; 28,09)	54,20 (43,58; 64,47)	318,0; <0,001
<i>C/C</i>	17,06 (16,36; 18,89)	52,42 (41,14; 61,99)	6,0; <0,001
H; p	67,66; <0,001	1,20; 0,548	
<i>T</i>	27,98 (22,71; 33,60)	57,68 (47,44; 65,19)	3336,0; <0,001
<i>C</i>	17,69 (16,46; 20,62)	48,17 (39,97; 62,37)	172,0; <0,001
U; p	772,0; <0,001	40267,0; 0,001	

Примітки: Формат відображення даних – Me (Q1; Q3); H; p – критерій Крускала-Уоліса і вірогідність множинних порівнянь; U; p – критерій Манна-Уїтні і вірогідність парних порівнянь; вірогідність приймається при $p<0,05$.

Розподіл генотипів за загальною моделлю успадкування (таблиця спряженості 3x3) не показав асоціації з ДМП ($\chi^2=5,38$; $p=0,068$). Порівняння частот алелей за мультиплікативною моделлю успадкування (таблиця спряженості 2x2) показало наявність асоціації з ДМП ($\chi^2=5,43$; $p=0,020$). Предкова алель *T* збільшувала у 1,5 рази шанси розвитку ДМП (ВШ=1,48; 95% ВІ 1,06-2,07); мінорна алель *C* такі шанси зменшувала у 1,5 рази (ВШ=0,67; 95% ВІ 0,48-0,94).

Порівняння домінантної та рецесивної моделей успадкування показало, що розподіл генотипів за домінантною моделлю (*T/T* проти *T/C+C/C*) мав ста-

тистичну значущість за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=4,23$; $p=0,030$). Це підтвердило ризиковий характер асоціації *rs1800818* з ДМП за умов наявності у генотипі обох предкових алелей: для генотипу *T/T* ВШ=1,71; 95% ВІ 1,06-2,79. Для генотипів (*T/C+C/C*) характер асоціації був протективним: ВШ=0,58; 95% ВІ 0,36-0,95.

У даному дослідженні не було виявлено суттєвої різниці між частотами генотипів і алелей в залежності від застосованого комплексу методів хірургічного лікування, що свідчило про генетичну однорідність хворих ($p>0,5$). Також і по групах хворих за тяжкістю ДР розподіл генотипів і алелей суттєво не відрізнявся ($p=0,959$ і $p=0,817$, відповідно).

Надалі була з'ясована наявність зв'язку поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB* з розвитком рецидивів після хірургічного лікування ДМП (табл. 4).

Частота предкового гомозиготного генотипу *T/T* у хворих з рецидивами була суттєво вище за таку у хворих без рецидивів (у 3,0 рази), тоді як частоти гетерозиготи (*T/C*) і мінорної гомозиготи (*C/C*) – суттєво нижчими (у 5,8 та у 3,6 рази, відповідно). За критерієм χ^2 -квадрат Пірсона такі зсуви мали високу ступінь значущості ($p<0,001$). Розподіл алелей також був значущим – у хворих з рецидивами частота предкової алелі *T* була вищою (у 1,6 рази), а частота мінорної алелі *C* – нижчою (у 4,8 рази; $p<0,001$).

На наш погляд, такі результати показали вагоме значення мінорної алелі *C* для попередження рецидивів хірургічного лікування ДМП. Ризик рецидивів у носіїв алелі *C* був знижений у 14,3 рази (ВШ=0,07; 95% ДІ 0,04-0,12). Як випливає з отриманих даних, всього серед дослідженої когорти хворих, носіїв мінорного генотипу *C/C* було 38 осіб (12,1% випадків; див. табл. 3) і майже всі вони (34 особи; 89,5%) в післяопераційному періоді не мали рецидивів ДМП (див. табл. 4). Ризик рецидивів ДМП у носіїв мінорної гомозиготи *C/C* був суттєво зменшений (у 5,9 рази; ВШ 0,17; 95% ВІ 0,06-0,50).

Таким чином, отримані результати показали зв'язок поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB* із зниженням ризику ДМП та рецидивів її хірургічного лікування. З іншого боку, наші дані показали суттєво більший вміст PDGF-BB у крові хворих з рецидивами ДМП (див. табл. 2). Для порівняння цих результатів був проаналізований вміст PDGF-BB у носіїв різних генотипів (табл. 5).

Вміст PDGF-BB був більшим у хворих-носіїв різних генотипів, ніж у контролі у 1,7-3,1 рази ($p<0,001$). При цьому, носії мінорного генотипу *C/C* в контрольній групі мали менший вміст PDGF-BB у порівнянні з іншими генотипами: у 1,5-2,0 рази ($p<0,001$). Також і носії алелі *C* мали менший вміст у крові PDGF-BB (у 1,6 рази). У хворих-носіїв різних генотипів вміст фактору, в цілому, був нижчим у носіїв гетерозиготи *T/C* та мінорної гомозиготи *C/C*, але ці зміни не були статистично значущими ($p=0,548$). Достеменно відмінність була виявлена для хворих-носіїв різних алелей: у носіїв алелі *C* вміст PDGF-BB був статистично значуще нижчим (у 1,2 рази; $p=0,001$) за носіїв алелі *T*.

Отримані дані узгоджувалися з результатами дослідження, яке показало, що у носіїв мінорної алелі поліморфізму *rs1800818* рівень PDGF-BB у крові і експресія мРНК були значно знижені ($p=0,015$) [15]. Отже, можна було припустити, що поліморфізм *rs1800818* гена *PDGFB*, який розташований у інтроні п'ять-штрих-нетранслюємої області (5'-UTR), знижує експресію мРНК та рівень PDGF-BB, що проявляється у носіїв мінорної алелі С.

Враховуючи встановлену вище протективну роль цього поліморфізму для виникнення ДМП та його рецидивів, можна припустити, що носії алелі С мають менший ризик рецидивів саме внаслідок відносно низького вмісту PDGF-BB. На патогенетичну роль останнього для виникнення ДР та ДМП вказують експериментальні та клінічні дані, а також результати наших попередніх досліджень [5,6,11,12,17,18]. Автори на підставі отриманих експериментальних даних, вважають що PDGF-BB, як і його рецептори, є потенційними мішенями для розробки таргетної молекулярної терапії ДР [18].

Висновки

1. Вміст PDGF-BB у крові хворих з ДМП, ДР та ЦД2 був підвищеним при помірній та вираженій НПДР (2-а група) та при ПДР (3-я група) у порівнянні з контролем. При рецидивах ДМП вміст PDGF-BB у крові до початку хірургічного лікування був значуще вищим.

2. Поліморфізм *rs1800818* гена *PDGFB* мав асоціацію з ДМП: мінорна алель С зменшувала ризик ДМП у 1,5 рази, а носії генотипів Т/С і С/С (домінантна модель успадкування) мали зменшення ризику у порівнянні з носіями генотипу Т/Т. Стратифікація хворих не показала зв'язку поліморфізму із стадією ДР та застосованими комплексами методів хірургічного лікування.

3. Поліморфізм *rs1800818* гена *PDGFB* мав асоціацію з рецидивами ДМП після хірургічного лікування: ризик рецидивів у носіїв мінорної алелі С був суттєво зменшений.

4. Носії алелі С мали менший вміст PDGF-BB у порівнянні з носіями алелі Т, що мало статистичну значущість і для хворих, і для контролю ($p<0,001$) і могло пояснювати протективний ефект поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB* для розвитку рецидивів ДМП.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати розширили уявлення про чинники розвитку ДМП та її рецидивів після хірургічного лікування і обґрунтували напрямок таргетної терапії – зниження вмісту у крові PDGF-BB. Також перспективним є клінічне застосування результатів генотипування поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB*, що має значення для прогнозування виникнення ДМП та її рецидивів після хірургічного лікування у хворих з ДР та ЦД2.

Література

- Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Practice*. 2013 Jun;100(3):298-305.
- Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):159-95.
- Eshaq RS, Aldalati AMZ, Alexander JS, Harris NR. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. *Pathophysiology*. 2017;24(4):229-41.
- Mogilevskyy Slu, Panchenko YuO, Ziablitsev SV, Ziablytsev DS. Influence of local and systemic factors of type 2 diabetes mellitus on the functional status of platelets in patients with diabetic and maculopathy. *Journal of Ophthalmology*. 2018;6(485):23-9.
- Mogilevskyy Slu, Panchenko luO, Ziablytsev SV. Predicting the risk of diabetic retinopathy-associated macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Ophthalmology*. 2019;3(488):3-8.
- Panchenko luO, Mogilevskyy Slu, Ziablytsev SV. Vpliv trombocitarnogo factoru rostu (PDGF) na rozvitok recidiviv pri khirurgichnomu likuvanni diabeticnoi maculopetii u khvorih na cukrony diabet 2-go tipu. *Archive of Ukrainian Ophthalmology*. 2019;7(3):18-23. [in Ukrainian].
- Melnichuk UM. Trombocitarnyy factor rostu yak diagnostichno vajliviy marker fiziologichnih procesiv v organismi ludini (oglyad literatury). *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2014;3(1):217-21. [in Ukrainian].
- Zhang J, Cao R, Zhang Y, Jia T, Cao Y, Wahlberg E. Differential roles of PDGFR-alpha and PDGFR-beta in angiogenesis and vessel stability. *Faseb J*. 2009 Jan;23(1):153-63.
- Rodriguez A, Friman T, Kowanetz M, van Wieringen T, Gustafsson R, Sundberg C. Phenotypical differences in connective tissue cells emerging from microvascular pericytes in response to overexpression of PDGF-B and TGF-β1 in normal skin in vivo. *Am J Pathol*. 2013 Jun;182(6):2132-46.
- Hata N, Shinjima N, Gumin J, Yong R, Marini F, Andreoff M, et al. Platelet-derived growth factor BB mediates the tropism of human mesenchymal stem cells for malignant gliomas. *Neurosurgery*. 2010 Jan;66(1):144-56; discussion 156-7.
- Mori K, Gehlbach P, Ando A, Dyer G, Lipinsky E, Chaudhry AG, et al. Retina-specific expression of PDGF-B versus PDGF-A: vascular versus non-vascular proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2001-6.
- Geraldes P, Hiraoka-Yamamoto J, Matsumoto M, Clermont A, Leitges M, Marette A, et al. Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy. *Nature Med*. 2009;15:1298-306.
- Balashovich LI, Izmailov AS. *Diabeticheskaya oftal'mopatiya*. SPb.: Izdatel'stvo «Chelovek»; 2012. 396 s. [in Russian].
- Park DY, Lee J, Kim J, Kim K, Hong S, Han S, et al. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun*. 2017 May 17;8:15296.
- Zhang XA, Guo CT, Lu QB, Hu JG, Cui N, Yang ZD, et al. The platelet derived growth factor-B polymorphism is associated with risk of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese individuals. *Oncotarget*. 2016 May 31;7(22):33340-9.
- Stremitzer S, Zhang W, Yang D, Ning Y, Stintzing S, Sebjo A, et al. Genetic variations in angiopoietin and pericyte pathways and clinical outcome in patients with resected colorectal liver metastases. *Cancer*. 2015 Jun 1;121(11):1898-905.
- Praidou A, Klangas I, Papakonstantinou E, Androudi S, Georgiadis N, Karakiulakis G, et al. Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2009 Feb;34(2):152-61.
- Kitahara H, Kajikawa S, Ishii Y, Yamamoto S, Hamashima T, Azuma E, et al. The Novel Pathogenesis of Retinopathy Mediated by Multiple RTK Signals is Uncovered in Newly Developed Mouse Model. *EBioMedicine*. 2018 May;31:190-201.

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ *rs1800818* ГЕНА *PDGFB* З РЕЦИДИВАМИ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКУЛОПАТІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

Панченко Ю. О.

Резюме. У когортному дослідженні (n=313) у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною макулопатією було показано патогенетичне значення високого вмісту в крові до оперативного втручання тромбоцитарного фактору росту (PDGF-BB) для виникнення рецидивів хірургічного лікування: при рецидивах вміст PDGF-BB у крові до початку хірургічного лікування був значуще вищим. Поліморфізм *rs1800818* гена *PDGFB* має

асоціацію з рецидивами хірургічного лікування діабетичної макулопатії: ризик рецидивів у носіїв мінорної алелі *C* був суттєво зменшений. Хворі-носії алелі *C* мали менший вміст PDGF-BB у порівнянні з носіями алелі *T*, що могло пояснювати протективний ефект поліморфізму *rs1800818* для розвитку рецидивів ДМП.

Ключові слова: діабетична макулопатія, діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2 типу, PDGF-BB, *rs1800818*.

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА *rs1800818* ГЕНА *PDGFB* С РЕЦИДИВАМИ ДІАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Панченко Ю. А.

Резюме. В когортном исследовании (n=313) у больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической макулопатией было показано патогенетическое значение высокого содержания в крови до оперативного вмешательства тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) для рецидивов хирургического лечения: при рецидивах содержание PDGF-BB в крови до начала хирургического лечения было значимо выше. Полиморфизм *rs1800818* гена *PDGFB* имеет ассоциацию с рецидивами хирургического лечения диабетической макулопатии: риск рецидивов у носителей мінорной аллели *C* был значимо снижен. У больных-носителей аллели *C* содержание PDGF-BB было меньшим по сравнению с носителями аллели *T*, что могло объяснить протективный эффект полиморфизма *rs1800818* для развития рецидивов ДМП.

Ключевые слова: диабетическая макулопатія, диабетическая ретинопатія, сахарный диабет 2 типа, PDGF-BB, *rs1800818*.

CONNECTION OF *PDGFB* GENE POLYMORPHISM *rs1800818* WITH SURGICAL TREATMENT RELAPSES OF DIABETIC MACULOPATHIA IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Panchenko Iu. O.

Abstract. In diabetic eyes lesions, the importance of the Platelet-Derived Growth Factor (PDGF-BB), its genes and receptors has been shown.

Aim of this study: to determine the association of the *rs1800818 PDGFB* gene with relapses in the surgical treatment of diabetic maculopathy (DMP).

Object and methods: 313 patients with type 2 diabetes and 95 controls. Patients underwent a three-port closed subtotal vitrectomy, which, according to the testimony, was combined with peeling of the inner border membrane, panretinal laser retinal coagulation and cataract phacoemulsification. Blood levels before surgery were determined by PDGF-BB (R&D Systems; USA), *rs1800818* – real-time polymerase chain reaction (TaqMan Mutation Detection Assays, Life-Technology, USA). Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) was used for statistical data processing.

Results. The blood PDGF-BB content was significantly increased compared to the control. At DMP relapses PDGF-BB before the beginning of surgical treatment was significantly higher than without relapses. The *PDGFB* gene *rs1800818* polymorphism is associated with DMP: the minor allele *T* reduced the risk by 1.5-fold. The association of polymorphism with the severity of diabetic retinopathy and the complexes of surgical interventions were not found. *rs1800818* has been associated with the surgical treatment relapses: the relapses risk in carriers of minor *C* allele has been significantly reduced. *C*-carriers had a lower PDGF-BB content than *T*-carriers, which had statistical significance for both patients and controls ($p \leq 0.001$) and could explain the protective effect of minor *C* allele for DMP relapses.

Conclusion. The obtained results broaden the understanding of the DMP relapses development factors and substantiate the direction of targeted therapy – reduction of PDGF-BB blood content.

Key words: diabetic maculopathy, type 2 diabetes mellitus, PDGF-BB, *rs1800818*.

Рецензент – проф. Безкоровайна І. М.
Стаття надійшла 28.09.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-142-148

УДК 616.12-008.46-085.22:616.441-006.5

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В., Гальчинська В. Ю., Ченчик Т. О.

ВПЛИВ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків)

sn_p@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження є фрагментом НДР відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань: «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармакогенетичного профілю хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації: 0116U003038).

Вступ. Основною причиною смертності населення більшості країн світу є серцево-судинна патологія [1]. Серцева недостатність (СН) – кінцевий етап сер-

цево-судинного континуума. В останні роки значно зріс інтерес до вивчення коморбідності при СН. Це зумовлено тим, що супутня патологія не тільки впливає на тяжкість плинущу СН, а й може зумовлювати варіабельність відповіді на призначене лікування [2]. Нетоксичний зоб (НЗ) – одна з найпоширеніших патологій щитоподібної залози (ЩЗ) в нашій країні [3]. При НЗ у частини хворих виявляються зміни функції ЩЗ [4]. Нерідко спостерігається субклінічний та клінічний гіпотиреоз. З роками може розвинути й тиреотоксикоз завдяки «автономізації» вузлів ЩЗ [4].