

RISK FACTORS PROGRESSION OF DIABETIC IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES*A. S. Hudz, G. E. Zakharevich*

Ophthalmology department of the faculty of postgraduate education of Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi of the Ministry of Public Health of Ukraine
Lviv, Ukraine

Summary. Research objective: clarification of VEGFA role in advancing of the diabetic retinopathy (DR) and development of non-proliferative and proliferative DR. 302 patients were included: 1st group (n=76) – patients with DR without visible changes on the eye fundus; 2nd group (n=64) – patients with non-proliferative and 3-rd group (n=64) – patients with proliferative DR (DPR). The control group included 98 patients without diabetes mellitus. VEGFA measurement was carried out in aqueous humor by enzyme immunoassay method (eBioscience Thermo Fisher Sci.; USA). Results showed that patients with DPR were younger than other patients for 5–9 years, had diabetes duration longer (8–15 years), and almost all of them were decompensated (93,4 % of patients). The worst visual acuity was also noted in DPR patients (in control group the median of the maximum visual acuity with correction was 1,0, in the 1st and 2nd groups, respectively, 0,8 and 0,7, and in the 3rd group – 0,2). The maximum value of a median of intraocular pressure (18 mm hg) was also noted in DPR group. In this group the medians of indicators of the central retina thickness and volume of the retina were increased the most (by 1,3–1,4 times; $p<0,01$). The VEGFA level in aqueous humor exceeded control in the 1st group by 5,5 times, in the 2nd – by 6,0 times and in the 3rd – by 9,5 times ($p<0,01$). Such an increase (by 5–6 times) of VEGFA contents is a pathogenetic factor of non-proliferative DR development, and its further augmentation (by 9,5 times) causes DPR development. Respectively, in our research this fact coincides with more serious implications of disturbances of carbohydrate metabolism, visual acuity and ophthalmologic indicators in patients with DPR, which develops at younger age.

Keywords: *type II diabetes, diabetic retinopathy, progression, risk factors.*

Стаття надійшла до редакції 25.07.2017 р.

А. С. Гудзь, М. Л. Максимців

ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

– м. Львів, Україна

УДК 617.785–072.1:616–155.2:616.379–008.64

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТРОМБОЦИТІВ І ПОРУШЕННЯ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ СІТКІВКИ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ**

Мета дослідження – вивчити фактори ризику порушення мікроциркуляції сітківки у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу. Дослідження включало 38 хворих (38 очей) на ЦД 2-го типу без клінічно видимих змін на очному дні. Офтальмологічне обстеження проводилось до початку лікування і включало дослідження максимальної гостроти зору з оптичною корекцією, тонометрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. Тромбоцити (Тц) виділяли шляхом центрифугування з периферичної крові пацієнтів. Для активації Тц використовували субпорогові концентрації агоністів, які в контрольній групі викликали агрегацію Тц (АТц) не більше 10 %. Оцінку АТц проводили спектрофотометричним методом на аналізаторі Chrono – Log (США). Результати дослідження показали, що на фоні стабільного рівня колагену наявна чутливість α_2 -адренорецепторів забезпечує зростання проагрегантного стану Тц при підвищенні концентрації катехоламінів в інкубаційній суміші. Аналогічне зростання реактивності Тц реєструвалося на фоні стабільного рівня адреналіну при підвищенні концентрації колагену. Послідовне введення в суспензію Тц адреналіну і ФАТ в субпорогових концентраціях супроводжувалося зростанням АТц, яке перевищувало ізольований ефект кожного із агоністів ($p<0,001$). Факт сумачії ефектів двох агоністів підтверджує можливість сумісної дії адреналіну і колагену та/чи адреналіну і ФАТ в активації Тц при ЦД 2-го типу. Таким чином, активація симпато-адреналової системи, ендотеліальна дисфункція та запалення можуть бути факторами ризику зростання проагрегантного статусу і порушення мікроциркуляції сітківки ока у хворих на ЦД 2-го типу.

Ключові слова: *цукровий діабет 2-го типу, мікроциркуляція сітківки, функціональний стан тромбоцитів, діабетична ретинопатія.*

До сьогодні залишаються нез'ясованими причини порушення мікроциркуляції в органах за умов ЦД, що стримує розробку ефективних методів профілактики ускладнень цього захворювання. В літературі обговорюється роль катехоламінів, ендотеліальної дисфункції та запалення в патогенезі ЦД і розвитку діабетичної ретинопатії [6, 7]. Останнім часом наведені етіопатогенетичні фактори стали аналізуватися у зв'язку з можливим їх впливом на мікроциркуляторне русло різних органів. Так, зростаючий інтерес до адреналіну обумовлений: по-перше, можливістю активації симпато-адреналової системи за умов стрес-реакції [4], що може періодично провокувати проагрегантний стан тромбоцитів (Тц). По-друге – наявністю взаємозв'язку між адреналіном і запаленням при ЦД [10]. Реалізація запалення супроводжується секрецією лейкоцитами фактора активації тромбоцитів (ФАТ) [1], що може стимулювати агрегацію Тц. За умов ендотеліальної дисфункції підвищується концентрація розчиненого колагену в крові та/чи експресія колагену базальної мембрани судин, що також може активувати тромбоцитарну ланку гемостазу [3]. Отже, (а) фактори патогенезу ЦД можуть викликати гіперреактивність Тц; (б) підвищення проагрегантного статусу Тц може бути однією з причин порушення мікроциркуляторного русла органа. В цьому контексті логічно припустити, що адреналін, колаген і ФАТ є факторами ризику порушень мікроциркуляції, в тому числі сітківки ока у хворих на ЦД.

Мега дослідження – встановити: чи є фактором ризику тромбогенезу зростання концентрації адреналіну і колагену у хворих на цукровий діабет 2-го типу без змін на очному дні.

Матеріали та методи. Дослідження (випадок-контроль) включало 38 хворих (38 очей) на ЦД 2-го типу без клінічно видимих змін на очному дні. Офтальмологічне обстеження проводилось до початку лікування і включало збір анамнезу, дослідження максимальної гостроти зору з оптичною корекцією, тонометрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію (Optovue RTVue, Optovue, США). Діагноз встановлювали згідно з градацією вираженості діабетичної ретинопатії (оцінювали за зміненою шкалою ETDRS): у всіх пацієнтів мала місце стадія ДР0 (відсутність видимих офтальмоскопічно діабетичних ушкоджень сітківки ока). Група контролю включала 10 здорових осіб, що проходили діагностичне обстеження і не мали клініко-лабораторних ознак цереброваскулярної та кардіальної патології.

Тромбоцити (Тц) виділяли шляхом центрифугування з цитратної периферичної крові пацієнтів і використовували для оцінки функціональної активності рецепторів. У зв'язку з необхідністю аналізу сумарних ефектів двох агоністів та наявністю гіперреактивності Тц у хворих на ЦД 2-го типу, в дослідженні було ви-

користано субпорогові концентрації агоністів, при дії яких агрегація тромбоцитів (АТц) не перевищувала 10 %. Для адреналіну, колагену і ФАТ EC_{10} складала відповідно $0,5 \pm 0,07$ мкМ, $0,3 \pm 0,05$ мг/мл і $50,3 \pm 3,7$ мкМ. Проведення додаткового дослідження підтвердило, що доза адреналіну $0,5$ мкМ відтворює агрегацію Тц на рівні $10,1 \pm 0,3$ %, доза колагену $0,3$ мг/мл – $10,2 \pm 0,5$ % і доза ФАТ 50 мкМ – $10,5 \pm 0,8$ %. В подальшому відповідні субпорогові концентрації агоністів використовувалися для дослідження Тц у хворих на ЦД. Оцінку АТц проводили спектрофотометричним методом на агрегометрі Chrono – Log (США). При проведенні аналізу використовували статистичний пакет Medstat. Точкова оцінка величин, що підлягали аналізу, проводилася шляхом розрахунку середнього арифметичного ознаки (М) та відповідної стандартної похибки (m). При аналізі міжгрупових розбіжностей у випадку двох груп застосовували критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу та кількісних характеристик), критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального та кількісних характеристик). У всіх випадках відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. В дослідженні *in vitro* на суспензії тромбоцитів моделювали індукцію агрегації Тц із урахуванням двох умов: (а) на фоні постійної концентрації колагену в інкубаційній суміші за умов підвищення дози адреналіну; (б) на фоні постійної концентрації адреналіну за умов зростання дози колагену.

Дослідження на Тц пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу без змін на очному дні, показало, що величина АТц при стимуляції субпороговою дозою колагену на $25,1$ % вища ($p < 0,001$), ніж при дії субпорогової дози колагену на Тц контрольної групи. Тим самим підтверджується більш висока реактивність GP-VI рецепторів до колагену при наявності ЦД 2-го типу. Введення в суспензію Тц субпорогової дози колагену, а потім адреналіну в зростаючій концентрації супроводжувалося дозозалежним підвищенням АТц, яке перевищувало ізольований ефект колагену на $14,1$ % ($p = 0,004$) і $35,6$ % ($p < 0,001$) при концентрації адреналіну відповідно $0,25$ мкМ і $0,5$ мкМ (табл. 1). Таким чином, можна констатувати, що у пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, на фоні стабільного рівня колагену наявна чутливість $\alpha 2$ -адренорецепторів забезпечує зростання проагрегантного стану Тц при підвищенні концентрації катехоламінів у крові. Не менш важливим є сумарний ефект адреналіну і колагену, стимулюючих Тц за наявності ЦД 2-го типу.

Чи впливає на агрегацію Тц підвищення концентрації колагену за умови стабільного рівня адреналіну в інкубаційній суміші? Відповідь на це питання дозволить наблизитися до розуміння наслідків прогресування експресії субендотеліального колагену при ЦД.

Таблиця 1

**Вплив субпорогових доз адреналіну на агрегацію тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу
без змін на очному дні**

Умови інкубації Тц	Агрегація Тц (%)
Колаген (0,3 мг/мл)	12,54±0,38 (95 % ДІ 11,67–13,42 %)
Колаген (0,3 мг/мл)+ Адреналін (0,1 мкМ)	12,84±0,24 (95 % ДІ 12,3–13,4 %)
Колаген (0,3 мг/мл)+ Адреналін (0,25 мкМ)	14,31±0,20 (95 % ДІ 13,85–14,77 %) Р _{колагену} =0,004
Колаген (0,3 мг/мл)+ Адреналін (0,5 мкМ)	17,0±0,5 (95 % ДІ 15,81–18,11 %) Р _{колагену} <0,001

Встановлено, що амплітуда агрегації Тц при стимуляції субпороговою дозою адреналіну на 16,8 % перевищувала ($p=0,002$) таку ж в контрольній групі. Тим самим підтверджується більш висока чутливість $\alpha 2$ -адренорецепторів до адреналіну при наявності ЦД 2-го типу. Послідовне введення в суспензію Тц колагену у зростаючій субпороговій концентрації на фоні стабільного рівня адреналіну супроводжувалося дозозалежним підвищенням АТц, яке перевищувало ізольований ефект адреналіну на 4,1 % ($p = 0,007$), 46,1 % і в 2 рази ($p<0,001$) при концентрації колагену відповідно 0,1 мг/мл, 0,2 мг/мл і 0,3 мг/мл (табл. 2). Таким чином, у пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, на фоні стабільного рівня адреналіну підвищення концентрації розчиненого колагену в крові та/чи експресії колагену базальної мембрани судин можуть забезпечувати зростання проагрегантного стану Тц. Факт сумарності ефектів двох агоністів відображає ефективне функціонування внутрішньоклітинних сигнальних шляхів Тц, асоційованих із GP-VI рецептором до колагену.

Залишається нез'ясованим ще одне питання: якщо адреналін підтримує запальну реакцію організму, то чи можливо посилення протромбогенної активності Тц в ситуації, коли присутні обидва патогенетичних фактори ЦД – активація САС і запалення?

Дослідницьке питання: чи буде зростати проагрегантний статус Тц при взаємодії двох рецепторів – $\alpha 2$ -адренорецептора і ФАТ-рецептора у пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу без клінічно видимих змін на очному дні. Встановлено, що реакція Тц на адреналін і ФАТ у субпорогових дозах перевищувала таку ж у контролі, відповідно, на 6,6 % ($p=0,002$) і на 7,4 % ($p=0,004$). Порівняння активності $\alpha 2$ -адренорецептора і ФАТ-рецептора не виявило статистично значущої різниці (табл. 3). Послідовне введення в суспензію Тц адреналіну і ФАТ в субпорогових концентраціях супроводжувалося зростанням АТц, яке перевищувало ізольований ефект адреналіну на 41,2 % і ФАТ на 37,2 % ($p<0,001$).

Доведено, що концентрація норадреналіну в плазмі крові незалежно пов'язана зі швидкістю кліренсу інсуліну у пацієнтів з метаболічним синдромом [15], а підвищення адреналіну в плазмі відіграє ключову роль у нормалізації рівня глюкози під час гіпоглікемії. Експериментальне дослідження показало, що повторні цикли гіпоглікемії зменшували компенсаторну відповідь симпатико-адреналової системи, і це було пов'язано з пригніченою потужністю наднирків до синтезу катехоламінів [8]. У хворих на ЦД має місце синдром вегетативної недостатності асоційованої з гіпоглікемією (hypoglycemia-associated autonomic failure,

Таблиця 2

**Вплив субпорогових доз колагену на функціональний стан тромбоцитів у хворих на ЦД
без змін на очному дні**

Умови інкубації Тц	Агрегація Тц (%)
Адреналін (0,5 мкМ)	11,56±0,37 (95 % ДІ 10,7–12,4 %)
Адреналін (0,5 мкМ)+ Колаген (0,1 мг/мл)	12,03±0,29 (95 % ДІ 11,35–12,71 %) Р _{адреналіну} =0,007
Адреналін (0,5 мкМ)+ Колаген (0,2 мг/мл)	16,89±0,37 (95 % ДІ 16,0–17,7 %) Р _{адреналіну} <0,001
Адреналін (0,5 мкМ) + Колаген (0,3 мг/мл)	23,22±0,51 (95 % ДІ 22–24,4 %) Р _{адреналіну} <0,001

Таблиця 3

Вплив субпорогових доз адреналіну і ФАТ на функціональний стан тромбоцитів у хворих на ЦД без змін на очному дні

Умови інкубації Тц	Агрегація Тц (%)
Адреналін (0,5 мкМ)	10,55±0,16 (95 % ДІ 10,4–11,1 %)
ФАТ (15 мкМ)	10,85±0,16 (95 % ДІ 10,7–11,2 %)
Адреналін (0,5 мкМ)+ ФАТ (15 мкМ)	14,9±0,21 (95 % ДІ 14,2–15,5 %) P _{адреналіну} <0,001 P _{ФАТ} <0,001

НААФ), обумовлений тим, що індукована гіпоглікемія викликає порушення регуляції глюкози внаслідок дизрегуляції симпато-адреналової системи [4]. Виникаюча гіперактивність симпатичної нервової системи може сприяти не тільки зростанню глюкози в крові [5], але й дефіциту зберігання глікогену в печінці [11]. Проте ефект гіпоглікемічних епізодів, які включають сплеск активності симпатичної нервової системи на тромбоцитарну ланку гемостазу, залишається в значній мірі невідомим [17].

Проведені нами дослідження Тц *in vitro* свідчать, що у пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, наявна чутливість $\alpha 2$ -адренорецепторів Тц може забезпечувати зростання їхнього проагрегантного стану при підвищенні концентрації катехоламінів у крові. Відомо, що у хворих із резистентністю до інсуліну визначається підвищений ризик розвитку тромбозу і гіперактивний фенотип тромбоцитів до колагену [12]. Причетність колагену до активації Тц при діабетичній ретинопатії обговорюється [3] у зв'язку з поліморфізмом інтегрованого рецептора до колагену/ ламініну ($\alpha 2\beta 1$), який є посередником первинної адгезії до субендотеліальної базальної мембрани (колаген IV типу). Оскільки ген, кодуючий $\alpha 2$ субодиницю $\alpha 2\beta 1$ інтегрину має більше 8 поліморфізмів, то автори вбачають у цьому феномені одну з причин розвитку діабетичної ретинопатії. На зв'язок між функцією Тц і геморагіями диска зорового нерва вказують інші автори [13]. Проведений дослідниками множинний логістичний регресійний аналіз показав, що час активації Тц колагеном / адреналіном незалежно пов'язаний з геморагіями (відношення ризиків склало 2,94; 95 % ДІ : 1,40–6,17). Інкубація Тц із специфічним інгібітором GPVI-рецептора (Syk BAY61–3606) пригнічує утворення активних радикалів кисню, і, що важливо, реакція нівелюється при погано контрольованому діабеті [2]. Наведені дані підтверджують, що глікемічний контроль відіграє важливу роль у зниженні GPVI-залежної гіперреактивності Тц, та вказують на потенційну антитромботичну користь гальмування GPVI рецепторів при гіперглікемії. Отже, можна припустити, що у пацієнтів, хворих на ЦД, тромбогенез у судинах мікроциркуляторного русла і геморагії сітківки пов'язані з пошкодженням ендотелію і впливом колагену на Тц [16].

Перевірка даної гіпотези привела до встановлення можливості індукції проагрегантного стану Тц у хворих на ЦД 2-го типу за умов ендотеліальної дисфункції та підвищення концентрації розчиненого колагену в крові чи експресії колагену базальної мембрани судин.

Запалення може відігравати значну роль в індукції тромбогенезу при ЦД 2-го типу з огляду на зв'язок між активацією Тц і розвитком запалення [14]. Проведені дослідження показали, що, у порівнянні із здоровими людьми, у пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, зростала експресія маркерів активації Тц (CD62P-PE і CD63-PE). Причому лізосомальні гранули Тц можуть відігравати суттєву роль в альтерації ендотелію при діабеті. Дослідження взаємозв'язку між адреналіном і запаленням було спрямоване на з'ясування впливу катехоламінів на вивільнення ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНПа макрофагами [10]. Спонтанне і норадреналін-індуковане вивільнення цитокінів було вищим у щурів із ожирінням (щери лінії Zucker). У тварин мало місце порушення механізмів зворотного зв'язку між ІЛ-6 і норадреналіном, що може внести свій вклад у явища системного запалення і тромбогенезу [9]. Нам вдалося встановити, що розвиток запалення при ЦД 2-го типу супроводжується стимуляцією Тц під впливом ФАТ. Даний факт може бути обумовлений зростанням ефективності функціонування сигнальних шляхів Тц, пов'язаних із Gi- і Gq-білками сигнальних систем, за умов сумісної активації $\alpha 2$ -адренорецепторів і ФАТ-рецепторів.

Висновки

Таким чином, у хворих на ЦД 2-го типу такі фактори, як: (а) активація симпато-адреналової системи, яка супроводжується підвищенням концентрації адреналіну в крові; (б) ендотеліальна дисфункція, наслідком чого є експресія колагену базальної мембрани судин; (в) розвиток запалення, асоційований зі стимуляцією Тц завдяки секреції лейкоцитами ФАТ, можуть забезпечити зростання проагрегантного статусу Тц, порушення мікроциркуляції сітківки ока і розвиток діабетичної ретинопатії.

Література

1. *Баринов Э. Ф.* Тромбоциты / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева, А. М. Гнилорыбов. – Донецк, 2012. – 324 с.
2. *Arthur J. F.* Exacerbation of glycoprotein VI-dependent platelet responses in a rhesus monkey model of Type 1 diabetes / J. F. Arthur, Y. Shen, Y. Chen [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 370–212.
3. *Cepeda-Nieto A. C.* High prevalence of diabetic retinopathy and lack of association with integrin $\alpha 2$ gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes from Northeastern Mexico / A. C. Cepeda-Nieto, M. T. Esquivel-Contreras, F. Duran-Iñiguez [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 435–444.
4. *Cryer P. E.* Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes / P. E. Cryer // *Handb Clin Neurol.* – 2013. – Vol. 117. – P. 295–307.
5. *Güemes M.* What is a normal blood glucose? / M. Güemes, S. A. Rahman, K. Hussain // *Arch Dis Child.* – Vol. 101, № 6. – P. 569–574.
6. *Hulsmans M.* MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease / M. Hulsmans, P. Holvoet // *Cardiovasc Res.* – 2013. – Vol. 100, № 1. – P. 7–18.
7. *Jiang Y.* Beta-adrenergic receptor agonist decreases VEGF levels through altered eNOS and PKC signaling in diabetic retina / Y. Jiang, Q. Zhang, J.J. Steinle // *Growth Factors.* – 2015. – Vol. 33, №3. – P. 192–199.
8. *LaGamma E. F.* Partial blockade of nicotinic acetylcholine receptors improves the counterregulatory response to hypoglycemia in recurrently hypoglycemic rats / E. F. LaGamma, N. Kirtok, O. Chan [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 307, № 7. – P. 580–588.
9. *Martín-Cordero L.* The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: effect of exercise / L. Martín-Cordero, J. J. García, M. D. Hinchado [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 42.
10. *Martín-Cordero L.* Noradrenaline-mediated inhibition of inflammatory cytokines is altered in macrophages from obese Zucker rats: effect of habitual exercise / L. Martín-Cordero, J. J. García, E. Ortega [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 234–239.
11. *McDonald M. W.* The glucoregulatory response to high-intensity aerobic exercise following training in rats with insulin-treated type 1 diabetes mellitus / M. W. McDonald, M. R. Murray, K. N. Grise [et al.] // *Appl Physiol Nutr Metab.* – 2016. – Vol. 41, № 6. – P. 631–639.
12. *Moore S. F.* Loss of the insulin receptor in murine megakaryocytes/platelets causes thrombocytosis and alterations in IGF signalling / S. F. Moore, C. M. Williams, E. Brown [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2015. – Vol. 107, № 1. – P. 9–19.
13. *Shim S. H.* Association Between Platelet Function and Disc Hemorrhage in Patients With Normal-Tension Glaucoma: A Prospective Cross-Sectional Study / S. H. Shim, J. M. Kim, H. Y. Woo [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 160, № 6 – P. 1191–1199.
14. *Soma P.* Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals ‘angry’ platelets / P. Soma, A. C. Swanepoel, J. N. Plooy [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2016. – Vol. 15, № 1 – P. 52.
15. *Straznický N. E.* Arterial norepinephrine concentration is inversely and independently associated with insulin clearance in obese individuals with metabolic syndrome / N. E. Straznický, M. T. Grima, E. A. Lambert [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 1544–1550.
16. *Tang W. H.* Glucose and collagen regulate human platelet activity through aldose reductase induction of thromboxane / W. H. Tang, J. Stitham, S. Gleim [et al.] // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121, № 11. – P. 4462–4476.
17. *Yasunari E.* Repetitive hypoglycemia increases circulating adrenaline level with resultant worsening of intimal thickening after vascular injury in male Goto-Kakizaki rat carotid artery / E. Yasunari, T. Mita, Y. Osonoi [et al.] // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155, № 6 – P. 2244–2253.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ И НАРУШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

А. С. Гудзь, М. Л. Максимцив

Цель исследования – изучить факторы риска нарушения микроциркуляции сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Исследование включало 38 больных (38 глаз) с СД 2-го типа без клинически видимых изменений на глазном дне. Офтальмологическое обследование проводилось до начала лечения и включало: исследование максимальной остроты зрения с оптической коррекцией, тонометрию, гониоскопию, биомикроскопию, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию. Тромбоциты (Тц) выделяли путем центрифугирования из периферической крови пациентов. Для активации Тц использовали субпороговые концентрации агонистов, которые в контрольной группе вызвали агрегацию, не превышающую 10 %. Оценку агрегации проводили спектрофотометрическим методом на агрегометре Chrono – Log (США). Результаты исследования по-

казали, что на фоне стабильного уровня коллагена чувствительность $\alpha 2$ -адренорецепторов Тц обеспечивает рост проагрегантного состояния Тц при повышении концентрации катехоламинов в инкубационной смеси. Аналогичный рост реактивности Тц регистрировался на фоне стабильного уровня адреналина и повышения концентрации коллагена. Последовательное введение в суспензию Тц адреналина и фактора активации тромбоцитов (ФАТ) в субпороговых концентрациях сопровождалось усилением агрегации, которое превышало изолированный эффект каждого из агонистов ($p < 0,001$). Факт суммирования эффектов двух агонистов подтверждает возможность совместного действия адреналина и коллагена и/или адреналина и ФАТ в активации Тц при СД 2-го типа. Таким образом, активация симпатoadrenalовой системы, эндотелиальная дисфункция и воспаление могут быть факторами риска повышения проагрегантного статуса Тц и нарушения микроциркуляции сетчатки глаза у больных СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, микроциркуляция сетчатки, функциональное состояние тромбоцитов, диабетическая ретинопатия.

RISK FACTORS OF DISTURBANCE OF RETINAL MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

A. S. Hudz, M. L. Maksimtsyov

Ophthalmology department of the faculty of postgraduate education of Lviv National Medical University
named after Danylo Halytskyi of the Ministry of Public Health of Ukraine
Lviv, Ukraine

The aim of the work was to study the risk factors for the disturbance of microcirculation of the retina in patients with type II diabetes mellitus. The study included 38 patients (38 eyes) with type II diabetes without clinically visible changes on the fundus. Ophthalmologic examination was performed before the beginning of treatment and included: best corrected visual acuity, tonometry, gonioscopy, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography. Platelets (Tc) were isolated by centrifugation from the peripheral blood of patients. To activate Tc, subthreshold concentrations of agonists were used, which in the control group caused aggregation not exceeding 10 %. Evaluation of aggregation was carried out by spectrophotometric method using the Chrono-Log Aggregator (USA). The results of the study showed that in case of a stable background collagen level, the sensitivity of $\alpha 2$ -adrenoreceptors Tc provides an increase in the proaggregant state of Tc with an increase in the concentration of catecholamines in the incubation mixture. A similar increase in Tc reactivity was registered in case of a stable background level of adrenaline and an increase in the concentration of collagen. The sequential introduction of adrenaline and platelet activating factor (PAF) into the Tc suspension at subthreshold concentrations was accompanied by an increase in aggregation that exceeded the isolated effect of each agonist ($p < 0.001$). The fact of the summation of the effects of the two agonists confirms the possibility of a joint action of adrenaline and collagen, and / or epinephrine and PAP in the activation of Tc for type II diabetes. Thus, activation of the sympathoadrenal system, endothelial dysfunction and inflammation may be risk factors for increasing the proaggregant status of Tc and disturbing the microcirculation of the retina in patients with type II diabetes.

Key words: *diabetes mellitus type II, microcirculation of the retina, functional state of thrombocytes, diabetic retinopathy.*

Стаття надійшла до редакції 03.08.2017 р.