

Сук С.А.^{1,2}, Риков С.О.¹, Кирилюк М.Л.³¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна² Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня, м. Київ, Україна³ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Роль кластерину як антиапоптичного фактора глії у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Мета роботи полягала в оцінці вмісту кластерину в крові у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу із діабетичним макулярним набряком (ДМН) різного ступеня у взаємозв'язку із показниками товщини шарів макули. **Матеріали та методи.** Обстежені 82 пацієнти, хворі на ЦД 2-го типу (145 очей), розподілені на 4 групи відповідно до форми ДМН. Середній вік пацієнтів становив $65,25 \pm 10,85$ року, середня тривалість діабету — $14,00 \pm 7,05$ року, середній рівень глікованого гемоглобіну — $8,40 \pm 1,58$ %. **Результати.** За допомогою однофакторного дисперсійного і регресійного аналізу, методикою побудови логістичних моделей регресії встановлено, що кластерин не асоціювався як із ризиком високого значення товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, низькою гостротою зору, так і з загальним високим ризиком погіршення стану макули на відміну від його початкових стадій. **Висновки.** Зроблено припущення щодо обмеженої ролі кластерину та його відносної недостатності за тяжкого ДМН і можливості його застосування *in situ* як додаткового лікувального заходу.

Ключові слова: кластерин; діабетичний макулярний набряк; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) — це багатофакторне запальне захворювання, може виникати на будь-якій стадії діабетичної ретинопатії (ДРП), навіть до видимих змін у судинах сітківки [1, 2]. Традиційно характерними рисами ДМН є підвищена проникність судин, просочування рідини через судини (або лікедж — від англ. leakage), набряк та потовщення сітківки [3].

Незважаючи на прогрес у лікуванні діабетичних уражень сітківки, існує також низка пацієнтів, які не чутливі до анти-VEGF ліків і потребують пошуку нових ланцюгів патогенезу ДРП і ДМН та нових терапевтичних стратегій [2, 4, 5].

Одним із важливих сучасних чинників, що відіграє істотну роль у відновленні щільних контактів і обмеженні реактивної відповіді на метаболічне пошкодження (двох основних ознак патогенезу ДМН), є білок кластерин, дослідження внеску якого в розвиток ДМН нещодавно активно розпочалися [6].

Згідно з MeSH (Медичні предметні рубрики (Medical Subject Headings) — National Center for Biotechnology Information [7], всеосяжний контрольований словник, створений і оновлюваний Національною медичною бібліотекою США), білок кластерин має більше 20 інших назв: сульфатований глікопротеїн-2 (SGP-2 Protein); репресований тестостероном маркер простати-2 (testosterone-repressed prostate message-2 — TRPM-2); димерний кислий глікопротеїн; асоційований з комплектом сульфатований протеїн-40,40 (Complement Associated Protein SP 40,40); інгібітор лізису, опосередкованого комплектом; антиген MAC393; іонізуючий радіаційно-індукований білок-8 (X-Ray-Inducible Protein-8 — XIP8 Protein) та ін.

Кластерин експресується на високому рівні на клітинній поверхні, що є межею для біологічних рідин, у рідинно-тканинному просторі і може відігравати потенційну роль у захисті бар'єрів, тобто бар'єрній цитопротекції [8]. Він служить інгібітором мембран-

но-атакуючого комплексу комплементу, бере участь у міжклітинній адгезії і залежить від гена *src* ракової трансформації. Обговорюється його функція як позаклітинного шаперона, який стабілізує стресорні білки [9, 10], функція проти різноманітних стресорних факторів, що викликають апоптоз. Під регуляцією кластерином апоптозу та його антиапоптичним механізмом мається на увазі його супресія Vcl-2 [11] і підвищення регуляції шляху фосфатидилінозитол-3-кіназа (PI3K)/В (Akt-шлях) [12]. Кластерин може бути пов'язаний із пошкодженням нервового компонента сітківки, спричиненим цукровим діабетом (ЦД) [13], про що свідчать деякі дослідження [14,16].

Нами раніше було встановлено, що при початкових стадіях ДМН та його прогресуванні був збільшений рівень кластерину крові вище порогового значення (77 мкг/мл). Його рівень був асоційований з підвищеним ризиком потовщення шару нервових волокон та гангліонарного шару. Є актуальним вивчення експресії кластерину та його зв'язку з показниками товщини вищезазначених показників на тяжких стадіях розвитку ДМН.

Мета дослідження: оцінити роль кластерину як антиапоптичного фактора глії у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріал та методи

Дослідження проведені у 82 пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу (145 очей), розподілених на 4 групи відповідно до форми ДМН. Середній вік пацієнтів становив $65,25 \pm 10,85$ року, середня тривалість ЦД — $14,00 \pm 7,05$ року (\pm SD). Середній рівень глікованого гемоглобіну — $8,40 \pm 1,58$ % (\pm SD). При визначенні форми ДМН ми віддавали перевагу класифікації Американської академії офтальмології [17]. Відповідно до цієї класифікації ми розподілили хворих з ДМН на 4 групи: 0 — ДМН відсутній, 1 — ДМН легкий, 2 — ДМН помірний, 3 — ДМН тяжкий. При проведенні статистичного аналізу не було виявлено відмінностей за віком між пацієнтами 4 груп ($p = 0,55$ за критерієм Крускала — Уолліса), що вказує на рівномірність розподілу набраних пацієнтів.

Усім пацієнтам було проведено лабораторне (глікований гемоглобін, кластерин) та комплексне офтальмологічне обстеження.

Критеріями включення у відкрите дослідження була добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік — понад 18 років, наявність ЦД 2-го типу. Критеріями невключення були наявність ендокринних захворювань, що призводять до ЦД за типом 2 при ендокринопатіях (синдром Кушинга, диспігударизм, синдром полікістозних яєчників, спадковий ендокринопатії), ЦД 1-го типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання (у тому числі в анамнезі), декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, наявність протеїнуриї, пошкодження зорового нерва, глаукоми і зрілої катаракти.

Концентрацію кластерину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допо-

могою набору Human Clusterin ELISA фірми BioVendor (Чехія) з використанням аналізатора IEMS Reader MF (Labsystems, Фінляндія).

Офтальмологічне обстеження включало візометрію, периметрію, тонометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію з ангиографією, фундускопію (з фотографуванням очного дна). Гострота зору вимірювалась за допомогою таблиць Головіна — Сивцева для далі без корекції та з корекцією або проєктора знаків. ТонOMETрія виконувалась за допомогою пневмотонометра Reichert. Статична периметрія виконувалась за допомогою комп'ютерного периметра Oculus Twinfield для оцінки світлової чутливості за програмою macula threshold 15 і 30°. Офтальмоскопія проводилась в умовах мідріазу за допомогою щілинної лампи і безконтактних лінз для зворотної офтальмоскопії 90 Д. Оптична когерентна томографія — за допомогою спектрального оптичного томографа Revo Nx Optopol (аксіальна розподільна здатність приладу — 5 мкм) за допомогою протоколу сканування Retina 3D для дослідження макулярної товщини. Для аналізу були використані такі інструментальні показники: товщина шару нервових волокон (nerve fibre layer — NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer — GCL), внутрішнього граничного шару (inner posterior layer — IPL), центральної товщини сітківки (central sector), мінімальної товщини центральної ямки (minimum in fovea), середньої товщини макули (area thickness), об'єм макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), гострота зору.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався в пакеті MedCalc v. 18.11 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Бельгія), включав однофакторний дисперсійний і регресійний аналіз. Аналіз результатів дослідження проводився також з використанням статистичного пакета EZR v. 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Японія), що є графічним інтерфейсом до R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Австрія). При проведенні статистичного аналізу використано критерій Крускала — Уолліса, метод побудови логістичних моделей регресії. Ступінь і напрямок зв'язку факторних та результуючої ознак оцінювалися за показником відношення шансів, розраховувався 95% довірчий інтервал (ДІ) показника. Критичний рівень статистичної значимості відмінностей прийнято $p < 0,05$ [18].

Результати

При проведенні статистичного аналізу вмісту кластерину в сироватці крові не було виявлено відмінностей між пацієнтами 4 груп ($p = 0,99$) (рис. 1).

Для аналізу зв'язку рівня кластерину із погіршенням стану макули за даними гостроти зору, товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки були використані методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії.

Аналіз зв'язку кластерину із гостротою зору (Visus). При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна

$Y = 1$) прийнято результат $Visus < 0,1$ (значення менші за третій квартиль), в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику розвитку низького ($< 0,1$) значення гостроти зору (табл. 1).

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з ризиком розвитку низької гостроти зору ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за NFL + GCL + IPL. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат $NFL + GCL + IPL \geq 138$ мкн (значення більші від третього квартиля), в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику високого (≥ 138 мкн) значення товщини NFL + GCL + IPL. В табл. 2 наведено результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зростання ($p > 0,05$) шансів наявності високого значення товщини NFL + GCL + IPL із збільшенням рівня кластерину.

Аналіз зв'язку за NFL. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат $NFL \geq 42$ мкн (значення більші від третього квартиля), в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику високого ($NFL > 31$ мкн) значення NFL. В табл. 3 наведено результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено вірогідне зростання ризику високого значення товщини NFL із збільшенням рівня кластерину ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за GCL. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат $GCL \geq 97$ мкн (значення більші від третього квартиля), в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику високого ($GCL \geq 97$ мкн) значення товщини GCL. В табл. 4 наведено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 1. Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком розвитку низької гостроти зору

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	$0,010 \pm 0,012$	0,41	–

Таблиця 2. Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини NFL + GCL + IPL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	$0,011 \pm 0,012$	0,38	–

Таблиця 3. Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини NFL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	$0,001 \pm 0,013$	0,82	–

Таблиця 4. Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини GCL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	$0,012 \pm 0,013$	0,34	–

Таблиця 5. Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення мінімальної товщини центральної ямки

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	$0,003 \pm 0,013$	0,80	–

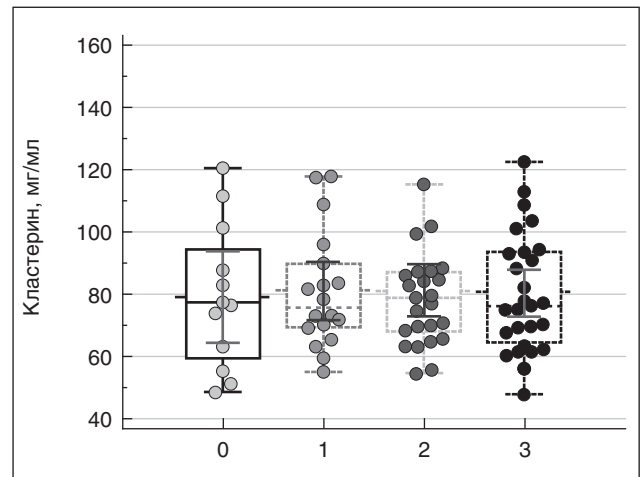


Рисунок 1. Рівень кластерину в крові у пацієнтів з ЦД 2-го типу при різних формах ДМН: ДМН 0 (0), ДМН 1 (1), ДМН 2 (2), ДМН 3 (3). Указане медіанне значення, значення QI і QIII, мінімальне та максимальне (за виключенням викидів) та 95% ДІ. При порівнянні показників використано критерій Крускала — Уолліса

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з шансом наявності високого значення товщини GCL ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за minimum in fovea. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат мінімального значення товщини fovea ≥ 333 мкн (значення більші від третього квартиля), в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику наявності високого (≥ 333 мкн) значення товщини центральної ямки. В табл. 5 наведено результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з шансами наявності високого значення мінімальної товщини fovea ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за central sector. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат $\text{central sector} \geq 407$ мкн (значення більші від третього квартиля), в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику високого (≥ 407 мкн) значення товщини central sector. В табл. 6 наведено результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з ризиком невисокого значення товщини central sector ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за area thickness. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат $\text{area thickness} \geq 354$ мкн (значення більші від третього квартиля), в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику високого (≥ 354 мкн) значення товщини area thickness. В табл. 7 наведено результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з ризиком високого значення товщини area thickness ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за volume macula. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат $\text{volume macula} \geq 9,92$ мм³ (значення більші від третього квартиля), в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику високого ($\geq 9,92$ мм³) значення volume macula. В табл. 8 наведено результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з ризиком високого значення volume macula ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за volume fovea. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято резуль-

тат $\text{volume fovea} \geq 0,36$ мм³ (значення більші від третього квартиля), в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику низького ($\geq 0,36$ мм³) значення volume fovea. В табл. 9 наведено результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з ризиком високого значення volume fovea ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за загальним ризиком погіршення стану макули. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат, коли негативний результат був за ≥ 4 показниками, в іншому випадку $Y = 0$. Таким чином, проводився аналіз ризику високого загального ризику. В табл. 10 наведено результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з високим значенням загального ризику ($p > 0,05$).

Обговорення

Середній рівень концентрації кластерину в сироватці крові співвідноситься із результатами дослідження ролі кластерину у розвитку та прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих із ЦД 2-го типу, ожирінням та постінфарктним кардіосклерозом (середні значення 28–42 мкг/мл) [19]. Було також досліджено його вміст в склоподібному тілі у хворих на ЦД 2-го типу та ДМН, де не було виявлено вірогідної різниці його вмісту порівняно із контролем [6].

Вказано, що кластерин може захищати ендотеліальні клітини сітківки людини від смерті, викликані оксидативною травмою [20]; він захищає клітини від загибелі, викликані TNF- α завдяки підвищенню активності PI3K/Akt шляху [12]; кластериновий білок

Таблиця 6. Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини central sector

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	0,006 \pm 0,013	0,66	–

Таблиця 7. Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини area thickness

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	0,010 \pm 0,013	0,42	–

Таблиця 8. Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення volume macula

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	0,006 \pm 0,013	0,63	–

Таблиця 9. Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення volume fovea

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	-0,001 \pm 0,013	0,96	–

Таблиця 10. Зв'язок показників кластерину з високим значенням загального ризику погіршення стану макули

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів (95% ДІ)
Кластерин	0,004 \pm 0,012	0,74	–

захищає від оксидативного стресу (наприклад, кардіоміоцити) через Akt/GSK-3 β сигнальний шлях [21].

Проте захисна (цитопротекторна) роль кластерину, можливо, не поширюється на тяжкий ДМН із значним ушкодженням ендотелію, макроглії (тобто гематоретинальний бар'єр — ГРБ), коли місцеве джерело кластерину (клітини ендотелію, клітини Мюллера) *de facto* не компенсує ступінь ураження сітківки. Власні отримані результати показали, що кластерин не асоціюється як із ризиком високого значення товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки, низькою гостротою зору, так і з загальним високим ризиком погіршення стану макули у хворих на ЦД 2-го типу із ДМН, що є підтвердженням нашого припущення щодо обмеженої ролі кластерину та його відносної недостатності при тяжкому ДМН і його необхідності як додаткового лікувального заходу *in situ*, що знаходить підтримку в літературі.

Кластерин через регулювання функції ендотеліальних (через антиапоптоз) клітин має нейропротекторну захисну функцію при пошкодженні судин сітківки [22, 23] і може покращити зір при його ураженні. При вивченні *in vivo* функції кластерину при ДРП, де головною патологією є мікросудинні ушкодження, показано, що кластерин може відновити в ендотеліальних клітинах втрату білку замикаючої зони, пов'язану з ішемією [24]. На рівні мРНК було протестовано чотири типи білків замикаючої зони, спостерігалися значні мікросудинні аномалії, включаючи плями гіперфлюоресценції та викривлення судин сітківки в групі з ДРП, але їх було небагато у групі лікування кластериновим білком [8].

В цілому літературні дані відносно цитопротекторної ролі кластерину в ендотеліальних клітинах сітківки показали, що він виконує захисну функцію для ГРБ, надає нейропротекторний ефект, забезпечує інтеграцію білка замикаючих зон, запобігає розщепленню та руйнуванню ГРБ (особливо при ранньому діабеті на експериментальній моделі ДРП). Кластерин являє собою індивідуальне додаткове лікування до анти-VEGF терапії. В перспективі можливе його застосування для профілактики ушкодження ГРБ, викликаного ішемічними наслідками ЦД 2-го типу, оскільки початкове ураження зору, що спричинене високим вмістом глюкози, частково вдалося, як показують дані літератури, врятувати шляхом інтравітреального введення кластерину.

Висновки

1. Встановлено, що рівень кластерину не асоціювався як із ризиком високого значення товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, мінімальної товщини центральної ямки, об'єму макули та центральної ямки, низькою гостротою зору, так і з загальним високим ризиком погіршення стану макули у хворих на ЦД 2-го типу із тяжкою стадією ДМН на відміну від його початкових стадій.

2. Зроблено припущення щодо обмеженої ролі кластерину та його відносної недостатності при тяжкому ДМН та можливості розглядати рівень експресії кластерину як маркер компенсації ГРБ при його ішемічному пошкодженні, а також можливості його застосування *in situ* як додаткового лікувального заходу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Albin H.A. *Clinical Relevance of the Proinflammatory State Real-world cases reflect the multifactorial nature of diabetic macular edema // Supplement to retina today. — 2015, November/December (11).*
2. Bhagat N., Grigorian R.A., Tutela A., Zarbin M.A. *Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment // Surv. Ophthalmol. — 2009. — 54. — P. 1-32.*
3. Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B. *Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies // Diabetes Care. — 2003. — 26(9). — P. 2653-2664.*
4. Rangasamy S., McGuire P.G., Das A. *Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets // Middle East Afr. J. Ophthalmol. — 2012 Jan-Mar. — 19(1). — P. 52-59.*
5. Zhang C., Nie J., Feng L. et al. *The emerging roles of clusterin in reduction of both blood retina barrier breakdown and neural retina damage in diabetic retinopathy // Discov. Med. — 2016 Apr. — 21(116). — P. 227-37.*
6. Hernández C., García-Ramírez M., Colomé N. et al. *Identification of new pathogenic candidates for diabetic macular edema using fluorescence-based difference gel electrophoresis analysis // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2013. — 29. — P. 499-506.*
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
8. Aronow B.J., Lund S.D., Brown T.L. et al. *Apolipoprotein J expression at fluid-tissue interfaces: potential role in barrier cytoprotection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — 90(2). — P. 725-729.*
9. Poon S., Easterbrook-Smith S.B., Rybchyn M.S. et al. *Clusterin is an ATP-independent chaperone with very broad substrate specificity that stabilizes stressed proteins in a folding competent state // Biochemistry. — 2000. — 39. — P. 15953-15960.*
10. Wilson M.R., Easterbrook-Smith S.B. *Clusterin is a secreted mammalian chaperone // Trends Biochem. Sci. — 2000. — 25. — P. 95-98.*
11. Wang Y., Wang X., Zhao H. et al. *Clusterin confers resistance to TNF- α -induced apoptosis in breast cancer cells through NF- κ B activation and Bcl-2 overexpression // J. Chemother. (Florence, Italy). — 2012. — 24(6). — P. 348-357.*
12. Ammar H., Closset J.L. *Clusterin activates survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway // J. Biol. Chem. — 2008. — 283(19). — P. 12851-12861.*
13. Kim Y.S., Kim Y.H., Cheon E.W., Park J.M., Yoo J.M., Kang S.S., Cho G.J., Choi W.S. *Retinal expression of clusterin in the streptozotocin-induced diabetic rat // Brain Res. — 2003. — 976(1). — P. 53-59.*
14. Holopigian K., Greenstein V.C., Seiple W. et al. *Evidence for photoreceptor changes in patients with diabetic retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1997. — 38(11). — P. 2355-2365.*
15. Martin P.M., Roon P., Van Ells T.K. et al. *Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2004. — 45(9). — P. 3330-3336.*

16. Park S.H., Park J.W., Park S.J. et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina // *Diabetologia*. — 2003. — 46(9). — P. 1260-1268.
17. AAO. *Diabetic Retinopathy 2014. American Academy of Ophthalmology® Updated January 2016, December 2017.* www.aaao.org/ppp.
18. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) / В.Г. Гур'янов, Ю.Є. Лях, В.Д. Парій, О.В. Короткий, О.В. Чалий, К.О. Чалий, Я.В. Цехмістер. — К.: Вістка, 2018. — 208 с.
19. Кравчун П.П., Кадыкова О.И., Габисония Т.Н. Новые маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением // *Медицинские новости Грузии*. — 2015. — 1(238). — С. 60-64.
20. Shin Y.J., Kim J.H., Seo J.M. et al. Protective effect of clusterin on oxidative stress-induced cell death of human corneal endothelial cells // *Mol. Vis.* — 2009. — 15. — P. 2789-2795.
21. Jun H.O., Kim D.H., Lee S.W. et al. Clusterin protects H9c2 cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis via Akt/GSK-3beta signaling pathway // *Exp. Mol. Med.* — 2011. — 43(1). — P. 53-61.
22. Kim H.J., Yoo E.K., Kim J.Y. et al. Protective role of clusterin/apolipoprotein J against neointimal hyperplasia via antiproliferative effect on vascular smooth muscle cells and cytoprotective effect on endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — 29(10). — P. 1558-1564.
23. Sivamurthy N., Stone D.H., Logerfo F.W., Quist W.C. Apolipoprotein J inhibits the migration and adhesion of endothelial cells // *Surgery*. — 2001. — 130(2). — P. 204-209.
24. Kim J.H., Yu Y.S., Kim J.H. et al. The role of clusterin in *in vitro* ischemia of human retinal endothelial cells // *Curr. Eye Res.* — 2007. — 32. — P. 693-698.

Отримано 16.04.2019 ■

Сук С.А.^{1,2}, Рыков С.А.¹, Кирилук М.Л.³¹ Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ України, г. Київ, Україна² Київська городська клінічна офтальмологічна лікарня, г. Київ, Україна³ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

Роль кластерина как антиапоптотического фактора глии в развитии диабетической макулярной отека у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Цель работы заключалась в оценке содержания кластерина в крови у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с диабетическим макулярным отеком (ДМО) разной степени во взаимосвязи с показателями толщины слоев макулы. **Материалы и методы.** Обследованы 82 больных с СД 2-го типа (145 глаз), разделенных на 4 группы в соответствии с формой ДМО. Средний возраст пациентов составил $65,25 \pm 10,85$ года, средняя продолжительность диабета — $14,00 \pm 7,05$ года, средний уровень гликированного гемоглобина — $8,40 \pm 1,58$ %. **Результаты.** С помощью однофакторного дисперсионного и регрессионного анализа, методики построения логистических моделей регрессии показано, что кластерин не ассоциируется

как с риском высокого значения толщины слоя нервных волокон, слоя ганглионарных клеток, внутреннего пограничного слоя, центральной толщины сетчатки, минимальной толщины центральной ямки, объема макулы и центральной ямки, низкой остроты зрения, так и с общим высоким риском ухудшения состояния макулы в отличие от начальных стадий ДМО. **Выводы.** Сделано предположение об ограниченной роли кластерина и его относительной недостаточности при тяжелом ДМО и возможности его применения *in situ* в качестве дополнительного лечебного мероприятия.

Ключевые слова: кластерин; диабетический макулярный отек; сахарный диабет 2-го типа

S.A. Suk^{1,2}, S.O. Rykov¹, M.L. Kyryliuk³¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine² Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital, Kyiv, Ukraine³ Ukrainian Research and Practice Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The role of clusterin as an antiapoptotic glial factor in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. One of the important modern factors that plays an important role in restoring close contacts and limiting the reactive response to metabolic damage (two main signs of the pathogenesis of diabetic macular edema (DME)) is the clusterin protein. The research of its contribution into the development of DME has recently been actively started. We previously found that at the initial stages of DME and its progression, the blood level of clusterin was elevated above the threshold ($77 \mu\text{g/ml}$). Its level was associated with an increased risk of thickening of the nerve fibers layer and ganglionar layer. The study of clusterin expression and its relationship with these indicators at the different stages of DME development is relevant. The purpose of the work was to evaluate the role of clusterin as an antiapoptotic glial factor in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. **Material and methods.** The study involved 82 patients with DMT2 (145 eyes), divided into 4 groups in accordance with DME form. The average age of patients was 65.25 ± 10.85 years; the average duration of diabetes mellitus was

14.0 ± 7.05 years; the average level of HbA1c was 8.40 ± 1.58 %. Optical coherent tomography was performed using the Revo Nx Optopol spectral optical tomograph ($5 \mu\text{m}$ axial resolution) using Retina 3D scanning protocol for macular thickness study. The following instrumental parameters were used for analysis: nerve fiber layer (NFL), ganglion cell layer (GCL) layer, internal posterior layer (IPL), central sector thickness, minimum foveal thickness, average thickness, macular volume and foveal volume, visual acuity. **Results.** Using ANOVA analysis and regression analysis, methods for constructing of logistic regression models, we have shown that clusterin is not associated with the risk of high value of NFL, GCL, IPL, central sector of macula, foveal thickness and low visual acuity in comparison with the initial stages of DME. **Conclusions.** We suggest the limited role of clusterin and its relative insufficiency in severe DME and the possibility for its use *in situ* as an additional therapeutic agent.

Keywords: clusterin; diabetic macular edema; type 2 diabetes mellitus