

# Роль sICAM-1 у розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу



С. О. Риков<sup>1</sup>, М. Л. Кирилук<sup>2</sup>, С. А. Сук<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

<sup>3</sup> Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня, Київ

## ВСТУП

Діабетична ретинопатія (ДР) і діабетичний макулярний набряк (ДМН) є наслідком взаємодії та перекриття судинних і нейрональних процесів, спричинених хронічною гіперглікемією за цукрового діабету (ЦД). Невідомо, виникають спочатку дефекти судин чи нервових клітин? Донедавна жодна уніфікована гіпотеза не пов'язувала ці механізми та не виявила явного зв'язку між будь-яким із цих механізмів [1]. Але вони, скоріш за все, взаємозалежні [2].

Дані літератури свідчать про те, що неспецифічний запальний процес лежить в основі кількох спільних механізмів, які сприяють ранньому мікросудинному порушенню, нейрональному пошкодженню або апоптозу в сітківці ока у разі ЦД. Крім того, наявний збіг між впливом нервових та судинних ефектів на стан ретини. Наприклад, вивільнення прозапальних факторів зумовлює лейкостаз у судинній сітці або загибель нейронів, як у разі активованої мікроглії в субретинальному просторі. Коли запускається нейродегенеративний процес, за допомогою складних базових механізмів відбувається нагромадження глутамату і втрата/зменшення активності нейропротекторних факторів, зокрема кластерину. Це сприяє розщепленню та пробою гематоретинального бар'єра (ГРБ), вазорегресії та порушенню гемодинамічної

відповіді, що призводить до ранньої мікросудинної недостатності. Підсилення мікросудинної недостатності спричиняє втрату нейронів, що ще більше змінює зв'язок між цими процесами [3, 19].

Тому є цікавою та актуальною оцінка взаємозв'язку між деякими судинними патогенними і протекторними (антиапоптотичними) гліальними чинниками в розвитку такого важкого ускладнення ЦД, як ДМН. Серед низки представників хемокінів ми вибрали, з одного боку, розчинну молекулу клітинної адгезії (sICAM-1 — soluble Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), яка бере участь у лейкоцитарній адгезії [5], зумовлює низку важливих мікросудинних ушкоджень при ЦД [15, 19], та, з іншого боку, кластерин (аполіпропротеїн J), який через антиапоптоз клітин має нейропротекторну функцію [18], зокрема за ішемічного пошкодження ендотелію сітківки [4].

**Мета роботи** — вивчити особливості вмісту sICAM-1 у сироватці крові та проаналізувати зв'язок sICAM-1 із кластерином і товщиною шарів макули за різних форм діабетичного макулярного набряку у хворих на ЦД 2 типу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено за участю 82 хворих на ЦД 2 типу (145 очей), розподілених на 4 групи відпо-

Риков Сергій Олександрович, д. мед. н., проф., зав. кафедри офтальмології. 03065, м. Київ, просп. космонавта Комарова, 3. E-mail: eye-bolit@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8925-6456>;  
Кирилук Михайло Лазарович, д. мед. н., проф., зав. відділу нейроендокринології та загальної ендокринології. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: mlkyryliuk@endosurg.com.ua.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>; Сук Святослав Анатолійович, к. мед. н., зав. відділення міського науково-практичного центру лазерних методів лікування ока, асистент кафедри офтальмології. 03065, м. Київ, просп. космонавта Комарова, 3. Тел. (044) 408-92-42. E-mail: sasuk1972@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3472-2859>.

відно до форми ДМН. Усім пацієнтам проведено лабораторне (глікований гемоглобін — HbA1c, sICAM-1) та комплексне офтальмологічне дослідження. Середній вік пацієнтів становив ( $65,25 \pm 10,85$ ) року, середня тривалість ЦД — ( $14,0 \pm 7,05$ ) року ( $\pm$  SD), середній рівень HbA1c — ( $8,40 \pm 1,58$ ) % ( $\pm$  SD). Для визначення форми ДМН користувалися класифікацією Американської академії офтальмології [6]. Відповідно до неї хворих з ДМН розподілили на 4 групи: 0 — ДМН немає, 1 — ДМН легкого ступеня, 2 — ДМН середнього ступеня, 3 — ДМН тяжкий. Критеріями введення у відкрите дослідження була добровільна інформована згода на участь, вік понад 18 років, ЦД 2 типу. Критеріями невведення були вагітність, ендокринні захворювання, що можуть призвести до ЦД 2 типу (синдром Кушинга, акромегалія, диспітуїтаризм, синдром полікістозних яєчників), порушення системи зсідання крові, нейродегенеративні хвороби ЦНС, ЦД 1 типу, гострі інфекційні та онкологічні захворювання (зокрема в анамнезі), декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, протейнурія, пошкодження зорового нерва, глаукома і зріла катаракта.

Концентрацію sICAM-1 у сироватці крові визначали за методом ІФА з використанням набору Human sICAM-1 Platinum ELISA Extra Sensitive фірми Bender MedSystem GmbH (Австрія) для високочутливого кількісного визначення розчинного людського ICAM-1 з використанням аналізатора IEMS Reader MF (Labsystems, Фінляндія). Вміст кластерину в сироватці крові вивчали на чутливому «сендвіч-методі» ІФА за допомогою набору для кількісного визначення кластерину людини Human Clusterin ELISA фірми BioVendor (Чехія) з використанням аналізатора IEMS Reader MF (Labsystems, Фінляндія).

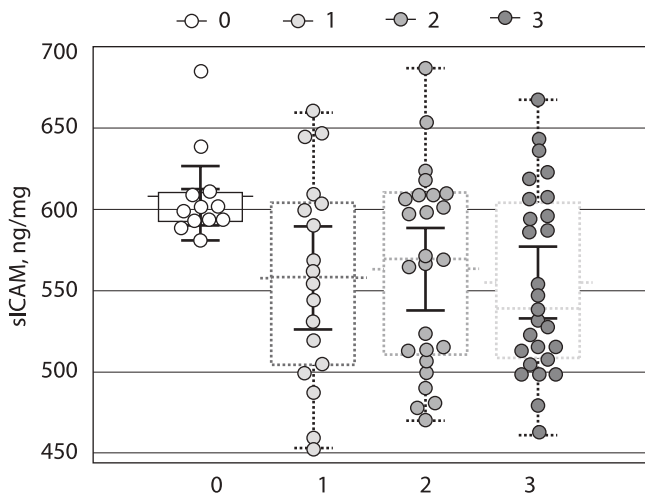
Офтальмологічне обстеження передбачало ізометрію, периметрію, тонометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію з ангиографією, фундускопію (з фотографуванням очного дна). Для аналізу використано такі показники: товщину шарів нервових волокон (nerve fibre layer — NFL), гангліонарних клітин (ganglion cell layer — GCL), внутрішнього граничного (inner posterior layer — IPL), центральну товщину сітківки (central sector), об'єм макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальну товщину центральної ямки (minimum in fovea), середню товщину макули (area thickness).

Статистичний аналіз даних дослідження здійснювали в пакеті MedCalc v. 18.11 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Бельгія), що передбачав однофакторний дисперсійний і регресійний аналіз. Аналіз результатів дослідження проводили також із використанням статистичного пакета EZR v. 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Японія), що становить графічний інтерфейс до R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Австрія). Для перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро — Уїлка. Статистичні характеристики кількісних ознак представлено у вигляді медіанного значення (Me), 95 % довірчого інтервалу (ДІ), значення першого (QI) та третього квантилю (QIII), мінімального та максимального значення. Для подання результатів аналізу якісних ознак наводили частоту цієї ознаки (%). Під час порівняння трьох і більше груп для виявлення різниці у разі кількісних ознак використовували однофакторний дисперсійний аналіз (критерій Крускала — Уолліса, якщо була різниця щодо закону розподілу від нормального). Коли за критерієм Крускала — Уолліса виявляли різницю між групами, то для попарних множинних порівнянь використовували парний критерій (Стьюдента, Манна — Уїтні) із урахуванням поправки Бонферроні. Для порівняння ступеня варіабельності (дисперсії) для трьох і більше груп використовували критерій Бартлета [7]. Для виявлення зв'язку між ознаками використано кореляційний аналіз (розраховували показник рангової кореляції Спірмена — r). Для виявлення зв'язку факторів ризику із погіршенням стану макули використано метод побудови та аналізу однофакторних логістичних моделей регресії. Ступінь і напрям зв'язку факторних та результуючої ознак оцінювали за показником відношення шансів (ВШ) із 95 % ДІ [8, 9]. За критичний рівень статистичної значущості різниці прийнято  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дані про вміст sICAM-1 у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу за різних форм ДМН наведено на рисунку.

Під час статистичного аналізу концентрації sICAM-1 у сироватці крові не виявлено різниці щодо рівня медіанних значень у пацієнтів 4 груп ( $p = 0,09$ ). Проте, що цікаво, зауважено статистично значущу ( $p < 0,001$  за критерієм Бартлета) різницю між групами. У процесі попарного постеріорного (з урахуван-



**Рисунок.** Рівень sICAM-1 у крові хворих на ЦД 2 типу за різних форм ДМН: ДМН 0 (0) ( $n = 12$ ), ДМН 1 (1) ( $n = 18$ ), ДМН 2 (2) ( $n = 25$ ), ДМН 3 (3) ( $n = 27$ ). Указано медіанне значення, значення QI і QIII, мінімальне та максимальне (без викидів) та 95 % ДІ. Для порівняння показників використано критерій Крускала — Уолліса

ням поправки Бонферроні) порівняння встановлено статистично значущо меншу варіабельність показника рівня sICAM-1 для пацієнтів групи ДМН 0 порівняно з групою ДМН 1 ( $p < 0,05$ ), ДМН 2 ( $p < 0,05$ ), ДМН 3 ( $p < 0,05$ ). При цьому для пацієнтів трьох останніх груп розширення варіабельності вмісту sICAM відбувається вбік менших (до 450 нг/мл) значень на відміну від групи ДМН 0, де всі значення в діапазоні 581,2—686,4 нг/мл.

Для аналізу зв'язку вмісту sICAM-1 із погіршенням стану макули за даними товщини NFL, GCL, IPL, central sector, volume macula та volume fovea, minimum in fovea використано методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії.

Аналіз зв'язку рівня sICAM-1 у крові із загальною товщиною NFL + GCL + IPL. Під час аналізу негативним (початкова змінна  $Y = 1$ ) визнано результат NFL + GCL + IPL  $\geq 138$  мкн (значення більші від QIII), у протилежному випадку  $Y = 0$ . Таким чином, аналізували ризик високого ( $\geq 138$  мкн) значення товщини NFL + GCL + IPL (табл. 1).

Достовірного зростання ( $p = 0,91$ ) шансів щодо високого значення товщини NFL + GCL + IPL зі збільшенням рівня sICAM-1 не виявлено.

**Аналіз зв'язку за NFL.** Під час аналізу негативним (початкова змінна  $Y = 1$ ) прийнято результат NFL  $\geq 42$  мкн (понад QIII), у іншому разі  $Y = 0$ . Таким чином, проводили аналіз ризику високого (NFL  $> 31$  мкн) значення NFL (табл. 2).

Не виявлено достовірного підвищення ризику високого значення товщини NFL зі збільшенням рівня sICAM-1 ( $p = 0,30$ ).

**Аналіз зв'язку за GCL.** Під час аналізу негативним (початкова змінна  $Y = 1$ ) прийнято результат GCL  $\geq 97$  мкн (понад QIII), у іншому разі  $Y = 0$ . Таким чином, аналізували ризик високого (GCL  $\geq 97$  мкн) значення товщини GCL (табл. 3).

Не виявлено достовірного зв'язку рівня sICAM-1 з шансом високого значення товщини GCL ( $p = 0,87$ ).

Таблиця 1

Зв'язок вмісту sICAM-1 з ризиком високого показника товщини NFL + GCL + IPL

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі ( $b \pm m$ )	Рівень значущості різниці коефіцієнта моделі від 0, $p$	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
sICAM-1	$-0,0005 \pm 0,0042$	0,91	—

Таблиця 2

Зв'язок вмісту sICAM-1 з ризиком високого показника товщини NFL

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі ( $b \pm m$ )	Рівень значущості різниці коефіцієнта моделі від 0, $p$	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
sICAM-1	$-0,0045 \pm 0,0043$	0,30	—

Таблиця 3

Зв'язок вмісту sICAM-1 з ризиком високого показника товщини GCL

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі ( $b \pm m$ )	Рівень значущості різниці коефіцієнта моделі від 0, $p$	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
sICAM-1	$-0,0007 \pm 0,0044$	0,87	—

Таблиця 4

Зв'язок вмісту sICAM-1 з ризиком високого показника мінімальної товщини центральної ямки

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі (b ± m)	Рівень значущості різниці коефіцієнта моделі від 0, p	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
sICAM-1	-0,0002 ± 0,0044	0,96	—

Таблиця 5

Зв'язок вмісту sICAM-1 з ризиком високого показника товщини central sector

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі (b ± m)	Рівень значущості різниці коефіцієнта моделі від 0, p	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
sICAM-1	-0,0066 ± 0,0045	0,14	—

Таблиця 6

Зв'язок вмісту sICAM-1 з ризиком високого показника товщини area thickness

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі (b ± m)	Рівень значущості різниці коефіцієнта моделі від 0, p	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
sICAM-1	-0,0062 ± 0,0045	0,17	—

Таблиця 7

Зв'язок вмісту sICAM-1 з ризиком високого показника volume macula

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі (b ± m)	Рівень значущості різниці коефіцієнта моделі від 0, p	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
sICAM-1	-0,0057 ± 0,0045	0,20	—

*Аналіз зв'язку за minimum in fovea.* Під час аналізу негативним (початкова змінна Y = 1) прийнято мінімальне значення товщини fovea  $\geq 333$  мкн (понад QIII), у іншому разі Y = 0. Таким чином, аналізували ризик високого ( $\geq 333$  мкн) значення товщини центральної ямки (табл. 4).

Не виявлено достовірного зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком високого значення мінімальної товщини fovea (p = 0,96).

*Аналіз зв'язку за central sector.* Під час аналізу негативним (початкова змінна Y = 1) прийнято результат central sector  $\geq 407$  мкн (понад QIII), у іншому разі Y = 0. Таким чином, аналізували ризик високого ( $\geq 407$  мкн) значення товщини central sector (табл. 5)

Не виявлено достовірного зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком невисокого значення товщини central sector (p = 0,14).

*Аналіз зв'язку за area thickness.* У процесі аналізу негативним (початкова змінна Y = 1) прийнято результат товщини area thickness  $\geq 354$  мкн (понад QIII), у іншому разі Y = 0. Таким чином, проводили аналіз ризику високого ( $\geq 354$  мкн) значення товщини area thickness (табл. 6).

Не виявлено зв'язку між рівнем sICAM та ризиком високого значення area thickness (p = 0,17).

*Аналіз зв'язку за volume macula.* Під час аналізу за негативний (початкова змінна Y = 1) прийнято результат volume macula  $\geq 9,92$  мм<sup>3</sup> (понад QIII), у іншому разі Y = 0. Таким чином, проводили аналіз ризику високого ( $\geq 9,92$  мм<sup>3</sup>) значення volume macula (табл. 7).

Зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком високого значення volume macula (p = 0,20) не виявлено.

*Аналіз зв'язку за volume fovea.* Під час аналізу негативним (початкова змінна Y = 1) прийнято результат volume fovea  $\geq 0,36$  мм<sup>3</sup> (понад QIII), у іншому разі Y = 0. Таким чином, проводили аналіз ризику високого ( $\geq 0,36$  мм<sup>3</sup>) значення volume fovea (табл. 8).

Достовірного зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком високого значення volume fovea (p = 0,14) не виявлено.

*Аналіз зв'язку за загальним ризиком.* Під час аналізу негативним (початкова змінна Y = 1) прийнято результат, коли негативний результат був за  $\geq 4$  показниками, у іншому разі Y = 0. Таким чином, проводили аналіз ризику високого загального ризику (табл. 9).

Достовірного зв'язку рівня sICAM-1 з високим значенням загального ризику (p = 0,30) не виявлено.

Отже, вміст sICAM-1 у крові достовірно негативно корелює з рівнем сироваткового кластерину

Таблиця 8

## Зв'язок вмісту sICAM-1 з ризиком високого показника volume fovea

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі (b ± m)	Рівень значущості різниці коефіцієнта моделі від 0, p	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
sICAM-1	-0,0066 ± 0,0045	0,14	—

Таблиця 9

## Зв'язок вмісту sICAM-1 з високим показником загального ризику погіршення стану макули

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі (b ± m)	Рівень значущості різниці коефіцієнта моделі від 0, p	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
sICAM-1	-0,0043 ± 0,0042	0,30	—

(показник рангової кореляції Спірмена  $r = (-)0,223$ ;  $p = 0,0437$ ), показниками volume macula ( $r = (-)0,248$ ;  $p = 0,0249$ ) та товщиною area thickness ( $r = (-)0,239$ ,  $p = 0,0309$ ).

Таким чином, у хворих на ЦД 2 типу вміст sICAM-1 у крові не асоціюється із загальним високим ризиком погіршення стану макули та ризиком високого значення (понад QIII) товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки, середньої товщини макули.

Негативна кореляція вмісту sICAM-1 із volume macula та товщиною area thickness може опосередковано вказувати на значущість sICAM-1 для розвитку ДМН на початкових стадіях. Доведено, що запалення є критичним елементом нейрональних та судинних складових частин ДМН, а запалення та судинний лікедж відіграють особливу роль саме на початку захворювання ЦД [10].

Запалення ініціює як нервову, так і судинну дисфункцію, що сприяє розвитку ДМН. У васкулярному компоненті сітківки адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин у ретинальній судинній системі, ушкодження замикаючих зон між клітинами, загибель пігментних ендотеліальних клітин сітківки та смерть перицитів відіграють важливу роль у пошкодженні судин і розвитку ДМН [11]. При діабетичних мікросудинних та нейрональних ускладненнях зменшується кліренс рідини, збільшується нагромадження рідини в сітківці, що призводить до фізіологічного виявлення макулярного набряку [3, 12].

Загальні комплекси запальних факторів, зокрема інтерлейкін-6 (interleukin-6 — IL-6), IL-8, фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth

factor — VEGF), фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$  — TNF- $\alpha$ ) та моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — MCP-1), мають підвищену регуляцію яку системному, так і локальному середовищах у пацієнтів з діабетичним ушкодженням сітківки [10]. P-селектин, фібриноген і молекула адгезії судинного ендотелію 1 типу (vascular cell adhesion molecule-1 — VCAM-1) сприяють адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що є першим кроком до пошкодження ендотелію та спричиняє руйнування ендотеліальної стінки і витікання рідини. IL-8 активізує нейтрофіли і T-лімфоцити і сприяє ангиогенезу, тоді як IL-6 збільшує продукцію VEGF. VEGF чинить неоваскуляризацію сітківки, стимулює лейкостаз, підвищує проникність судин та бере таким чином участь у порушенні функції ГРБ. MCP-1 індукуює рекруїтмент (вербування) та активізацію лейкоцитів. Ангіопоетин-2 сприяє ушкодженню ГБР та сенсibilізації ендотеліальних клітин до TNF- $\alpha$ , який також стимулює біосинтез ICAM-1 і розщеплення ГРБ [10, 13, 14].

У літературі досліджено не менше 27 цитокінів у водянистій волозі камери ока у хворих на ЦД та без нього [15]. Засвідчено, що прозапальні цитокіни експресуються на вищих рівнях у склоподібному тілі ока з ДМН порівняно з очима, що мають не пов'язані з ЦД захворювання, або з очима хворих на ЦД, але без ДРП [16]. Отож стає очевидним, що саме sICAM-1, IL-6 та MCP-1 відіграють основну роль у формуванні та розвитку ДМН, як і VEGF. Зниження вмісту цих запальних цитокінів зменшує фовеальну товщину та знижує ДМН [17].

Негативна кореляція вмісту sICAM-1 із рівнем сироваткового кластерину вказує на те, що разом із підвищенням вмісту факторів міжклітинної адгезії



може зменшуватися захисна (антиапоптотична) здатність гліальних компонентів сітківки ока, що з певною часткою допустимості вказує на потребу в застосуванні кластерину в клінічній практиці для запобігання ушкодженню гангліонарних клітин за ДМН загалом [20], зокрема спричинених sICAM-1 адгезивних мікросудинних уражень.

### ВИСНОВКИ

У хворих на цукровий діабет 2 типу вміст sICAM-1 в крові не асоціюється із ризиком високого значення (понад QIII) товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки, середньої товщини макули та із загальним високим ризиком погіршення стану макули.

Встановлено статистично значимо меншу варіабельність вмісту sICAM-1 у крові для пацієнтів з діабетичним макулярним набряком 0 порівняно з діабетичним макулярним набряком 1—3.

Вміст sICAM-1 у крові достовірно негативно корелює із рівнем сироваткового кластерину, показниками volume macula та товщиною area thickness.

Обговорюється питання можливості застосування кластерину в клінічній практиці для запобігання негативному впливу sICAM-1 на сітківку ока.

\* Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України. Роботу виконано в рамках прикладної НДР Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України «Роль гормонально-метаболічних предикторів у формуванні та розвитку діабетичної ретинопатії» (номер держреєстрації 0119U001420) та договорів про науково-практичну співпрацю із Національною медичною академією післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ).

**Конфлікт інтересів:** Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008).

**Участь авторів:** наукове керівництво клінічними дослідженнями, редагування статті, редагування аналітичного матеріалу та висновків, участь у написанні статті — С. О. Риков; ідея дослідження, організація проведення частини лабораторних досліджень (ІФА),

редагування обговорення результатів та висновків — М. Л. Кирилюк; пошук літератури, дизайн дослідження, формування груп обстежених, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, аналіз, інтерпретація даних, формування висновків, участь у написанні статті — С. А. Сук.

### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kronenberg HM, Williams RH. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008.
2. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK. et al. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006;55:2401-2411.
3. Simó R, Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(1):23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005
4. Kim JH, Yu YS, Kim JH, Kim KW, Min BH. The role of clusterin in in vitro ischemia of human retinal endothelial cells. *Curr Eye Res*. 2007;32:693-698.
5. Yang L, Froio RM, Sciuto TE. et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood*. 2005;106(2): 584-92. doi: 10.1182/blood-2004-12-4942.
6. AAO. Diabetic Retinopathy 2014. © 2014 American Academy of Ophthalmology® Updated January 2016, December 2017. www.aao.org/ppp.
7. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-458.
8. James F Jekel, David L Katz, Joann G. Elmore, Dorothea MG. Wild Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine. – Philadelphia:Saunders Elsevier, 2007:421.
9. Glantz SA. Primer of biostatistics. 4th Edition. McGraw-Hill, New York, St. Louis, San-Francisco, Madrid, Milan, Sydney, Tokyo, Toronto; 1994.
10. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr. J. Ophthalmol*. 2012;19(1):52-59. doi: 10.4103/0974-9233.92116.
11. Pelino CJ, Pizzimenti JJ. Contemporary care protocols for DR and DME. *Rev Optom*. 2012;149(8):90-99.
12. Bringmann A, Wiedemann P. Müller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica*. 2012;227:1-19.
13. Murphy KP. Janeway's Immunobiology. 8th ed. New

- York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2012.
14. Кирилюк МЛ, Сердюк ВМ, Пилипенко ЛЮ. Влияние факторов прогрессии диабетической ретинопатии на концентрацию фибриногена в крови при сахарном диабете 2-го типа как компонента метаболического синдрома. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017;4(60):64-69. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118769](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118769).
  15. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis*. 2013;19: 1734-1746.
  16. Funatsu H, Noma H, Mimura T. et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:73-79.
  17. Sohn HJ, Han DH, Kim IT. et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol*. 2011; 152:686-694.
  18. Zhang C, Nie J, Feng L, Luo W, Yao J, Wang F, Wang H. 2016 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):227-37.
  19. Abu El-Asrar et al. Pathophysiology and Management of Diabetic Retinopathy. *Expert Rev Ophthalmol*. 2009;4(6):627-47.
  20. Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT. et al. Aqueous Humor Cytokine Levels and Anatomic Response to Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Apr 1;136(4):382-388. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0179.

## РЕЗЮМЕ

**Роль sICAM-1 у розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу**

**С. О. Риков<sup>1</sup>, М. Л. Кирилюк<sup>2</sup>, С. А. Сук<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

<sup>3</sup> Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня

**Актуальність проблеми.** Діабетична ретинопатія (ДР) і діабетичний макулярний набряк (ДМН) виникають внаслідок взаємодії та перекриття судин-

них і нейрональних процесів, зумовлених хронічною гіперглікемією за цукрового діабету (ЦД). Є актуальною оцінка взаємозв'язку між деякими патогенними судинними та протекторними гліальними (антиапоптотичними) факторами в розвитку ДМН.

**Мета роботи** — вивчити особливості вмісту sICAM-1 у сироватці крові та проаналізувати зв'язок sICAM-1 із гліальним антиапоптотичним фактором кластерином і товщиною шарів макули за різних форм діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено у 82 хворих на ЦД 2 типу (145 очей), розподілених на 4 групи відповідно до форми ДМН. Середній вік пацієнтів становив (65,25 ± 10,85) року, середня тривалість ЦД — (14,0 ± 7,05) року (± SD). Критеріями введення у відкрите дослідження була добровільна інформована згода, вік понад 18 років, ЦД 2 типу. Критеріями невведення були ендокринні захворювання, що можуть призвести до ЦД 2 та ЦД 1 типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні хвороби, декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, нейродегенеративні захворювання ЦНС, протеїнурія, пошкодження зорового нерва, глаукома і зріла катаракта. Для дослідження використано такі показники: товщина шару нервових волокон (nerve fibre layer — NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer — GCL), внутрішнього граничного шару (inner posterior layer — IPL), центральна товщина сітківки (central sector), об'єм макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальна товщина центральної ямки (minimum in fovea), середня товщина сітківки в макулі (area thickness).

**Результати та обговорення.** За допомогою дисперсійного і регресійного аналізу доведено, що sICAM-1 крові не асоціюється як із ризиком високого значення (понад QIII) товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, так і з загальним високим ризиком погіршення стану макули.

**Висновки.** Вміст sICAM-1 у крові достовірно негативно корелює із рівнем сироваткового кластерину, показниками volume macula та товщиною area thickness. Обговорюють питання можливості застосування кластерину у клінічній практиці для запобігання негативному впливу sICAM-1 на сітківку ока.

**Ключові слова:** sICAM-1, кластерин, діабетичний макулярний набряк, цукровий діабет 2 типу.

## РЕЗЮМЕ

### Роль sICAM-1 в розвитку діабетичного макулярного отека у больных сахарним діабетом 2 типу

**С. А. Рыков<sup>1</sup>, М. Л. Кирилук<sup>2</sup>, С. А. Сук<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> *Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МЗ України, Київ*

<sup>2</sup> *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ*

<sup>3</sup> *Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня*

**Актуальність проблеми.** Діабетична ретинопатія (ДР) і діабетичний макулярний отек (ДМО) виникають в результаті взаємодії і перекриття судинних і нейронних процесів, викликаних хронічною гіперглікемією при сахарному діабеті (СД). Являється актуальною оцінка взаємозв'язку між деякими патогенними судинними і протекторними гліальними (антиапоптотичними) факторами в патогенезі ДМО.

**Цель работы** — оцінка рівня sICAM-1 в крові хворих сахарним діабетом 2 типу з діабетичним макулярним отеком різної форми в взаємозв'язку з товщиною шарів макули і гліальним антиапоптотичним фактором кластерином.

**Матеріали і методи.** Обстежено 82 хворих СД 2 типу (145 очей), розділених на 4 групи відповідно до форми ДМО. Середній вік пацієнтів склав  $(65,25 \pm 10,85)$  років, середня тривалість СД —  $(14,0 \pm 7,05)$  років. Критеріями включення в відкрите дослідження було добровільне інформоване згоду, вік  $(\pm SD)$  18 років, СД 2 типу. Критеріями виключення були ендокринні захворювання, які можуть призвести до СД 1 і 2 типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання, декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, нейродегенеративні захворювання ЦНС, протеїнурія, пошкодження зрительного нерва, глаукома і зріла катаракта. Для дослідження були використані наступні показники: товщина шару нервових волокон (nerve fibre layer — NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer — GCL), внутрішнього пограничного

шару (inner posterior layer — IPL), центральна товщина сітчатки (central sector), об'єм макули (volume macula) і центральної ямки (volume fovea), мінімальна товщина центральної ямки (minimum in fovea), середня товщина сітчатки в макулі (area thickness).

**Результати і обговорення.** С допомогою дисперсійного і регресійного аналізу показано, що sICAM-1 не асоціюється як з ризиком високого значення (більше QIII) товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього пограничного шару, центральної товщини сітчатки, об'єму макули і центральної ямки, так і з загальним високим ризиком погіршення концентрацією макули.

**Висновки.** Рівень sICAM-1 в крові достовірно негативно корелює з вмістом сировоточного кластерину, показателями volume macula і товщиною area thickness. Обговорюється питання про можливість застосування кластерину в клінічній практиці для запобігання негативного впливу sICAM-1 на сітчатку ока.

**Ключевые слова:** sICAM-1, кластерин, діабетичний макулярний отек, сахарний діабет 2 типу.

## SUMMARY

### The role of sICAM-1 in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus

**S. O. Rykov<sup>1</sup>, M. L. Kyryliuk<sup>2</sup>, S. A. Suk<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> *National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

<sup>2</sup> *Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv*

<sup>3</sup> *Kyiv City Clinical Ophthalmologic Hospital*

**Relevance.** Diabetic retinopathy and diabetic macular edema (DME) result from the interaction and overlapping of vascular and neuronal processes caused by chronic hyperglycemia. It is relevant to assess the relationship between some pathogenic vascular and protective glial (anti-apoptotic) factors in the pathogenesis of DME. The aim of the work was to assess the level of serum sICAM-1 in patients with type 2 diabetes (T2D) and diabetic macular edema (DME) along with the indicators of the thickness of the macula layers and glial antiapoptotic factor clusterin concentration.

**Materials and methods.** The study involved 82 patients with T2D (145 eyes), divided into 4 groups in



accordance with the DME form. The average age of patients was  $65.25 \pm 10.85$  years, the average duration of diabetes was  $14.0 \pm 7.05$  years, the average level of HbA1c was  $8.40 \pm 1.58$  %. The criteria for inclusion in the open study was voluntary informed consent, age  $>18$  years, and T2D diagnosis. Exclusion criteria were the presence of endocrine diseases, which could lead to T2D, type 1 diabetes, acute infectious diseases, cancer, decompensation of comorbid pathology, mental disorders, use of antipsychotics or antidepressants, neurodegenerative diseases of the central nervous system, proteinuria, optic nerve damage, glaucoma, and mature cataracts. The following instrumental indices were used for the study: nerve fiber layer thickness — NFL, ganglion cell layer thickness — GCL, inner posterior layer thickness — IPL, central retinal

thickness, the volume of the macula and central fovea, the minimum thickness of the central fovea (minimum in fovea), the average thickness of the retina in the macula (area thickness).

**Results and discussion.** Using ANOVA analysis and regression analysis, methods for constructing of logistic regression models we have shown that sICAM-1 is not associated with the risk of high values ( $>Q_{III}$ ) of NFL, GCL, IPL, central sector of macula or thickness of fovea.

**Conclusions.** Blood concentration of sICAM-1 significantly negatively correlated with the serum level of clusterin, area thickness, and macula volume. Clusterin could be used as treatment target to prevent negative effects of sICAM-1 on the retina.

**Key words:** sICAM-1, clusterin, diabetic macular edema, type 2 diabetes.

*Дата надходження до редакції 18.03.2019 р.*