

## НОВІ ПРОГНОСТИЧНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКУЛОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

<sup>1</sup>Панченко Ю.О.,

<sup>1</sup>Могілевський С.Ю. (ORCID 0000-0002-3969-7912),

<sup>2</sup>Зяблицев С.В. (ORCID 0000-0002-5309-3728),

<sup>2</sup>Черноривцев О.П.

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

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна  
zsv1965@gmail.com

**Актуальність.** При цукровому діабеті (ЦД) каскад патологічних реакцій розгортається в ендотелії судин з формуванням ендотеліальної дисфункції (ЕДФ). Основними її чинниками є гормон ендотелію – ендотелін-1 (ЕТ1), окис азоту (NO), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), а також фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Але залишається невивченим питання, чи можна використовувати фактори ЕДФ у якості прогностичних маркерів розвитку діабетичної макулопатії (ДМ).

**Мета:** з'ясувати прогностичне значення факторів ЕДФ у розвитку діабетичної макулопатії при ЦД 2 типу.

**Матеріали та методи.** Дослідження включало 152 пацієнта (304 ока) із ЦД 2 типу, яких розподілили за групами згідно до ступеню діабетичної ретинопатії (ДР): 1-а – початкова непроліферативна ДР, 2-а – помірна або важка непроліферативна ДР та 3-я – проліферативна ДР. ДМ встановлювали при наявності специфічних діабетичних змін сітківці в макулярній області згідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості Американської академії офтальмології (2002). Контрольну групу склали 95 осіб. У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст ЕТ1, eNOS і TNF $\alpha$ ; спектрофотометрично визначали вміст кінцевих метаболітів NO (NO<sub>x</sub>). Статистичну обробку проводили у програмі Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Результати.** При прогресуванні ДР мало місце збільшення частоти і рівню тяжкості ДМ ( $p=2,0e-06$ ), що супроводжувалося збільшенням рівня у крові ЕТ1 (у 3,7-4,7 рази), NO<sub>x</sub> (в 1,4-1,5 рази) і TNF $\alpha$  (у 4,2-6,5 рази), при прогресивному зменшенні рівню eNOS ( $P<0,01$ ). Багатофакторний логістичний регресійний аналіз (пакет GLM; StatSoft, Inc., USA) показав, що патогенетичними чинниками розвитку ДМ були багаторазовий приріст рівнів у крові ЕТ1 і TNF $\alpha$ , що підтверджено побудовою логістичної регресійної моделі із задовільними результатами адекватності ( $p=0,039$ ).

**Висновки.** Дослідження підтвердило вагомий роль ЕДФ при ЦД 2 типу і довело прогностичне значення рівнів у крові ЕТ1 і TNF $\alpha$  для розвитку ДМ.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, діабетична макулопатія, ендотелін-1, TNF $\alpha$

**Актуальність.** Основною причиною інвалідизації внаслідок діабетичних уражень зору при цукровому діабеті (ЦД) є розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) та макулопатії (ДМ), а втрата зору відбувається внаслідок розвитку макулярного набряку [1, 3]. Через 10-15 років у хворих на ЦД з'являються ознаки ДР, а понад 30 років – 90 % діабетиків мають дану патологію зору [1].

З'ясування ролі судинного ендотелію розвивалося протягом останніх двох десятиліть та дійшло до розуміння того, що він є динамічною регулюючою системою та відіграє ключову роль як у фізіологічних, так і при патологічних процесах [5, 15]. При ЦД цілий каскад патологічних реакцій розгортається в ендотелії судин, які потерпають від глюкозотоксичності, надмірної дії стимулюючих гіпертензивних та запальних факторів, активаторів тромбоутворення, інтенсифікації окисного стресу [4, 10]. Пошкоджений ендотелій включається в па-

тогенез ЦД і обумовлює розвиток подальших порушень [15]. Основними чинниками ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) є гормон ендотелію – ендотелін (ЕТ1), окис азоту (NO), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), а також фактор некрозу пухлин (TNF $\alpha$ ) [4, 15, 16].

**Мета** дослідження – з'ясувати прогностичне значення факторів ЕДФ у розвитку ДМ при ЦД 2 типу.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження включало 152 пацієнта (304 ока) із ЦД 2 типу, у яких за результатами офтальмологічного обстеження виявлено початкову непроліферативну ДР (1-а група), помірну або важку непроліферативну ДР (2-а група) та проліферативну ДР (3-я група). ДМ встановлювали при наявності специфічних діабетичних змін сітківці в макулярній області: мікроаневризми, геморагії, інтратретинальних мікросудинних аномалій, твердих ексудатів, ішемії,

відшарування задньої гіалоїдної мембрани, а також макулярного набряку [3]. Рівень тяжкості ДР і ДМ встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості ДР і ДМ Американської академії офтальмології (2002 р.). До контрольної групи було залучено 95 практично здорових осіб, які не мали порушень вуглеводного обміну і клінічної маніфестації відповідних симптомів, схожих з мікро- і макросудинними ускладненнями.

Усім хворим проведено офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk USA). Хворим виконували спектрально-доміну оптичну когерентну томографію (OCT) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (Optopol Technology Sp, zo.o, Zawiercie, Poland (протокол Retina3D, RetinaRaster)) і OCT в режимі «Angio» (протокол RetinaAngio). Визначали наявність істинного (судинного) декореляційного сигналу у преретинальних відділах скловидного тіла для ідентифікації початкових процесів ретиновітреальної неоваскуляризації, а також зон капілярної оклюзії (ішемії) поверхневого та глибокого судинного сплетіння сітківки. Також виконували дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirleHouse. Флуоресцентну ангіографію (ФАГ) виконували за показами на приладі TOPCON TRS-NW7SF (у разі підозри на початкову ретиновітреальну неоваскуляризацію або проліферацію, яку не було ідентифіковано офтальмоскопічно і на фотографіях очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам в макулярній області або даним OCT).

У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст чинників ЕДФ: ET1 (Biomedica Immunoassays, Австрія), eNOS (BCM Diagnostics, США) і TNF $\alpha$  (Bender Medsystems, Австрія). Інтенсивність забарвлення продукту ферментативної реакції кількісно вимірювали на фотометрі PR2100 SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR (Франція). Рівень у крові NO визначали за його кінцевими метаболітами (нітритів і нітратів – NO $_x$ ) у реакції Грися спектрофотометрично при довжині хвилі 546 нм.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Після проведення тестів Колмогорова-Смірнова, Андерсона-Дарлінга і  $\chi^2$ -квадрат був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ( $p < 0,05$ ). У зв'язку з цим 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  $\chi^2$  Пірсона. У всіх випадках статистичного оцінювання значення  $p < 0,05$  вважали вірогідними.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 наведені дані по розподілу частоти ДМ по групам хворих та результати порівнянь за її наявністю або відсутністю. Статистично значущими виявилися різниці за розподілом частоти ДМ як для всіх хворих, так і за груповим розподілом.

Частота ДМ за рівнем тяжкості у хворих по групах наведена у таблиці 2

У хворих 1-ї групи була тільки початкова ДМ (64,9 %), у 2-й групі – початкова та помірна (разом 77,8 %). У 3-й групі – всі хворі мали ДМ, у тому числі четверо (12,5) – тяжку ДМ. Отже, по групах мала місце прогресія частоти і тяжкості ДМ ( $p = 2,0e-06$ ).

Узагальнені дані показників ЕДФ по групах хворих відображено на рисунку 1. З розвитком ДР, була відмічена чітка тенденція до поступового збільшення ET1, рівень якого статистично значуще перевищував контроль у групах хворих (у 3,7-4,7 рази). Рівень NO $_x$  також значуще збільшувався (в 1,4-1,5 рази), що, однак, не залежало від тяжкості захворювання.

Наявність статистично значущої різниці між всіма групами підтвердило зв'язок між розвитком ДР і вмістом у крові eNOS. Вочевидь, що із збільшенням тяжкості ДР відбувалося наростаюче гальмування експресії eNOS та прогресивне зниження її рівня у крові, що співпадало з даними [13]. При цьому загальне накопичення у крові NO $_x$ , на нашу думку, відображало значну активацію індуцибельної NO-синтази внаслідок окисного стресу, розвитку гіпоксії і інших патогенетичних факторів ЦД [4, 15].

Вміст TNF $\beta$  перевищував контроль у 1-й і 2-й групах, відповідно, у 4,2 і 5,1 рази. Надвисокі значення TNF $\alpha$  згрупувалися у 3-й групі, що показувало залежність активації цитокінового каскаду від тяжкості ДР при ЦД 2 типу, та узгоджувалося з літературними даними [5, 11].

Необхідно зазначити, що конкретні механізми розвитку судинних ускладнень та їх патогенетичні чинники на даний момент висвітлено недостатньо, не ясно, чому у одному випадку у хворого прогресує ДР і ДМ, а у іншому випадку, у такого ж, за клініко-лабораторними показниками, хворого, прогресує нефропатія [4, 16].

Отже, саме для з'ясування патогенетичної ролі основних чинників ЕДФ була зроблена спроба у рамках одного дослідження розрахувати їх вплив на розвиток ДМ. Для вирішення цього завдання була виконана серія багатофакторних логістичних регре-

Таблиця 1

## Розподіл частоти ДМ

-/+	Порівняння за +/-			Порівняння за групами (n=152)				
	n (f)	$\chi^2$	P	1-а n (f)	2-а n (f)	3-я n (f)	$\chi^2$	P
-	33 (0,217)	95,1	0,0e-01	20 (0,132)	13 (0,085)	0 (0,000)	14,9	5,8e-04
+	119 (0,783)			37 (0,243)	50 (0,329)	32 (0,211)		

Примітки: +/- – відсутність або наявність ускладнення; n (f) – кількість і частота розподілу ускладнень;  $\chi^2$  – критерій Chi-square Yates corrected; p – статистична значущість відмінностей між групами порівнянь

Таблиця 2

## Кількість і частоти ДМ різної тяжкості у групах хворих

Рівень тяжкості	Групи порівнянь			P( $\chi^2$ )
	1-а, n (f)	2-а, n (f)	3-я, n (f)	
нема	20 (0,351)	13 (0,263)	0 (0,000)	2,0e-06
початкова	37 (0,649)	33 (0,524)	21 (0,656)	
помірна	0 (0,000)	16 (0,254)	7 (0,219)	
тяжка	0 (0,000)	1 (0,016)	4 (0,125)	

сійних обчислень з використанням пакета GLZ. В якості залежної змінної був використаний біномінальний показник, який визначав наявність або відсутність ДМ, а в якості незалежних (предикторів) – безперервні кількісні значення рівнів у крові маркерів ЕДФ: ET1, NO, eNOS і TNF $\alpha$ . Для кожної залежної змінної проводили відбір предикторів, вплив яких на розвиток ускладнень статистично відрізнявся від нульової гіпотези, і проводи-

ли оцінку адекватності моделі за результатами побудови кривих операційної характеристики (ROC).

У таблиці 3 наведені відібрані коефіцієнти регресії і вільний показник та їх статистична значущість, які були використані для побудови регресійного рівняння прогнозу розвитку ДМ. Визначено, що на наявність ДМ сильно впливали рівні у крові і TNF $\alpha$ . Інші чинники ЕДФ на ДМ не впливали ( $p > 0,05$ ).

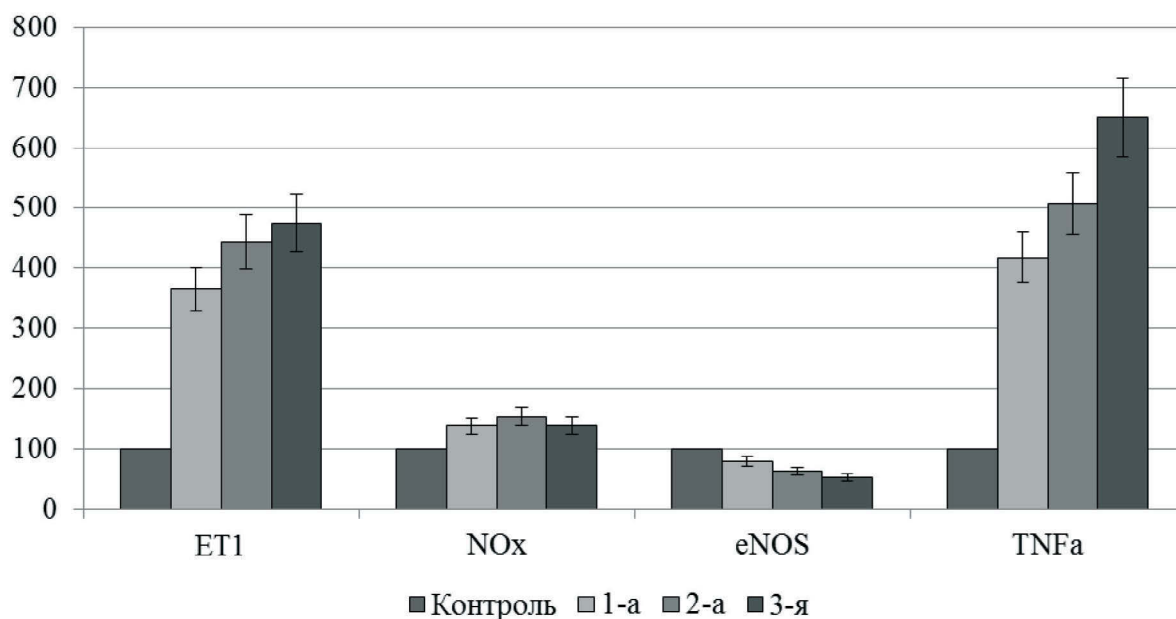


Рис. 1. Вміст чинників ЕДФ у групах хворих. Статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм H (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks test)  $P_{(H)} < 0,001$

Таблиця 3

Результати розрахунку β-коефіцієнтів регресійного рівняння для відібраних предикторів та вільного показника

Змінні регресії		β±SE	Wald	p
Залежна	Предиктори			
Наявність Ретинопатії	ET1	2,711±0,657	17,022	3,7e-05
	TNFα	0,012±0,005	4,339	0,037
	Вільний показник	-5,873±1,536	0,181	1,30e-04

Примітки: β – коефіцієнт регресії; ±SE – стандартна похибка β-коефіцієнтів; Wald – показник Wald-статистики; p – значущість відмінності від нульової гіпотези

Таблиця 4

Оціночні показники адекватності математичних моделей прогнозування

Модель	AUC	-2*Log	χ <sup>2</sup>	p
P <sub>(DM)</sub>	0,785	152,56	6,50	0,039

Примітки: AUC – площа під ROC-діаграмою; -2\*Log – показник правдоподібності; χ<sup>2</sup> – ксі-квадрат, критерій відмінності від нульової гіпотези; p – статистична значущість відмінності від нульової гіпотези

Таким чином, логістична регресійна модель прогнозування розвитку ДМ мала такий вигляд:

$$P_{(DM)} = 1 / (1 + e^{(5,873 - 2,711 * ET1 - 0,012 * TNF\alpha)}) \quad (1),$$

де: P<sub>(DM)</sub> – ймовірність розвитку ДМ; ET1 – вміст в крові ендотеліну-1 (фмоль/мл); TNFα – вміст в крові фактора некрозу пухлин (пг/мл).

Результати оцінки адекватності розробленої моделі представлені в таблиці 4. Досить високі значення AUC та показників правдоподібності при p=0,039 вказувало на адекватність побудованої моделі.

Отже, багаторазовий приріст рівнів у крові ET1 і TNFα можна вважати патогенетичним чинником розвитку ДМ. У порядку обговорення отриманих результатів можна зазначити, що для формування судинних порушень при ЦД 2 типу ключовим є поняття ролі ендотелію [15]. Основним гормоном ендотелію є ендотелін, який має вазоактивний, натрійуретичний, проліферативний та гемостатичний ефекти [18]. При цьому, фізіологічні концентрації ET1 активують рецептори типу В (EDNRB) та мають гіпотензивний ефект, тоді як високі, навпаки – гіпертензивний – через активацію рецепторів типу А (EDNRA). Результати сучасних (2018) досліджень [12] переконливо показали, що ЕДФ та система ET1 і його рецепторів бере активну участь у розвитку діабетичних судинних ускладнень. При ЦД 2 типу визначена підвищена експресія ET1 і рецепторів EDNRA, що відповідало тяжкості нефропатії [18]. У роботі словенських вчених доведена наявність зв'язку поліморфізмів гена EDNRB з розвитком діабетичної ретинопатії [6]. Такі дані дали змогу рекомендувати використання антагоністів ET1 для лікування діабетичної хвороби нирок [8]. Отри-

мані у даному дослідженні дані показують принципову можливість використання цих антагоністів і для лікування ДМ.

Молекулярною основою значимості TNFα у механізмах розвитку ЦД 2 типу є роль цитокіну у передачі сигналу з інсулінового рецептору [14]: TNFα індукуює фосфорилування субстрату інсулінового рецептору (IRS-1) [9] за сериновими залишками 636/639 і інгібує фосфорилування тирозину, що запобігає подальшій активації шляхів PI3K/Akt- і Erk/MAP-кіназ та поглинанню глюкози [17]. Таке альтернативне фосфорилування серину/тирозинових IRS-1 в нормі регулює ефективність передачі сигналів інсуліну, тоді як при дії TNFα мультисайтове серин/тирозинове фосфорилування призводить до блокування взаємодії IRS-1 і пептиду юкстамембранного домену, що переводить IRS-1 в неактивний стан і викликає резистентність до інсуліну [7]. Встановлений факт впливу підвищеного вмісту TNFα на розвиток ДМ, вочевидь, пояснюється саме таким молекулярним ефектом цього цитокіну на пострецепторному рівні. Крім того, значення цього фактору для розвитку інших діабетичних ускладнень показано нами раніше для нефропатії [2].

## ВИСНОВКИ

1. При прогресуванні ДР мало місце збільшення частоти і рівня тяжкості ДМ (p=2,0e-06).
2. Прогресування ДР супроводжувалося збільшенням рівня у крові таких чинників ЕДФ, як ET1, NO<sub>x</sub> і TNFα, при зменшенні eNOS.
3. Патогенетичними чинниками розвитку ДМ були багаторазовий приріст рівнів у крові ET1 і TNFα, що підтверджено побудовою логістичної регресійної моделі із задовільними результатами адек-

ватності (показник правдоподібності -  $2 * \text{Log} = 152,56$ ;  $p = 0,039$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконана у рамках держбюджетної НДР Науково-дослідного інституту Експериментальної та клінічної медицини та кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Вивчити значення генетичних чинників та зовнішніх впливів у розвитку і прогресуванні мікроциркуляторних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу», № держреєстрації 0118U001214.

## REFERENCES

- Balashovich L.I., Izmailov A.S. [Diabetic ophthalmopathy]. SPb.: Man. 2012. 396 p. [in Russian]. Access mode: <https://eyepress.ru/article.aspx?11534>
- Ziablitshev S.V., Chernobrivtsev OP, Ziablitshev D.S. [The importance of the Tumor Necrotic Factor alpha in mechanisms of the nephropathy development in diabetes mellitus 2 type] // Clin endocr and endocr surg. 2019. 65 (1): 72-80. [in Ukrainian]. DOI: 10.30978/CEES-2019-1-72
- Pasechnikova N.V., Suk S.A., Kuznetsova T.A., Parkhomenko O.G. [Diabetic maculopathy. Modern aspects of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment]. Kiev: publishing house LLC "Carbon LTD." 2010. 154 p. [in Russian]. Access mode: <http://ophthalmobook.com.ua/knigi/oftalmologiya/diagnostika/diabeticheskaja-makulopatija-sovremennye-aspekty-patogeneza.html>
- Babik B., Petóck F., Agycs S., Blaskovics I., Alócs E., Body K., et al. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis // OrvHetil. 2018; 159 (33): 1335-45. DOI: 10.1556/650.2018.31130.
- Blum A, Socea D, Sirchan R. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus (T2DM) // QJM. 2016; 109 (12): 791-6. DOI: 10.1093/qjmed/hcw081
- Bregar D., Čilenšek I., Mankonj S., Reschner A., Petrovič D., Globočnik Petrovič M. The joint effect of the endothelin receptor B gene (EDNRB) polymorphism rs10507875 and nitric oxide synthase 3 gene (NOS3) polymorphism rs869109213 in Slovenian patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy // Bosn J Basic Med Sci. 2018; 18 (1): 80-6. DOI: 10.17305/bjbm.2017.2244.
- Copps K.D., White M.F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 // Diabetologia. 2012; 55 (10): 2565-82. DOI:10.1007/s00125-012-2644-8.
- Georgianos P.I., Agarwal R. Endothelin A receptor antagonists in diabetic kidney disease // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017; 26 (5): 338-44. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000342.
- IRS1 – Insulin receptor substrate 1 – Homo sapiens (Human) – IRS1 gene & protein". Access mode: [www.uniprot.org](http://www.uniprot.org). Retrieved 2016-04-21.
- Kaur R., Kaur M., Singhcorresponding J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies // Cardiovasc Diabetol. 2018; 17: 121. DOI: [10.1186/s12933-018-0763-3].
- Knapp M., Tu X., Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy // ActaPharmacol Sin. 2019. 40 (1): 1-8 DOI: 10.1038/s41401-018-0042-6.
- Li W., Abdul Y., Ward R., Ergul A. Endothelin and diabetic complications: a brain-centric view // Physiol Res. 2018. 67 (Supplementum 1): S83-S94. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933833>
- Lian K., Guo X., Huang Q., Tan Z., Xia C., Wang R., et al. Reduction Levels and the Effects of High-Molecular-Weight Adiponectin via AMPK/eNOS in Chinese Type 2 Diabetes // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016. 124 (9): 541-7. DOI: 10.1055/s-0042-109262.
- Liu C., Feng X., Li Q., Wang Y., Li Q., Hua M. Adiponectin, TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // Cytokine. 2016. 86: 100-9. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028.
- Pi X., Xie L., Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis // Circ Res. 2018. 123 (4): 477-94. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313237.
- Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // Postgrad Med. 2014. 126 (2): 38-53. DOI: 10.3810/pgm.2014.03.2739.
- Takaguri A. Elucidation of a new mechanism of onset of insulin resistance: effects of statins and tumor necrosis factor- $\alpha$  on insulin signal transduction // Yakugaku Zasshi. 2018. 138 (11): 1329-34. [In Japanese]. DOI: 10.1248/yakushi.18-00116.
- Zanatta C.M., Crispim D., Sortica D.A., Klassmann L.P., Gross J.L., Gerchman F., Canani L.H. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetol Metab Syndr. 2015. 7: 103. DOI: 10.1186/s13098-015-0093-5.

Отримано: 14.10.2018

## НОВЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

<sup>1</sup>Панченко Ю.А., <sup>1</sup>Могилевский С.Ю., <sup>2</sup>Зяблицев С.В., <sup>2</sup>Чернобритцев А.П.

<sup>1</sup> *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина*

<sup>2</sup> *Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

**Актуальность.** При сахарном диабете (СД) каскад патологических реакций разворачивается в эндотелии сосудов с формированием эндотелиальной дисфункции (ЭДФ). Основными ее факторами являются гормон эндотелия – эндотелин-1 (ЭТ1), оксид азота (NO), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), а также фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Но остается неизученным вопрос, можно ли использовать факторы ЭДФ в качестве прогностических маркеров развития диабетической макулопатии.

**Цель:** выяснить прогностическое значение факторов ЭДФ в развитии диабетической макулопатии (ДМ) при СД 2 типа.

**Материал и методы.** Исследование включало 152 пациента (304 глаза) с СД 2 типа, которых распределили по группам согласно степени диабетической ретинопатии (ДР): 1-я – начальная непролиферативная ДР, 2-я – умеренная или тяжелая непролиферативная ДР и 3-я – пролиферативная ДР. ДМ устанавливали по наличию специфических диабетических изменений сетчатки в макулярной области согласно Международной клинической шкале тяжести Американской академии офтальмологии (2002). Контрольную группу составили 95 человек. В плазме крови иммуноферментным методом определяли содержание ЭТ1, eNOS и TNF $\alpha$ ; спектрофотометрически определяли содержание конечных метаболитов NO (NO $_x$ ). Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Результаты.** При прогрессировании ДР имело место увеличение частоты и уровня тяжести ДМ ( $p=2,0e-06$ ), что сопровождалось увеличением уровня в крови ЭТ1 (в 3,7-4,7 раза), NO $_x$  (в 1,4-1,5 раза) и TNF $\alpha$  (в 4,2-6,5 раза), при прогрессивном снижении уровня eNOS ( $P<0,01$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ (пакет GLZ; StatSoft, Inc., USA) показал, что патогенетическими факторами развития ДМ были многократный прирост уровней в крови ЭТ1 и TNF $\alpha$ , что было подтверждено построением логистической регрессионной модели с удовлетворительными результатами адекватности ( $p=0,039$ ).

**Выводы.** Исследование подтвердило весомую роль ЭДФ при СД 2 типа и доказало прогностическое значение уровней в крови ЭТ1 и TNF $\alpha$  для развития ДМ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, диабетическая макулопатия, эндотелин-1, TNF $\alpha$

## NEW PREDICTIVE FACTORS OF DIABETIC MACULOPATHY DEVELOPMENT IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

<sup>1</sup>Panchenko Yu.O., <sup>1</sup>Mogilevskyy S.Yu., <sup>2</sup>Ziablitsev S.V., <sup>2</sup>Chernobritsev O.P.

<sup>1</sup> *Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup> *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

*zsv1965@gmail.com*

**Relevance.** In diabetes mellitus (DM), a cascade of pathological reactions unfolds in the vascular endothelium with the formation of endothelial dysfunction (EDF). Its main factors are endothelium hormone – endothelin-1 (ET1), nitric oxide (NO), endothelial NO-synthase (eNOS), and also tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). But the unexplored question remains whether EDFs can be used as prognostic markers for the development of diabetic maculopathy.

**Objective:** to find out the prognostic value of EDF factors in the development of diabetic maculopathy (DM) in type 2 diabetes.

**Material and methods.** This study included 152 patients (304 eyes) with type 2 diabetes, which were divided into groups according to the degree of diabetic retinopathy (DR): 1st – initial non-proliferative DR, 2nd – moderate or severe non-proliferative DR and 3rd – proliferative DR. DM was determined by the presence of specific diabetic retinal changes in the macular area according to the International Clinical Gravity Scale of the American Academy of Ophthalmology (2002). The control group consisted of 95 people. The content of ET1, eNOS and TNF $\alpha$  was determined by ELISA; the content of the final NO metabolites (NO $_x$ ) was determined spectrophotometrically. Statistical data processing was performed using Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Results.** With the progression of DR, there was an increase in the frequency and severity level of DM ( $p=2,0e-06$ ), which was accompanied by an increase in the blood levels ET1 (3.7-4.7 times), NO $_x$  (1.4-1.5 times) and TNF $\alpha$  (4.2-6.5 times), with a progressive decrease in the level of eNOS ( $P<0.01$ ). Multifactorial logistic regression analysis (GLZ package; StatSoft, Inc., USA) showed that pathogenetic factors for the DM development were multiple increase in blood levels of ET1 and TNF $\alpha$ , which was confirmed by building a logistic regression model with satisfactory results of adequacy ( $p=0.039$ ).

**Conclusions.** This study confirmed the significant role of EDF in type 2 diabetes and proved the prognostic value of ET1 and TNF $\alpha$  blood levels for the development of DM.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, diabetic maculopathy, endothelin-1, TNF $\alpha$ .