

Сердюк В. Н.^{1,2}, Пилипенко Л. Ю.^{1,3}

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

²Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница, г. Днепр, Украина

³Днепропетровская городская поликлиника № 4, г. Днепр, Украина

Сравнительная оценка влияния факторов прогрессии диабетической ретинопатии на содержание маркера повреждения эндотелия интерлейкина-8 в крови при метаболическом синдроме

Резюме. У пациентов с метаболическим синдромом (МС) изучали концентрацию циркулирующего интерлейкина-8 крови на различных стадиях диабетической ретинопатии (ДРП) и провели сравнительную оценку влияния факторов прогрессии ДРП на его содержание в крови. Исследования проведены у 64 пациентов (95 глаз) с МС и ДРП (мужчины и женщины, средний возраст $61,55 \pm 2,37$ года, средний стаж сахарного диабета (СД) от момента регистрации $11,23 \pm 2,11$ лет, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) $9,89 \pm 0,78$ %, средний индекс массы тела (ИМТ) $34,55 \pm 3,75$ кг/м²), которых разделили на 3 группы в зависимости от стадии ДРП. Контрольная группа состояла из 23 лиц с ожирением без СД (мужчины и женщины, средний возраст $62,47 \pm 4,73$ года, средний ИМТ $31,87 \pm 3,92$ кг/м²). Показано, что модифицирующее влияние на уровень ИЛ-8 в крови у больных с МС на пролиферативной стадии ДРП могут оказывать фактор возраста пациентов (до 60 лет), длительности СД (более 10 лет), субкомпенсация углеводного обмена и особенность терапии СД 2-го типа пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Обнаружена статистически значимая негативная ассоциация ($r = -0,29$; $R^2 = 8,6$ %; $p = 0,03$) уровня ИЛ-8 в крови и возраста пациентов и тенденция ($r = -0,25$; $R^2 = 6,3$ %; $p = 0,06$) к обратной зависимости длительности СД 2-го типа и концентрации ИЛ-8 в крови пациентов с ДРП и МС. Сделан вывод о связи циркулирующего в крови ИЛ-8 с развитием ДРП, особенно в возрасте пациентов до 60 лет.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, интерлейкин-8, метаболический синдром.

ВВЕДЕНИЕ

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) – один из активных провоспалительных α -хемокинов, мощный хемоаттрактант, который принимает участие в регуляции ангиогенеза, реконструкции сосудов, играет важную роль в патогенезе различных видов воспаления, в частности хронического неспецифического системного субклинического (low-grade) воспаления, характерного для метаболического синдрома (МС),

а также является важным патофизиологическим медиатором процессов коагуляции [19]. Согласно современным представлениям, IL-8 рассматривается как один из индикаторов повреждения эндотелия сосудов при сахарном диабете (СД) и как один из факторов формирования его макро- и микрососудистых осложнений, в том числе и пролиферативной диабетической ретинопатии (ДРП) [1–3, 10, 12]. Существует значительное увеличение системной экспрессии провоспалительных цитокинов, активации растворимых молекул адгезии клеточной поверхности и экспрессии хемокинов в сетчатке пациентов с ДРП [15]. Несколько клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, молекул адгезии и активация иммунных клеток при диабете коррелирует с прогрессированием ДРП [8, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение концентрации циркулирующего IL-8 крови на различных стадиях ДРП и проведение сравнительной оценки влияния факторов прогрессии ДРП на его содержание в крови при МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены у 64 пациентов (95 глаз) с МС и ДРП (мужчины и женщины, средний возраст $61,55 \pm 2,37$ года, средний стаж СД $11,23 \pm 2,11$ лет, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) $9,89 \pm 0,78$ %, средний индекс массы тела (ИМТ) $34,55 \pm 3,75$ кг/м²), которых разделили на 3 группы в зависимости от стадии ДРП. Контрольная группа состояла из 23 лиц с ожирением без СД (мужчины и женщины, средний возраст $62,47 \pm 4,73$ года, средний ИМТ $31,87 \pm 3,92$ кг/м²). Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008), приказами Министерства здравоохранения Украины № 281 от 01.11.2000 г., № 355 от 25.09.2002 г., № 1118 от 21.12.2012 г. Включение или невключение в исследование пациентов и волонтеров осуществляли согласно принятым в литературе рекомендациям [4]. У пациентов исследуемой и контрольной групп измеряли рост, массу тела, объем талии и бедер, рассчитывали ИМТ, регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление, в сыворотке крови определяли концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), а также уровни глюкозы натощак и HbA1C (у пациентов с СД 2-го типа). Метаболический синдром определяли по Рабочим критериям экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, АТР III, 2001), признанным ВОЗ, и консенсусу Всемирной федерации по изучению сахарного диабета (IDF) [7, 9]. Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным, а в капиллярной крови – ферментативным колориметрическим методами, концентрацию HbA1C в крови – методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления, концентрацию ТГ, общего ХС и его фракций – спектрофото-

метрическим методом. Концентрацию IL-8 в плазме крови определяли с помощью набора «Human Interleukin-8 ELISA kit» методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием иммуноферментного анализатора «IEMS Reader MF» (Labsystems, Финляндия). Согласно набору, уровень референсных значений для IL-8 в плазме крови составляет 9,75–1250 пг/мл. В других наборах человеческого IL-8 референсные значения составляют 15,6–1000 пг/мл, а также 62,5–2000 пг/мл с нижним пределом определения в 5 пг/мл и 25 пг/мл, что указывает на отсутствие универсальной нормы концентрации IL-8 в крови. Поэтому мы следовали инструкции выбранного набора и сравнивали полученные результаты с уровнем 9,75 пг/мл. Уровнем сравнения HbA1C с учетом пациент-ориентированного подхода и ожидаемой продолжительности жизни был избран менее 8 % [14]. Выделяли следующие типы сахароснижающей терапии: 1-й – диета и прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), 2-й – инсулинотерапия. Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование с применением авторефрактометрии, визометрии, тонометрии, периметрии, биомикроскопии, фотографирования глазного дна и флюоресцентной ангиографии глазного дна (по показаниям). Диагноз ДРП выставляли согласно приказу МЗ Украины от 22.05.2009 г. № 356 в редакции приказа МЗ Украины от 05.08.2009 г. № 574, в котором рекомендуют выделять 3 основных стадии ДРП: непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную. Статистическую обработку проводили с помощью одно- и двухфакторного дисперсионного и регрессионного анализа. Применяли параметрический критерий Фишера или непараметрический критерий Крускала – Уоллиса. Характеристиками регрессионных моделей считали: r – коэффициент корреляции, R^2 – коэффициент детерминации, p – уровень статистической значимости моделей. Статистические характеристики представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки ($\pm m$), 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Статистически значимыми различия считали, если $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводился с помощью компьютерной программы «SPSS 9.0». Вычисления и построение графиков кривых выполняли в статистическом компьютерном пакете Statgraphics 3 для Windows.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень циркулирующего IL-8 в крови больных с МС на разных стадиях ДРП представлен в таблице 1. Как показали результаты дисперсионного анализа, показатели IL-8 крови превышали уровень референсных значений (менее 9,75 пг/мл) как в контрольной группе (лица с ожирением), так и на всех стадиях ДРП у больных с СД 2-го типа и МС с наибольшим средним значением (82,6 пг/мл) на III стадии ДРП (в том числе и по ДИ – 109,9 пг/мл). Отмечено градуальное (на I и III стадиях ДРП) повышение концентрации IL-8 в крови по сравнению с контролем. Если при ожирении степень повышения уровня IL-8 составляла 5,6 раза (по ДИ – 7,2 раза), то на I и III стадиях ДРП степень превышения референсных значений была больше и составляла 7,6 раза и 8,2 раза соответственно (по ДИ – 8,9 раза и

10,9 раза соответственно), что указывает на негативную направленность выявленных изменений концентрации IL-8.

Таблица 1. Среднестатистические показатели уровня циркулирующего IL-8 крови на разных стадиях диабетической ретинопатии (N; M ± m; 95 % ДИ)

Показатель	Статистический показатель	Ожирение	Диабетическая ретинопатия		
			I стадия	II стадия	III стадия
		1	2	3	4
Интерлейкин-8, пг/мл	n	23	42	12	10
	M ± m	56,9 ± 11,4	76,9 ± 9,0	47,4 ± 18,3	82,6 ± 19,4
	95 % ДИ	40,84–72,9	64,3–89,6	21,6–73,1	55,4–109,9

Примечание. n – количество исследуемых.

Уровни циркулирующего IL-8 крови больных с МС с учетом факторов прогрессии ДРП представлены в таблице 2. Показано, что в возрасте до 60 лет наибольший средний уровень IL-8 был на III стадии ДРП, а в возрасте свыше 60 лет – на I и III стадиях ДРП. Наихудший уровень IL-8 в данных группах сравнения наблюдался у пациентов в возрасте до 60 лет на III стадии ДРП (98,3 пг/мл, а по ДИ – 154,0 пг/мл). Отмечается превышение референсных значений концентрации IL-8 в 8,4 раза на I стадии, в 9,8 раза (наибольшая степень увеличения) на III стадии ДРП в возрасте пациентов до 60 лет и в 6,7–6,8 раза на I и на III стадиях ДРП в возрасте пациентов более 60 лет.

Таблица 2. Среднестатистические данные концентрации циркулирующего IL-8 крови на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от факторов ее прогрессии

Группы сравнения	Статистические показатели	Диабетическая ретинопатия		
		I стадия (n = 42)	II стадия (n = 12)	III стадия (n = 10)
Возраст пациентов ≤ 60 лет	M ± m;	84,1 ± 12,4	45,1 ± 32,0	98,3 ± 27,7
	95 % ДИ	59,2–109,1	2,7–109,4	42,5–154,0
Возраст пациентов > 60 лет	M ± m;	68,5 ± 13,4	48,5 ± 22,6	67,1 ± 27,7
	95 % ДИ	41,4–95,5	3,3–94,0	11,3–122,7
Длительность сахарного диабета ≤ 10 лет	M ± m;	79,4 ± 10,9	23,0 ± 27,6	81,1 ± 24,7
	95 % ДИ	57,5–101,3	–32,6–78,6	31,3–130,8
Длительность сахарного диабета > 10 лет	M ± m;	71,1 ± 16,7	66,9 ± 24,7	85,3 ± 31,9
	95 % ДИ	37,3–104,7	17,1–116,6	21,1–149,5
Субкомпенсация сахарного диабета	M ± m;	59,8 ± 17,4	20,7 ± 39,0	81,4 ± 31,8
	95 % ДИ	24,7–94,9	–57,7–99,2	17,3–145,5
Декомпенсация сахарного диабета	M ± m;	81,3 ± 10,8	54,9 ± 20,8	83,4 ± 24,6
	95 % ДИ	59,5–103,1	13,0–96,9	33,7–133,1
ПССП	M ± m;	77,8 ± 11,6	31,5 ± 39,5	97,3 ± 32,2
	95 % ДИ	54,4–101,3	–47,9–111,0	32,5–162,2
Инсулинотерапия	M ± m;	75,4 ± 14,9	51,9 ± 21,1	73,8 ± 24,9
	95 % ДИ	45,4–105,4	9,4–94,3	23,5–124,1

Примечание. n – количество исследуемых.

Учитывая данные регрессионного анализа, уровень IL-8 у пациентов с СД 2-го типа и ДРП различной степени тяжести ($n = 54$) статистически значимо ($p = 0,03$) снижался с возрастом пациентов. Параметры регрессионной кривой следующие: $r = -0,29$; $R^2 = 8,6 \%$ (рисунок 1).

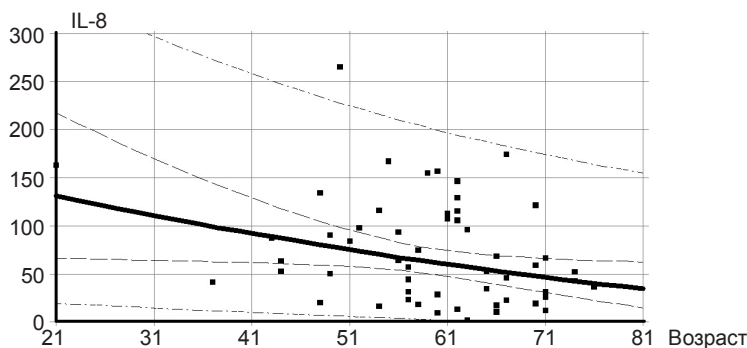


Рисунок 1. Кривая зависимости уровня циркулирующего IL-8 крови в зависимости от возраста больных с диабетической ретинопатией

У пациентов с длительностью СД до 10 лет наибольший средний уровень IL-8 был на I и III стадиях ДРП, а у больных с длительностью диабета более 10 лет – на III стадии ДРП. Наихудший средний уровень IL-8 в данных группах сравнения отмечается у пациентов с длительностью СД более 10 лет на III стадии ДРП (85,3 пг/мл, а по ДИ – 149,5 пг/мл). Выявляется превышение рекомендуемых значений концентрации IL-8 в 7,9 раза на I стадии, в 2,3 раза на II стадии, в 8,1 раза на III стадии ДРП при длительности СД до 10 лет и в 7,1 раза на I стадии, в 6,6 раза на II стадии ДРП и в 8,5 раза (наибольшая степень увеличения) на III стадии ДРП при длительности СД более 10 лет.

По данным регрессионного анализа, влияние длительности СД 2-го типа на уровень IL-8 у пациентов на различных стадиях ДРП ($n = 54$) имело выраженную тенденцию к обратной зависимости ($r = -0,25$; $R^2 = 6,3 \%$; $p = 0,06$).

У больных с уровнем HbA1c $\leq 8 \%$ наибольший средний уровень IL-8 был у пациентов на III стадии ДРП, а при HbA1c более 8 % – на I и III стадиях ДРП. Относительно наихудший средний уровень IL-8 в данных группах сравнения наблюдался у больных с HbA1c $> 8 \%$ на III стадии ДРП (83,4 пг/мл), хотя эти данные очень близки к I стадии ДРП при HbA1c $> 8 \%$ и к III стадии ДРП при HbA1c $\leq 8 \%$. Наблюдается превышение приемлемых значений концентрации IL-8 в 5,9 раза на I стадии, в 2 раза на II стадии, в 8,1 раза на III стадии ДРП при HbA1c $\leq 8 \%$ и в 8,1 раза на I стадии, в 5,5 раза на II стадии и в 8,3 раза (наибольшая степень увеличения) на III стадии ДРП у больных с HbA1c $> 8 \%$. По данным регрессионного анализа нами не было выявлено статистически значимой зависимости содержания IL-8 от уровня HbA1c.

При терапии ПССП наибольший средний уровень IL-8 был у пациентов на III стадии ДРП, а при использовании инсулинотерапии – на I и III стадиях ДРП.

Наихудший средний уровень IL-8 в представленных группах сравнения отмечается на III стадии ДРП у больных, получающих ПССП (97,3 пг/мл, а по ДИ – 162,2 пг/л). Выявляется превышение желаемых значений концентрации IL-8 в 7,8 раза на I стадии, в 3,2 раза на II стадии, в 9,7 раза на III стадии ДРП (наибольшая степень увеличения) при лечении ПССП и в 7,5 раза на I стадии, в 5,2 раза на II стадии и в 7,4 раза на III стадии ДРП при использовании инсулинотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как показали результаты исследования, концентрация IL-8 в крови закономерно превышала референсные значения как у лиц с ожирением, так и на всех стадиях ДРП. Выявлено градуальное (волнообразное) повышение концентрации IL-8 в крови от непролиферативной к пролиферативной стадии ДРП при превышении референсных значений в 8,9 раза. Отметим, что нижние границы ДИ контрольной и исследуемых групп даже не приближаются к уровню референсных значений, характерных для лиц без ожирения. По результатам сравнительной оценки влияния факторов прогрессии ДРП на показатели IL-8 крови у больных с СД 2-го типа укажем, что наиболее значительное его повышение (наихудший уровень) отмечается в возрасте пациентов до 60 лет (превышение уровня референсных значений практически в 10 раз), при длительности СД более 10 лет (здесь учитывается также наибольший ДИ), при субкомпенсации углеводного обмена (HbA1C менее 8 %) (здесь высокий ДИ), при использовании ПССП (наибольшее превышение референсных значений по средним величинам и ДИ) на пролиферативной стадии ДРП. Учитывая данные регрессионного анализа, найдена статистически значимая негативная ассоциация (разновидность корреляции или связи) уровня IL-8 и возраста пациентов с ДРП на фоне СД 2-го типа ($p = 0,03$).

Такие исследования, как Hoorn study, отметили важную роль субклинического воспаления в развитии ДРП [11, 16, 19]. В настоящее время установлено, что роль воспаления в патогенезе диабетической ретинопатии очевидна и, в тоже время, очень сложна. Следует отметить, что гипергликемия, оксидативный стресс, ускоренное формирование конечных продуктов гликозилирования и гипертония способствуют развитию воспаления, а сама воспалительная реакция поддерживает эти фундаментальные процессы дальше посредством именно цитокинов, молекул адгезии, сигнализации (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), повышенной экспрессии RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts – RAGEs), изменений в регуляции синтеза оксида азота и сигнализации NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Субклиническое воспаление в сетчатке приводит к повышению внутриглазного давления крови с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота (Endothelial Nitric Oxide Synthase – eNOS), формированию новых, слабых сосудов и их повышенной проницаемости под влиянием VEGF, что, в свою очередь, из-за взаимодействия нескольких провоспалительных факторов ведет к кровоизлияниям в сетчатку и лейкостазу. Лейкостаз инициирует

капиллярною окклюзією і АФК-опосередовану гібель кліток (активні форми кисню – АФК), а також посилення запальної реакції на місцевому рівні в тканинах сітчатки. Прийнято вважати, що дисфункція ендотелію і підвищення рівня прозапальних цитокінів і молекул адгезії сприяють лейкостазу шляхом посилення взаємодії лейкоцитів і ендотеліальних кліток [5, 6, 17, 18].

Таким чином, власні результати созвучні з думкою про негативну роль системного низкоградуючого запалення і цитокінів, в тому числі ІЛ-8 [8, 13], в ініціації і прогресуванні ДРП і доповнюють дані Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy (WESDR) [16] про зв'язок маркерів запалення і ендотеліальної дисфункції в виникненні і розвитку ДРП.

ВИВОДИ

Модифікуюче впливання на рівень ІЛ-8 в крові у хворих з МС на проліферативній стадії ДРП можуть надавати фактор віку пацієнтів (до 60 років), тривалості СД (більше 10 років), субкомпенсація вуглеводного обміну і особливості терапії СД 2-го типу (ІССП).

Виявлено статистично значимий ($p = 0,03$) негативний зв'язок рівня ІЛ-8 в крові і віку пацієнтів і тенденція ($p = 0,06$) до зворотної залежності тривалості СД 2-го типу і концентрації ІЛ-8 в крові пацієнтів з ДРП і МС.

Автори статті декларують відсутність конфлікту інтересів.

Сердюк В. М.^{1,2}, Пилипенко Л. Ю.^{1,3}

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

²Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня, м. Дніпро, Україна

³Дніпропетровська міська поліклініка № 4, м. Дніпро, Україна

ПОРІВНЯЛЬНЕ ОЦІНЮВАННЯ ВПЛИВУ ЧИННИКІВ ПРОГРЕСІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ НА ВМІСТ МАРКЕРА ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІО ІНТЕРЛЕЙКІНУ-8 У КРОВІ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

Резюме. У пацієнтів з метаболічним синдромом (МС) вивчали концентрацію інтерлейкіну-8, що циркулює в крові, на різних стадіях діабетичної ретинопатії (ДРП) і провели порівняльне оцінювання впливу чинників прогресії ДРП на його вміст у крові. Дослідження проведено у 64 пацієнтів (95 очей) з МС і ДРП (чоловіки і жінки, середній вік $61,55 \pm 2,37$ року, середній стаж цукрового діабету (ЦД) $11,2 \pm 2,11$ років, середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1C) $9,89 \pm 0,78$ %, середній індекс маси тіла (ІМТ) $34,55 \pm 3,75$ кг/м²), яких розділили на 3 групи залежно від стадії ДРП. У контрольну групу входили 23 особи з ожирінням без ЦД (чоловіки і жінки, середній вік $62,47 \pm 4,73$ року, середній ІМТ $31,87 \pm 3,92$ кг/м²).

Показано, що модифікуючий вплив на рівень ІЛ-8 у крові на проліферативній стадії ДРП справляє чинник віку пацієнтів (до 60 років), тривалості ЦД (більше 10 років), субкомпенсація вуглеводного обміну й особливості терапії ЦД 2-го типу (таблетовані препарати). Виявлено статистично значущу негативну асоціацію ($r = -0,29$; $R^2 = 8,6 \%$; $p = 0,03$) рівня ІЛ-8 у крові і віку пацієнтів та тенденція ($r = -0,25$; $R^2 = 6,3 \%$; $p = 0,06$) до зворотної залежності тривалості ЦД 2-го типу і концентрації ІЛ-8 в крові пацієнтів з ДРП і МС. Зроблено висновок щодо зв'язку ІЛ-8 з ДРП, особливо у пацієнтів віком до 60 років.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, інтерлейкін-8, метаболічний синдром.

Serdiuk V. N.^{1,2}, Pylypenko L. Yu.^{1,3}

¹*Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine*

²*Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmology Hospital, Dnipro, Ukraine*

³*Municipal Polyclinic no 4, Dnipro, Ukraine*

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION FACTORS ON THE CONTENT OF THE MARKER OF ENDOTHELIAL DAMAGE INTERLEUKIN-8 IN THE BLOOD AT THE METABOLIC SYNDROME

Abstract

Background. Clinical studies indicate an increase of the levels of proinflammatory cytokines, adhesion molecules in the blood serum, activation of immune cells at diabetes and their correlation with the progression of diabetic retinopathy (DRP).

Objective. In patients with metabolic syndrome (MS), the concentration of blood circulating interleukin-8 (IL-8) was studied at various stages of DRP and a comparative evaluation of the effect of the factors of the progression of DRP on its content in the blood was performed. Researches were carried out in 64 patients (95 eyes) with MS and DRP (men and women, mean age 61.55 ± 2.37 years, average type 2 diabetes (T2D) length 11.23 ± 2.11 years, mean level of glycated hemoglobin (HbA1C) $9.89 \pm 0.78 \%$, mean BMI 34.55 ± 3.75 kg/m²), which were divided into 3 groups depending on the stage of the DRP.

Methods. The ANOVA and regression analysis were used as statistical analysis.

Results. It has been shown that the factor of age of patients (up to 60 years), the duration of diabetes (more than 10 years), the subcompensation of carbohydrate metabolism, and the peculiarity of hypoglycemic therapy (oral administration) have a modifying effect on the level of IL-8 in blood in patients with MS on the proliferative stage of DRP. A statistically significant negative association ($r = -0.29$, $R^2 = 8.6 \%$, $p = 0.03$) of the level of IL-8 in the blood and the age of the patients and the trend ($r = -0.25$, $R^2 = 6.3 \%$; $p = 0.06$) to the inverse relationship of the duration of T2D and the concentration of IL-8 in the blood of patients with DRP and MS. The conclusion is drawn regarding the association of IL-8 with DRP, especially in patients under 60 years of age.

Keywords: diabetic retinopathy, interleukin-8, metabolic syndrome.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Уровень циркулирующих цитокинов и хемокинов в доклиническую и раннюю клиническую стадии развития сахарного диабета 1А типа / К. П. Зак, С. В. Мельниченко, Е. Н. Третько, Б. Н. Маньковский // *Терапевтический архив*. – 2010. – № 10. – С. 10–15.
2. Зак К. П. Хемокины при сахарном диабете 1-го типа у человека / К. П. Зак, В. В. Попова // *Укр. мед. часопис*. – 2008. – № 6. – С. 69–78.
3. Рівень циркулюючого хемокину – інтерлейкіну-8 у передклінічний і ранній клінічний стадіях цукрового діабету 1-го типу у дітей / В. В. Попова, С. В. Мельниченко, К. П. Зак, Б. Н. Маньковський // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2007. – № 2. – С. 38–41.
4. Сердюк В. Н. Морфометрические и биохимические кластеры метаболического синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии / В. Н. Сердюк, В. А. Ищенко // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2016. – № 7(79). – С. 69–74.
5. Activity of the glycosylating enzyme, core 2 GlcNAc (β 1,6) transferase, is higher in polymorphonuclear leukocytes from diabetic patients compared with age-matched control subjects: relevance to capillary occlusion in diabetic retinopathy / R. Chibber, B. M. Ben-Mahmud, D. Coppini, [et al.] // *Diabetes*. – 2000. – Vol. 49(10). – P. 1724–1730.
6. Protein kinase C β 2-dependent phosphorylation of core 2 GlcNAc-T promotes leukocyte-endothelial cell adhesion: a mechanism underlying capillary occlusion in diabetic retinopathy / R. Chibber, B. M. Ben-Mahmud, G. E. Mann, [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52(6). – P. 1519–1527.
7. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) / [Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285 (19). – P. 2486–2497.
8. Comparison of serum NO, TNF- α , IL-1 β , sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus / S. Doganay, C. Evereklioglu, H. Er, [et al.] // *Eye*. – 2002. – Vol. 16(2). – P. 163–170.
9. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels, [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.
10. Vitreous Chemokines and Shou (Zheng in Chinese) of Chinese-Korean-Japanese medicine in patients with diabetic vitreoretinopathy / S. Hayasaka, X. Y. Zhang, H. S. Cui, [et al.] // *Am. J Chin Med*. – 2006. – Vol. 34(4). – P. 537–543.
11. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn study / M. V. van Hecke, J. M. Dekker, G. Nijpels, [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48(7). – P. 1300–1306.
12. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in type 2 diabetes / M. W. Spijkerman, M. A. Gall, L. Tarnow, [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2007. – Vol. 24(9). – P. 969–976.
13. Chemokines as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984–2002 / C. Herder, J. Baumert, B. Thorand, [et al.] // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49(5). – P. 921–929.
14. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy / C. Hernández, R. M. Segura, A. Fonollosa, [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2005. – Vol. 22(6). – P. 719–722.
15. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38(1). – P. 140–149.

16. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? / A. H. Kaul, J. M. Tarr, E. M. Kohner, R. Chibber // *Current Diabetes Reviews*. – 2010. – Vol. 6(5). – P. 294–303.
17. The relation of markers of inflammation and endothelial dysfunction to the prevalence and progression of diabetic retinopathy: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy / E. K. Klein, M. D. Knudtson, M. Y. Tsai, R. Klein // *Archives of Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 127(9). – P. 1175–1182.
18. Luty G. A. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid / G. A. Luty, J. Cao, D. S. McLeod // *American Journal of Pathology*. – 1997. – Vol. 151(3). – P. 707–714.
19. Schroder S. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy / S. Schroder, W. Palinski, G. W. Chmid-Schonbein // *American Journal of Pathology*. – 1991. – Vol. 139(1). – P. 81–100.

REFERENCES

1. Zak KP, Mel'nichenko SV, Tronko EN. [The level of circulating cytokines and chemokines in the preclinical and early clinical stage of the development of type 1A diabetes mellitus]. *Terapevticheskij arhiv*. 2010;10:10–15. (in Russian).
2. Zak KP, Popova VV. [Chemokines with type 1 diabetes mellitus in humans]. *Ukr Med Chasopys*. 2008;6:69–78. (in Russian).
3. Popova VV, Melnichenko SV, Zak KP, Mankovskij BN. [The level of circulating chemokine – interleukin-8 in the pre-clinical and early clinical stages of type 1 diabetes in children]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokryna khirurgiia*. 2007;2:38–41. (in Ukrainian).
4. Serdyuk VN, Ishhenko VA. [Morphometrial and biochemical clusters of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus at different stages of diabetic retinopathy]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2016;7(79):69–74. (in Russian).
5. Chibber R, Ben-Mahmud BM, Coppini D, Christ E, Kohner EM. Activity of the glycosylating enzyme, core 2 GlcNAc (β 1,6) transferase, is higher in polymorphonuclear leukocytes from diabetic patients compared with age-matched control subjects: relevance to capillary occlusion in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2000;49(10):1724–30.
6. Chibber R, Ben-Mahmud BM, Mann GE, Zhang JJ, Kohner EM. Protein kinase C β 2-dependent phosphorylation of core 2 GlcNAc-T promotes leukocyte-endothelial cell adhesion: a mechanism underlying capillary occlusion in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2003;52(6):1519–27.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.
8. Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Sevinç A, Mehmet N, Savli H. Comparison of serum NO, TNF- α , IL-1 β , sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye*. 2002;16(2):163–70.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–52.
10. Hayasaka S, Zhang XY, Cui HS, Yanagisawa S, Chi ZL, Hayasaka Y, Shimada Y. Vitreous Chemokines and Shou (Zheng in Chinese) of Chinese-Korean-Japanese medicine in patients with diabetic vitreoretinopathy. *Am. J Chin Med*. 2006;34(4):537–43.
11. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Moll AC, Heine RJ, Bouter LM, Polak BC, Stehouwer CD. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetologia*. 2005;48(7):1300–6.

-
12. Spijkerman MW, Gall MA, Tarnow L, Twisk JW, Lauritzen E, Lund-Andersen H, Emeis J, Parving HH, Stehouwer CD. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2007;24(9):969–76.
 13. Herder C, Baumert J, Thorand B, Koenig W, de Jager W, Meisinger C, Illig T, Martin S, Kolb H. Chemokines as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984–2002. *Diabetologia*. 2006;49(5):921–29.
 14. Hernández C, Segura RM, Fonollosa A, Carrasco E, Francisco G, Simó R. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetic Medicine*. 2005;22(6):719–722.
 15. Inzucchi S, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1):140–9.
 16. Kaul AH, Tarr JM, Kohner EM, Chibber R. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? *Current Diabetes Reviews*. 2010;6(5):294–303.
 17. Klein EK, Knudtson MD, Tsai MY, Klein R. The relation of markers of inflammation and endothelial dysfunction to the prevalence and progression of diabetic retinopathy: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(9):1175–82.
 18. Luttj GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *American Journal of Pathology*. 1997;151(3):707–14.
 19. Schroder S, Palinski W, Chmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *American Journal of Pathology*. 1991;139(1):81–100.

Стаття надійшла в редакцію 20.11.2017 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 15.12.2017 р.