

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Коробов Костянтин Володимирович

УДК: 617.735:616.379-008.64-07:577(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ КІНЦЕВИХ ПРОДУКТІВ
ГЛІКУВАННЯ У РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ
НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ
ДІАБЕТИ 2 ТИПУ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеню доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



_____ К. В. Коробов
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Риков Сергій Олександрович, член-кореспондент
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Коробов К. В. Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», 22 – «Охорона здоров'я». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2023.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – оптимізації діагностики, розвитку та прогресуванню початкових стадій діабетичної непроліферативної ретинопатії (НПДР) при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2) на підставі комплексного вивчення діагностичної значимості кінцевих продуктів глікування.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає цукровий діабет (ЦД) як неінфекційну епідемію ХХ-ХХІ століть, із кількістю хворих у 2018 році – понад 422 млн. людей. Згідно даних Міжнародної федерації діабету, прогнозована захворюваність на ЦД в 2045 році складатиме 629 млн. людей. Відсоткова частка ЦД 2-го типу (ЦД2) стала й досягає 90%.

Одним з ранніх та найбільш розповсюджених мікросудинних ускладнень ЦД2 є мікроангіопатія сітківки, що на фоні прогресуючого пошкодження нервово-судинної системи ока є ключовим фактором в розвитку діабетичної ретинопатії (ДР), яка проявляється вже через 4-5 років після початку ЦД2. Характер та швидкість розвитку судинних змін сітківки залежить від утворення досконалих кінцевих продуктів глікування (Advanced Glycated End Products – AGE), що відбувається завдяки неферментативному глікуванню вільних аміногруп і моносахаридів або альдоз в реакції Майяра в умовах ЦД2 шляхом стадійного перетворення проміжних продуктів. Дія AGE на ендотелій судин опосередкована

ендотеліальним моноцитарним хемоаттрактантним протейіном-II (EMAP-II), який є прозапальним цитокіном і хемоаттрактантом для моноцитів і гранулоцитів з потужними антиангіогенними властивостями.

Таким чином, активне утворення AGE при ЦД2 погіршує мікроциркуляцію та функцію ендотелію в структурах ока. Стан хронічної гіперглікемії та оксидативного стресу створює умови для взаємодії AGE зі специфічними рецепторами – RAGE, що запускає комплексний патологічний механізм пошкодження сітківки та розвитку НПДР. Вивчення ролі кінцевих продуктів глікування дозволить встановити їх патогенетичну значимість, що обґрунтує можливість ранньої діагностики та прогнозування розвитку НПДР.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідних робіт «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.), «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держреєстрації 0120U105324, 2020-2025 рр.), в яких дисертант був співвиконавцем.

Мета дослідження полягала у встановленні діагностичної значимості кінцевих продуктів глікування у розвитку і прогресуванні початкових стадій непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості розвитку та прогресування НПДР при ЦД2 та характеристику і частоту початкових стадій НПДР та їх динаміку протягом 1 року спостереження, зв'язок з тривалістю діабету та

показниками вуглеводного обміну.

2. Встановити особливості прогресування НПДР на парних очах у залежності від вираженості початкових діабетичних змін сітківки.

3. Встановити вміст у крові маркерів глікування (AGE-CML та sRAGE) та їх динаміку протягом 1 року спостереження у залежності від початкового стану сітківки та прогресії діабетичних змін.

4. Встановити вміст у крові ЕМАР-II та його динаміку протягом 1 року спостереження у залежності від початкового стану сітківки та прогресії діабетичних змін.

5. Встановити вплив маркерів глікування та ЕМАР-II на прогресію НПДР протягом 1 року та їх межові концентрації у крові, що визначають прогресію захворювання.

6. Розробити регресійну модель прогнозу прогресії НПДР протягом 1 року спостереження на підставі вивчених факторів.

Об'єкт дослідження: діабетична ретинопатія (МКХ-10:Н36.0; E10-E14+ з загальним четвертим знаком .3).

Предмет дослідження: діагностична значимість кінцевих продуктів глікування, ланки патогенезу, фактори ризику та прогнозування розвитку та прогресування НПДР при ЦД2.

Методи дослідження: загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, периметрія Humphrey, рефрактометрія, тонометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія у т.ч. у режимі Angio, фотографування очного дна на фундус-камері, флюоресцентна ангіографія); дослідження вмісту у крові пацієнтів з ЦД2 глюкози та глікованого гемоглобіну біохімічним методом та маркерів глікування (AGE-CML і sRAGE) і ЕМАР-II методом імуноферментного аналізу; статистичні та математичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені наукові дані про розповсюдженість НПДР у хворих на ЦД2: у пацієнтів з тривалістю

діабету $4,2 \pm 2,23$ роки ДР не було на обох очах (72,5% пацієнтів), у решти (27,5%), які мали тривалість ЦД2 $7,16 \pm 1,11$ років, на одному з очей були початкові судинні зміни. В останніх випадках порушення вуглеводного обміну були більш вираженими.

Встановлено, що через 1 рік спостереження ДР прогресувала не однаково: за відсутності діабетичних змін на обох очах прогресія була відмічена у 50,0% пацієнтів, тоді як за їх наявності – у 92,0%. Пацієнти з прогресією мали більший стаж діабету ($6,27 \pm 1,85$ років проти $3,00 \pm 1,64$ років у пацієнтів без прогресії; $p < 0,001$) та гірші показники вуглеводного обміну.

Розширено наукові дані щодо особливостей прогресування ДР. Найбільша прогресія ДР протягом 1 року (88,0%) була на очах без початкових змін, які були парними до очей з судинними змінами очного дна. Цей показник майже у двічі перевищував показник на парних очах без ДР (41,7%; $p < 0,001$). Прогресування початкової НПДР було у чотири рази частіше, ніж на очах, які початкових змін не мали (60,0% проти 15,2%, відповідно; $p < 0,001$) та мали найбільший бал за шкалою EDTRS (43 і 47). Крім того, вони мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік спостереження ($p < 0,001$).

Доповнені наукові дані щодо вмісту AGE-CML при ДР та ЦД2. Він був суттєво збільшеним у порівнянні з групою контролю, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки (вміст AGE-CML був у 1,3 рази більшим, ніж у пацієнтів без таких змін; $p = 0,015$). Вміст sRAGE при ДР та ЦД2 був багаторазово зменшеним, що також впливало на наявність діабетичних змін сітківки – він був у 2,2 рази нижчим ($p < 0,001$).

Встановлено, що вміст AGE-CML був суттєво більшим (у 1,5 рази; $p < 0,001$) за наявності прогресії ДР протягом 1 року спостереження, ніж без неї; вміст sRAGE за наявності прогресії був у 1,6 рази ($p < 0,001$) нижчим.

Розширені наукові дані щодо вмісту ЕМАР-II при ДР та ЦД2, який

був багаторазово збільшеним у порівнянні з групою контролю, що залежало від наявності діабетичних судинних змін сітківки: у пацієнтів без змін сітківки – у 3,7 рази, а у пацієнтів з початковими судинними змінами – у 5,2 рази ($p < 0,001$).

Встановлено, що вміст ЕМАР-II був пов'язаний з прогресією діабетичних змін сітківки через 1 рік – за їх наявністю він був у 1,5 рази більшим, ніж без таких ($p < 0,001$). Стратифікація за стадією ДР через 1 рік показала залежність від вмісту ЕМАР-II: при наявності поодиноких судинних змін та початкової НПДР він був збільшений у 3-4 рази, тоді як при помірній НПДР – у 5,9 рази ($p < 0,001$ для всіх порівнянь).

На підставі проведеного регресійного аналізу доведений прямий вплив на ймовірність прогресії ДР вмісту в крові AGE-CML і ЕМАР-II, а також тривалості ЦД2 і зворотний – вмісту в крові sRAGE. Розрахована регресійна модель прогнозу прогресії ДР при ЦД2 протягом 1 року спостереження із загальною точністю 92,3%.

Практична значимість отриманих результатів. В практичній діяльності лікарям-офтальмологам необхідно враховувати, що первинні ознаки ДР у вигляді поодиноких судинних змін можуть з'являтися через $7,16 \pm 1,11$ років від початку ЦД2. За їх наявністю у 92,0% пацієнтів слід очікувати прогресію НПДР протягом 1 року спостереження. Найбільший рівень прогресії ДР (88,0%) слід очікувати на очах, які не маючи початкових змін, є парними до очей з судинними змінами. Зміни сітківки на цих очах прогресували до НПДР у чотири рази частіше, ніж очі, які початкових змін не мали (60,0% проти 15,2%; $p < 0,001$) та мали найбільший бал шкали EDTRS (43 і 47). Крім того, такі очі, як правило, мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік спостереження.

Для впровадження в практику рекомендовані нові критерії прогресії ДР, які засновані на визначенні вмісту у крові вивчених маркерів: прогресія ДР протягом 1 року можлива при вмісті у крові AGE-

CML і ЕМАР-II більше 616,92 нг/мл і 3,74 нг/мл, відповідно, та sRAGE – менш, ніж 0,53 нг/мл (точність 70,3-80,2%) при тривалості ЦД2 понад 4,1 року.

Створена і впроваджена в практику оригінальна регресійна модель прогресії ДР із загальною точністю 92,3%, що включає тривалість ЦД2 і вміст у крові AGE-CML.

Публікації. Основні результати дисертації викладені в 10 наукових публікаціях. З них 5 робіт – статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», в тому числі 1 стаття – у науковому періодичному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 1 стаття – в закордонному періодичному виданні; 4 роботи – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, в тому числі іноземних.

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2 типу, кінцеві продукти глікування (AGE), карбоксиметил-лізин (AGE-CML), рецептор AGE (RAGE), ендотеліальний моноцитаактивуєчий поліпептид-II (ЕМАР-II), діагностика.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Rykov SO, Korobov KV, Mogilevskyy SYu, Ziablitsev DS. Progression of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the connection with the blood endothelial monocyte-activating polypeptide-II level. Медичні науки України. 2020; 16 (4):15-21.

2. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Прогресування початкової діабетичної ретинопатії: зв'язок зі станом вуглеводного обміну. Архів офтальмології України. 2020; 8 (3):8-14.

3. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7.

4. Коробов КВ. Прогресування початкових стадій діабетичної непроліферативної ретинопатії та маркери глікування при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022; 10 (1):17-24.

5. Рыков СА, Коробов КВ, Могилевский СЮ, Варивончик ДВ. Прогнозирование развития начальной стадии непролиферативной диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа. Офтальмология. Восточная Европа. 2022; 12 (1):24-37.

6. Korobov K. Association of glycation markers with the progression of the initial stages of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Journal of education, health and sport. 2021; 3:97-112.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Особливості ураження парних очей при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 87-9.

8. Коробов КВ, Риков СО, Могілевський СЮ. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36.

9. Коробов КВ. Утворення досконалих кінцевих продуктів глікування при непроліферативній діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 112-4.

10. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Вміст у крові

ендотеліального моноцитаактивуючого поліпептиду-II при непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 124-5.

ANNOTATION

Korobov K. V. Diagnostic significance of glycation end products in the development of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – “Health” in the specialty 222 - “Medicine” (scientific specialty “Ophthalmology”). - Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - "Medicine", 22 - "Health Care". - National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyk of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

The dissertation is dedicated to solving the current task of modern ophthalmology - optimization of diagnosis, development and progression of the initial stages of diabetic non-proliferative retinopathy (NPR) in type 2 diabetes (T2DM) based on a comprehensive study of the diagnostic significance of glycation end products.

Justification for choosing a research topic. The World Health Organization considers diabetes mellitus (DM) as a non-infectious epidemic of the XX-XXI centuries, with the number of patients in 2018 exceeding 422 million people. According to data from the International Diabetes Federation, the projected incidence of diabetes in 2045 will be 629 million people. The percentage of type 2 diabetes (T2DM) has reached 90%.

One of the early and most widespread microvascular complications of T2DM is microangiopathy of the retina, which against the background of progressive damage to the neurovascular system of the eye is a key factor in the development of diabetic retinopathy (DR), which manifests itself 4-5 years after the onset of T2DM. The nature and speed of the development of retinal vascular changes depends on the formation of advanced glycated end products (AGE), which occurs due to the non-enzymatic glycation of free amino groups and monosaccharides or aldoses in the Maillard reaction under conditions of T2DM through the stepwise transformation of intermediate products. The action of AGEs on vascular endothelium is mediated by endothelial monocyte chemoattractant protein-II (EMAP-II), which is a pro-inflammatory cytokine and chemoattractant for monocytes and granulocytes with potent antiangiogenic properties.

Thus, the active formation of AGEs in T2DM impairs microcirculation and endothelial function in eye structures. The state of chronic hyperglycemia and oxidative stress creates conditions for the interaction of AGEs with specific receptors - RAGE, which triggers a complex pathological mechanism of retinal damage and the development of NPDR. Studying the role of end products of glycation will allow to establish their pathogenetic significance, which justifies the possibility of early diagnosis and prediction of the development of NPDR.

Connection of work with scientific programs, plans, topics. The dissertation work was carried out at the Department of Ophthalmology of the P. L. Shupyk National Academy of Postgraduate Education and is a fragment of the research works "Clinical and experimental substantiation of diagnosis, treatment and prevention of refractive, dystrophic, traumatic and inflammatory diseases of the organ of vision" (state registration number 0116U002821, 2016-2020), "Development of new methods of diagnosis, treatment and prevention of refractive, inflammatory, dystrophic and traumatic diseases of the organ of vision and their clinical and experimental justification" (state registration

number 0120U105324, 2020-2025), in which the doctoral student was a co-executor.

The purpose of the study was to establish the diagnostic significance of glycation end products in the development and progression of the initial stages of nonproliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes.

Tasks of the research:

1. To establish the features of the development and progression of NPDR with T2DM and establish the characteristics and frequency of the initial stages of NPDR and their dynamics during 1 year of observation, the relationship with the duration of diabetes and carbohydrate metabolism indicators.

3. To determine the specifics of the progression of NPDR in paired eyes, depending on the severity of the initial diabetic changes in the retina.

4. To determine the content of glycation markers (AGE-CML and sRAGE) in the blood and their dynamics during 1 year of observation, depending on the initial condition of the retina and the progression of diabetic changes.

5. To determine the content of EMAP-II in the blood and its dynamics during 1 year of observation depending on the initial condition of the retina and the progression of diabetic changes.

6. To establish the influence of glycation markers and EMAP-II on the progression of NPDR within 1 year and their borderline concentrations in the blood that determine disease progression.

7. To develop a regression model for the prognosis of the progression of NPDR within 1 year of observation based on the studied factors.

The object of the study: diabetic retinopathy (ICK-10:H36.0; E10-E14+ with a common fourth sign .3).

The subject of the study: the diagnostic significance of glycation end products, links of pathogenesis, risk factors and prediction of the development and progression of NSAIDs in T2DM.

Research methods: general clinical, ophthalmological (visometry, Humphrey perimetry, refractometry, tonometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, including in Angio mode, fundus camera photography, fluorescent angiography); study of the content of glucose and glycated hemoglobin in the blood of patients with T2DM by biochemical method and markers of glycation (AGE-CML and sRAGE) and EMAP-II by immunoenzymatic analysis; statistical and mathematical research methods.

Scientific novelty of the obtained results. Supplemented scientific data on the prevalence of NPDR in patients with T2DM: patients with a duration of diabetes of 4.2 ± 2.23 years did not have DR in both eyes (72.5% of patients), the rest (27.5%) who had duration T2DM 7.16 ± 1.11 years old, one of the eyes had initial vascular changes. In recent cases, violations of carbohydrate metabolism were more pronounced.

It was established that after 1 year of follow-up, DR did not progress equally: in the absence of diabetic changes in both eyes, progression was noted in 50.0% of patients, while in their presence - in 92.0%. Patients with progression had a longer history of diabetes (6.27 ± 1.85 years vs. 3.00 ± 1.64 years in patients without progression; $p < 0.001$) and worse indicators of carbohydrate metabolism.

Scientific data on the peculiarities of the progression of DR have been expanded. The greatest progression of DR at 1 year (88.0%) was in eyes without initial changes that were paired with eyes with vascular fundus changes. This rate was almost twice as high as the rate in paired eyes without DR (41.7%; $p < 0.001$). Progression of initial NPDR was four times more common in eyes with no initial change (60.0% vs. 15.2%, respectively; $p < 0.001$) and had the highest EDTRS score (43 vs. 47). In addition, they had significantly lower visual acuity both before and after 1 year of follow-up ($p < 0.001$).

Supplemented scientific data on the content of AGE-CML in DR and T2DM. It was significantly increased compared to the control group, which was more pronounced in the presence of initial retinal changes (AGE-CML content was 1.3 times greater than in patients without such changes; $p=0.015$). The content of sRAGE in DR and T2DM was several times reduced, which also affected the presence of diabetic retinal changes - it was 2.2 times lower ($p<0.001$).

It was established that the content of AGE-CML was significantly higher (1.5 times; $p<0.001$) in the presence of DR progression during 1 year of observation than without it; sRAGE content in the presence of progression was 1.6 times ($p<0.001$) lower.

Extended scientific data on the content of EMAP-II in DR and T2DM, which was increased many times compared to the control group, depending on the presence of diabetic retinal vascular changes: in patients without retinal changes - 3.7 times, and in patients with initial vascular changes - in 5.2 times ($p<0.001$).

It was established that the content of EMAP-II was associated with the progression of diabetic retinal changes after 1 year - with their presence, it was 1.5 times greater than without them ($p<0.001$). Stratification according to the stage of DR after 1 year showed a dependence on EMAP-II content: in the presence of single vascular changes and initial NPDR, it was increased 3-4 times, while in moderate NPDR it was increased 5.9 times ($p<0.001$ for all comparisons).

Based on the regression analysis, the direct influence of the blood content of AGE-CML and EMAP-II, as well as the duration of T2DM and the inverse effect of the blood content of sRAGE on the probability of progression of DR was proven. The calculated regression model for the prediction of the progression of DR in T2DM during 1 year of observation with an overall accuracy of 92.3%.

Practical significance of the obtained results. In practice, ophthalmologists need to take into account that the primary signs of DR in the form of isolated vascular changes can appear 7.16 ± 1.11 years after the onset of type 2 diabetes. Due to their presence in 92.0% of patients, the progression of NPDR should be expected within 1 year of observation. The highest rate of DR progression (88.0%) should be expected in eyes that, without initial changes, are matched to eyes with vascular changes. Retinal changes in these eyes progressed to NPDR four times more often than eyes with no initial changes (60.0% vs. 15.2%; $p < 0.001$) and had the highest EDTRS score (43 and 47). In addition, such eyes tended to have significantly lower visual acuity both before and after 1 year of follow-up.

For implementation in practice, new criteria for the progression of DR are recommended, which are based on determining the content of the studied markers in the blood: the progression of DR within 1 year is possible when the blood content of AGE-CML and EMAP-II is more than 616.92 ng/ml and 3.74 ng/ml, respectively, and sRAGE - less than 0.53 ng/ml (accuracy 70.3-80.2%) with duration of T2DM over 4.1 years.

An original regression model of the progression of DR with an overall accuracy of 92.3%, including the duration of T2DM and the content of AGE-CML in the blood, was created and put into practice.

Publications. The main results of the dissertation are presented in 10 scientific publications. Of these, 5 works are articles in journals in accordance with the "List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertation works for obtaining the scientific degrees of Doctor of Science, Candidate of Science and Doctor of Philosophy can be published", including 1 article - in a scientific periodical, which is indexed in the Scopus, 1 article - in a in a foreign periodical; 4 papers – theses in the materials of scientific and practical conferences, congresses, symposia, including foreign ones.

Key words: non-proliferative diabetic retinopathy, type 2 diabetes, advanced glycation end products (AGE), carboxymethyl-lysine (AGE-CML), AGE receptor (RAGE), endothelial monocyte-activating polypeptide-II (EMAP-II), diagnosis.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ КІНЦЕВИХ ПРОДУКТІВ ГЛІКУВАННЯ У РОЗВИТКУ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2-го ТИПУ (огляд літератури).....	29
1.1 Цукровий діабет та діабетична ретинопатія як соціальна та медична проблема	29
1.2 Фактори ризику діабетичної ретинопатії	31
1.3 Класифікація діабетичної ретинопатії	34
1.4 Патологічні механізми непроліферативної діабетичної ретинопатії	37
1.5 Досконалі кінцеві продукти глікування як основна ланка розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії ..	43
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1 Загальна характеристика хворих, дизайн дослідження	51
2.2 Методи офтальмологічних досліджень пацієнтів	52
2.3 Методи лабораторних досліджень	54
2.4 Методи статистичних досліджень	54
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ	58
3.1 Результати клінічного та офтальмологічного обстеження	58
3.2 Характеристика ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії	65

РОЗДІЛ 4	МАРКЕРИ ГЛІКУВАННЯ НА ПОЧАТКОВИХ СТАДІЯХ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ	79
4.1	Вміст маркерів глікування	79
4.2	Вміст ЕМАР-II	85
РОЗДІЛ 5	ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2-ГО ТИПУ	90
5.1	Результати однофакторного логістичного аналізу	90
5.2	Модель прогнозу ймовірності прогресії діабетичної ретинопатії	97
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	103
ВИСНОВКИ	119
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	123
Додатки	153
	Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність	153
	Додаток № 2. Список публікацій здобувача	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВІ	– вірогідний інтервал;
ВШ	– відношення шансів;
ДР	– діабетична ретинопатія;
ІРМА	– інtrarетинальні мікросудинні аномалії;
МА	– мікроаневризми;
МГ	– мікрогеморагії;
МГЗК	– максимальна гострота зору з корекцією;
НПДР	– непроліферативна діабетична ретинопатія;
ОКТ	– оптична когерентна томографія;
ПДР	– проліферативна діабетична ретинопатія;
ПРЛК	– панретинальна лазерна коагуляція сітківки;
ТД	– тривалість діабету;
ЦД	– цукровий діабет;
ЦД2	– цукровий діабет 2-го типу;
AGE	– досконалі кінцеві продукти глікування (Advanced Glicated End Products);
AGE-CML	– карбоксиметиллізин;
AUC	– площа під даіграмою операційної характеристики (для логістичних регресійних моделей);
EMAP-II	– ендотеліальний моноцитарний хемоаттрактантний протеїн-II;
ETDRS	– шкала тяжкості діабетичної ретинопатії;
F	– критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA);
H	– критерій тесту Крускала-Уолліса (ANOVA by Ranks);
HbA1c	– глікований гемоглобін;
M±SD	– середня та її стандартне відхилення (для статистичних таблиць);

Me	– медіана;
n	– кількість спостережень (у таблицях);
p	– вірогідність відмінностей;
Q1-Q3	– 1-й і 3-й квартилі варіаційного ряду;
R ²	– коефіцієнт детермінації;
RAGE	– рецептори досконалих кінцевих продуктів глікування;
ROC	– діаграма операційної характеристики (для логістичних регресійних моделей);
sRAGE	– розчинний рецептор AGE;
t	– критерій Ст'юдента;
U	– критерій Мана-Уїтні для парного порівняння груп;
VEGF	– фактор росту судинного ендотелію;
Wald	– критерій Wald-статистики;
$\beta \pm SE$	– коефіцієнт регресії і його стандартна похибка;
χ^2	– критерій хі-квадрат Пірсона;
-2*log	– коефіцієнт максимальної правдоподібності (Likelihood).

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає цукровий діабет (ЦД) як неінфекційну епідемію XX-XXI століть [213, 214], із кількістю хворих у 2018 році – понад 422 млн. людей [9, 81, 214]. Згідно даних Міжнародної федерації діабету, прогнозована захворюваність на ЦД в 2045 році складатиме 629 млн. людей [43]. В Україні в 2017 році було зареєстровано 1,27 млн. хворих на ЦД, а у 2019 році – вже 1,5 млн. [49]. Відсоткова частка ЦД 2-го типу (ЦД2) стала й досягає 90% [46].

ЦД2 розглядається як порушення вуглеводного обміну, основою якого є інсулінорезистентність та відносна недостатність інсуліну або порушення його секреції на тлі хронічної гіперглікемії [50]. Саме остання виступає в ролі промотора розвитку судинних ускладнень [25, 135]. Поширеність мікросудинних ускладнень у пацієнтів з ЦД2 досягає 67,2%, макросудинних – 28,6% [102]. Одним з ранніх та найбільш розповсюджених мікросудинних ускладнень ЦД2 є мікроангіопатія сітківки, що на фоні прогресуючого пошкодження нервово-судинної системи ока є ключовим фактором в розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) [2, 26, 84, 162, 180, 204]. ДР проявляється вже через 4-5 років після початку ЦД2 [126, 206].

Базовою шкалою для класифікації ДР є ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), яка включає оцінку уніфікованих клінічних ознак: мікроаневризм (МА), мікрогеморагій (МГ), інтратринальних мікросудинних аномалій (ІРМА), ретинальних венозних аномалій та неперфузію сітківки [5, 88]. Характер та швидкість їх розвитку залежить від утворення досконалих кінцевих продуктів глікування (Advanced Glycated End Products – AGE) [72, 205]. Останнє відбувається завдяки неферментативному глікуванню вільних аміногруп і моносахаридів або

альдоз в реакції Майяра в умовах ЦД2 шляхом стадійного перетворення проміжних продуктів [52, 57].

На ранніх стадіях ЦД2 особливу значимість мають порушення стану нейронів, глії, астроцитів і мікросудин, що прогресивно знижує метаболізм сітківки [62, 140]. Дія AGE ініціює сигнальні каскади, що збільшують експресію NF- κ B, VEGF з активацією міжклітинних молекул адгезії, прозапальних цитокінів, збільшенням активності НАДФ-оксидази. На фоні зниження біодоступності оксиду азоту, модифіковані білки пошкоджують ендотелій судин та сприяють апоптозу перицитів сітківки, що є першочерговим чинником розвитку непроліферативної ДР (НПДР) [95, 128]. AGE виступають в якості тригера в механізмі активації їх мембранних рецепторів (RAGE) [175], які в структурі ока експресуються на мікроглії, перицитах, клітинах Мюллера, пігментному епітелію. Утворення комплексу AGE-RAGE є підґрунтям розвитку хронічного запального процесу [58, 125], знімає заборонний сигнал на ріст ендотеліальних клітин і активацію ангиогенезу, що стає причиною загибелі перицитів [129].

Дія AGE на ендотелій судин опосередкована ендотеліальним моноцитарним хемоаттрактантним протеїном-II (EMAP-II) [99], який є прозапальним цитокіном і хемоаттрактантом для моноцитів і гранулоцитів з потужними антиангіогенними властивостями [202]. Надзвичайно важлива роль EMAP-II для початку та підтримки запальної відповіді – він локально експресується поблизу ділянок ушкодження, маркіруючи його як сигнал «знайди мене» для рекрутування макрофагів і нейтрофілів [29, 201]. Комплексні прозапальні та антиангіогенні властивості EMAP-II дозволяють припустити його можливу роль у виникненні та прогресуванні початкових судинних діабетичних змін при НПДР.

Таким чином, активне утворення AGE при ЦД2 погіршує мікроциркуляцію та функцію ендотелію в структурах ока. Стан хронічної

гіперглікемії та оксидативного стресу створює умови для взаємодії AGE зі специфічними рецепторами – RAGE, що запускає комплексний патологічний механізм пошкодження сітківки та розвитку НПДР. Вивчення ролі кінцевих продуктів глікування дозволить встановити їх патогенетичну значимість, що обґрунтує можливість ранньої діагностики та прогнозування розвитку НПДР.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідних робіт «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.), «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держреєстрації 0120U105324, 2020-2025 рр.), в яких дисертант був співвиконавцем.

Мета дослідження – встановити діагностичну значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку і прогресуванні початкових стадій непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості розвитку та прогресування НПДР при ЦД2 та характеристику і частоту початкових стадій НПДР та їх динаміку протягом 1 року спостереження, зв'язок з тривалістю діабету та показниками вуглеводного обміну.

2. Встановити особливості прогресування НПДР на парних очах у залежності від вираженості початкових діабетичних змін сітківки.

3. Встановити вміст у крові маркерів глікування (AGE-CML та sRAGE) та їх динаміку протягом 1 року спостереження у залежності від

початкового стану сітківки та прогресії діабетичних змін.

4. Встановити вміст у крові ЕМАР-II та його динаміку протягом 1 року спостереження у залежності від початкового стану сітківки та прогресії діабетичних змін.

5. Встановити вплив маркерів глікування та ЕМАР-II на прогресію НПДР протягом 1 року та їх межові концентрації у крові, що визначають прогресію захворювання.

6. Розробити регресійну модель прогнозу прогресії НПДР протягом 1 року спостереження на підставі вивчених факторів.

Об'єкт дослідження: діабетична ретинопатія (МКХ-10:Н36.0; E10-E14+ з загальним четвертим знаком .3).

Предмет дослідження: діагностична значимість кінцевих продуктів глікування, ланки патогенезу, фактори ризику та прогнозування розвитку та прогресування НПДР при ЦД2.

Методи дослідження: загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, периметрія Humphrey, рефрактометрія, тонометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія, у тому числі в режимі Angio, фотографування очного дна на фундус-камері, флюоресцентна ангіографія); дослідження вмісту у крові хворих на НПДР та ЦД2 глюкози та глікованого гемоглобіну біохімічним методом та маркерів глікування (AGE-CML і sRAGE) і ЕМАР-II методом імуноферментного аналізу; статистичні та математичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені наукові дані про розповсюдженість НПДР у хворих на ЦД2: у пацієнтів з тривалістю діабету $4,2 \pm 2,23$ роки ДР не було на обох очах (72,5% пацієнтів), у решти (27,5%), які мали тривалість ЦД2 $7,16 \pm 1,11$ років, на одному з очей були початкові судинні зміни. В останніх випадках порушення вуглеводного обміну були більш вираженими.

Доповнені наукові дані про розповсюдженість НПДР у хворих на ЦД2: у пацієнтів з тривалістю діабету $4,2 \pm 2,23$ роки ДР не було на обох очах (72,5% пацієнтів), у решти (27,5%), які мали тривалість ЦД2 $7,16 \pm 1,11$ років, на одному з очей були початкові судинні зміни. В останніх випадках порушення вуглеводного обміну були більш вираженими.

Розширено наукові дані щодо особливостей прогресування ДР. Найбільша прогресія ДР протягом 1 року (88,0%) була на очах без початкових змін, які були парними до очей з судинними змінами очного дна. Цей показник майже у двічі перевищував показник на парних очах без ДР (41,7%; $p < 0,001$). Прогресування початкової НПДР було у чотири рази частіше, ніж на очах, які початкових змін не мали (60,0% проти 15,2%, відповідно; $p < 0,001$) та мали найбільший бал за шкалою EDTRS (43 і 47). Крім того, вони мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік спостереження ($p < 0,001$).

Доповнені наукові дані щодо вмісту AGE-CML при ДР та ЦД2. Він був суттєво збільшеним у порівнянні з групою контролю, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки (вміст AGE-CML був у 1,3 рази більшим, ніж у пацієнтів без таких змін; $p = 0,015$). Вміст sRAGE при ДР та ЦД2 був багаторазово зменшеним, що також впливало на наявність діабетичних змін сітківки – він був у 2,2 рази нижчим ($p < 0,001$).

Встановлено, що вміст AGE-CML був суттєво більшим (у 1,5 рази; $p < 0,001$) за наявності прогресії ДР протягом 1 року спостереження, ніж без неї; вміст sRAGE за наявності прогресії був у 1,6 рази ($p < 0,001$) нижчим.

Розширені наукові дані щодо вмісту ЕМАР-II при ДР та ЦД2, який був багаторазово збільшеним у порівнянні з групою контролю, що залежало від наявності діабетичних судинних змін сітківки: у пацієнтів без змін сітківки – у 3,7 рази, а у пацієнтів з початковими судинними змінами – у 5,2 рази ($p < 0,001$).

Встановлено, що вміст ЕМАР-II був пов'язаний з прогресією діабетичних змін сітківки через 1 рік – за їх наявністю він був у 1,5 рази більшим, ніж без таких ($p < 0,001$). Стратифікація за стадією ДР через 1 рік показала залежність від вмісту ЕМАР-II: при наявності поодиноких судинних змін та початкової НПДР він був збільшений у 3-4 рази, тоді як при помірній НПДР – у 5,9 рази ($p < 0,001$ для всіх порівнянь).

На підставі проведеного регресійного аналізу доведений прямий вплив на ймовірність прогресії ДР вмісту в крові AGE-CML і ЕМАР-II, а також тривалості ЦД2 і зворотний – вмісту в крові sRAGE. Розрахована регресійна модель прогнозу прогресії ДР при ЦД2 протягом 1 року спостереження із загальною точністю 92,3%.

Практична значимість отриманих результатів. В практичній діяльності лікарям-офтальмологам необхідно враховувати, що первинні ознаки ДР у вигляді поодиноких судинних змін можуть з'являтися через $7,16 \pm 1,11$ років від початку ЦД2. За їх наявністю у 92,0% пацієнтів слід очікувати прогресію НПДР протягом 1 року спостереження. Найбільший рівень прогресії ДР (88,0%) слід очікувати на очах, які не маючи початкових змін, є парними до очей з судинними змінами. Зміни сітківки на цих очах прогресували до НПДР у чотири рази частіше, ніж очі, які початкових змін не мали (60,0% проти 15,2%; $p < 0,001$) та мали найбільший бал шкали EDTRS (43 і 47). Крім того, такі очі, як правило, мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік спостереження.

Для впровадження в практику рекомендовані нові критерії прогресії ДР, які засновані на визначенні вмісту у крові вивчених маркерів: прогресія ДР протягом 1 року можлива при вмісті у крові AGE-CML і ЕМАР-II більше 616,92 нг/мл і 3,74 нг/мл, відповідно, та sRAGE – менш, ніж 0,53 нг/мл (точність 70,3-80,2%) при тривалості ЦД2 понад 4,1 року.

Створена і впроваджена в практику оригінальна регресійна модель прогресії ДР із загальною точністю 92,3%, що включає тривалість ЦД2 і вміст у крові AGE-CML.

Впровадження в практику. Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України.

Впровадження в практичну діяльність отриманих результатів здійснювалося в КЗ «Дніпровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», Харківській клінічній лікарні № 14 ім. проф. Л.Л. Гіршмана, медичному центрі «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів), офтальмологічній клініці ТОВ «Світ Зору» (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить здобувачеві. Мета і завдання дослідження обговорені і остаточно сформульовані разом із науковим керівником чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професором С. О. Риковим.

Дисертант самостійно провів інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Клінічні спостереження за хворими автор провів самостійно на базі комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва та ТОВ «Офтальмологічна клініка «Світ Зору», м. Київ.

Імуноферментні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – д.мед.н., професор Л. В. Натрус) Національного медичного університету імені

О.О. Богомольця МОЗ України.

Статистична обробка результатів клінічних та лабораторних досліджень виконана здобувачем самостійно. Математична модель прогнозування НПДР була розроблена дисертантом при консультативній допомозі доцента кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України к.фіз.-мат.н. В. Г. Гур'янова.

Остаточне обговорення та узагальнення результатів дослідження, формулювання положень наукової новизни, практичної значущості та висновків проведено разом з науковим керівником чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професором С. О. Риковим.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були заслухані на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер'20» (Київ, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології» (Київ, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2021» (Одеса, 2021).

Публікації. Основні результати дисертації викладені в 10 наукових публікаціях. З них 5 робіт – статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», в тому числі 1 стаття – у науковому періодичному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 1 стаття – в закордонному періодичному

виданні; 4 роботи – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, в тому числі іноземних.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 122 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить дві анотації, вступ, 6 розділів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та 2 додатки. Дисертація ілюстрована 25 таблицями та 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ КІНЦЕВИХ ПРОДУКТІВ ГЛІКУВАННЯ У РОЗВИТКУ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2-го ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Цукровий діабет та діабетична ретинопатія як соціальна та медична проблема

Цукровий діабет (ЦД) – група метаболічних захворювань, які характеризуються хронічною гіперглікемією [138, 198, 199]. ВООЗ розглядає ЦД, як неінфекційну епідемію ХХ-ХХІ століть [111, 213, 214]. Загальна кількість пацієнтів, хворих на ЦД, в світі за останні 40 років збільшилася в чотири рази [3, 44, 130, 152]. Так, згідно глобальній доповіді по діабету, в 2018 році 422 млн. людей хворіли на ЦД [9, 81, 214]. Згідно даних Міжнародної федерації діабету, прогнозована захворюваність на ЦД в 2045 році складатиме 629 млн. людей [43].

В 2016 році щорічна смертність від ЦД та його ускладнень досягала 1,6 млн. людей [47, 83]. За прогнозами експертів в галузі охорони здоров'я, до 2030 року смертність від ЦД вийде на сьоме місце та перевищить цей показник за такими захворюваннями, як туберкульоз, малярія та СНІД [9, 49]. Згідно наявній в Україні статистиці захворюваності, в 2017 році було зареєстровано 1,27 млн. хворих на ЦД, а у 2019 році – вже 1,5 млн. [49].

Крім медико-статистичних показників, проблема захворюваності на ЦД займає провідне місце в соціально-економічній сфері. Так в США вартість лікування ЦД та його ускладнень зросла на 41 % за п'ять років: з 174 млрд. у 2007 році до 245 млрд. дол. у 2012 році. При цьому 40 % складала непрямі витрати, пов'язані з тимчасовою втратою працездатності,

зниженням продуктивності праці, головним чином – у зв'язку з порушенням зору [112].

Серед неінфекційних захворювань, ЦД за поширеністю виходить на четверте місце в світі після серцево-судинних, онкологічних і хронічних респіраторних [6] та на перше місце серед ендокринної патології [32].

Ризик розвитку сліпоти у пацієнтів з ЦД в 2,4 рази більше, аніж у людей без діабету [163]. Майже 94 млн. осіб мають ураження очей, що викликане діабетом [120]. В Україні товариство сліпих на 60-85 % сформовано хворими на ЦД [1, 49].

Відомо, що відсоткова частка ЦД 2-го типу (ЦД2) стала й досягає 90% [46]. ЦД2 розглядається як порушення вуглеводного обміну, основою якого є інсулінорезистентність та відносна недостатність інсуліну або порушення його секреції на тлі хронічної гіперглікемії [50]. Саме хронічна гіперглікемія виступає в ролі промотера розвитку мікро- та макросудинних ускладнень, більш ніж у 90% пацієнтів з ЦД2 [25, 135].

Поширеність мікросудинних ускладнень у пацієнтів з ЦД2 досягає 67,2%, макросудинних – 28,6%. Одним з ранніх та найбільш розповсюджених мікросудинних ускладнень ЦД2 є мікроангіопатія сітківки, що на фоні прогресуючого пошкодження нервово-судинної системи ока є ключовим фактором в розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) [2, 26, 84, 162, 180, 204].

На думку В. І. Паньківа (2014), зміни біохімічних і фізіологічних процесів на фоні хронічної гіперглікемії стають причиною порушень клітинного метаболізму в сітківці ока та структурних змін в капілярах сітківки [31]. Це, в свою чергу, призводить до зниження ретинального кровообігу з формуванням універсальної діабетичної мікроангіопатії [91, 149].

Американська діабетична асоціація (ADA), розглядає ДР як загальний термін для всіх порушень сітківки, викликаних ЦД, та основну

причину сліпоти, якої можна запобігти, перш за все у людей працездатного віку. Тому питання її ранньої діагностики набувають великої соціально-економічної значущості [100].

1.2 Фактори ризику діабетичної ретинопатії

Характер та швидкість розвитку ДР перш за все залежить від віку пацієнта, наявності супутніх захворювань, тривалості діабету, харчових та шкідливих звичок, особливо паління. Зменшення в організмі кількості антиоксидантів, таких як глутатіон, таурин, аскорбат здатне провокувати розвиток оксидативного стресу [87].

На ранніх стадіях діабету особливу увагу приділяють порушенню функціонального стану нейронів, глії, астроцитів і мікросудин, що прогресивно знижує метаболізм сітківки [27, 62, 140].

Ступінь ураження судин сітківки обумовлюють генетично-детерміновані фактори [167], такі як дисліпідемія, гіпертонія, порушення високоспецифічного механізму нейроваскулярного зв'язку, які в нормі підтримують трофіку сітківки на достатньому рівні [169].

Порушення зору, викликане ДР, є одним з ранніх мікросудинних ускладнень ЦД2, яке проявляється вже через 4-5 років після початку захворювання [126, 206].

Питома вага гіперглікемії у розвитку ДР складає 25 % [12]. Відомо, що сітківка має найвищу швидкість утилізації кисню та глюкози на одиницю ваги. Це пояснює високу активність гліколітичного та аеробного патологічного шляху метаболізму глюкози [97].

Не менш важливим фактором є артеріальна гіпертензія, частка якої у розвитку ДР досягає 37 % [12]. За даними дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998), ризик прогресування ретинопатії знижувався на 34 % при зниженні систолічного та діастолічного артеріального тиску на 10 та 5 мм рт. ст., відповідно [113].

Окремо, як один із провідних компонентів артеріальної гіпертензії, слід зазначити порушення ренін-ангіотензинової системи. Безпосередньо в сітківці, незалежно від його системного рівня, ангіотензин II впливає на вазоконстрикцію і вазодилатацію судин, глію, процеси ангиогенезу [96].

Гіперліпідемія на фоні зниження поліненасичених жирних кислот, як одна з провідних ланок патогенезу ЦД2, також підвищує ризик розвитку ДР [45, 190]. Так, згідно до результатів двох масштабних світових програм: дослідження FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering Diabetes (2005) та міжнародної програми ACCORD – The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (2010), зокрема ACCORD-EYE (2865 учасників), прогресування ДР у хворих на ЦД2 на фоні гіполіпідемічної терапії фенофібратом та симвастатином знижувалося на 40% ($p=0,006$), а в групі пацієнтів з лише інтенсивним контролем глікемії – тільки на 33% ($p=0,003$) [11].

Окремим фактором ризику вважають вагітність у пацієток з ЦД2, а саме – випадки преекламсії та швидкі темпи зміни рівнів глікемії, як на протязі доби, так і в різні періоди пологів. За станом сітківки у хворих на ЦД спостерігається збільшення проявів ДР в 2,48 рази після пологів, порівняно з невагітними пацієнтками [123, 161].

Не останню роль в прогресуванні ДР відіграє тривалість ЦД, у тому числі – того, що є недіагностованим. Так, в 15-30% випадків, ознаки ДР виявляють вже на момент первинної постановки діагнозу ЦД2. Через 10 років у кожного другого пацієнта, а через 30 років – у 9 із 10 пацієнтів діагностують прояви ДР [17, 32].

У ретроспективному когортному аналізі 2272 пацієнтів з ЦД2 було показано, що 25,8% пацієнтів мали ДР (20,2% непроліферативу і 4,7% – проліферативну) [204]. Поширеність ДР залежала від тривалості захворювання і становила 1,1% при постановці діагнозу, 6,6% – через 0-5 років, 12% – через 5-10 років, 24% – через 10-15 років, 39,9% – через 15-20

років, 52,7% – через 20-25 років, 58,7% – через 25-30 років і 63% після 30 років. У 7,0% випадків погіршення ДР спостерігалось через один рік, а через два роки – у 12,2%. При стажі ЦД2 менше 10 років відповідні показники були менш вираженими: у 4,5% – через рік і у 9,5% – через два роки. При цьому, як правило, судинні зміни прогресували від по retinopathy до непроліферативної ДР. Натомість, у 2,6% стан ока покращився через один рік, а у 2,8% – через два роки. Отже, протягом перших 10 років захворювання більшість пацієнтів мали непроліферативну ДР.

Значуще місце в розвитку ДР має VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – судинний фактор росту ендотелію. Він впливає на ендотелій клітини, активуючи проангіогенну, мітогенну та антиапоптичну дії. Також під його впливом збільшується проникність судин і міграція лімфоцитів [139, 196].

Поліморфні варіанти гена *VEGF (rs2010963)* та гена *AKR1B1 ((A-C)п* - двонуклеотидного поліморфного маркеру на 5'-кінці гена та поліморфного маркеру *rs759853* в промоторі гена), який кодує альдозоредуктазу (фермента, що прискорює перетворення альдегідів та карбонільних сполук) впливають на прогресію ДР [16]. Існують дані про чітку закономірність зниження предкової алелі *G* та збільшення частоти мутантної алелі *A* поліморфізму *rs759853* гена *AKR1B1*, як фактору ризику розвитку ДР [15].

Найважливіше місце серед факторів ризику ДР, особливо на ранніх стадіях, посідає пошкодження перицитів - клітин мезенхімального походження, периваскулярно вбудованих в базальну мембрану [75]. Вони представляють різновид плюрипотентної клітини, що експресує скоротливі білки, регулюючи процеси мікроциркуляції та виступає в ролі сигнальних білків при судинних захворюваннях [222]. Асоціація перицитів, ендотеліальних клітин та астроцитів більш відома, як нервово-судинний блок та складає структурну основу гемато-ретинального бар'єру. Функція

перицитів в структурах ока полягає у підтриманні цілісності ендотелію, активності трансцитозу, регуляції капілярного тонуусу, а також – процесів ангиогенезу [91, 92, 114, 178].

1.3 Класифікація діабетичної ретинопатії

Згідно до клінічних рекомендацій по веденню ЦД2 у дорослих, ДР розглядається як специфічне пізніе нейромікросудинне ускладнення ЦД, яке розвивається, як правило, поступово від змін, пов'язаних з підвищенням проникності і оклюзією ретинальних судин до появи новоутворених судин й фіброгліальної тканини [1, 2, 5, 46].

В МКХ-10 ДР розглядається, як окреме захворювання під шифром Н 36.0. Згідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим із ДР № 356 від 22.02.2009, її класифікують на три стадії: непроліферативну (НПДР), препроліферативну та проліферативну (ПДР) [34].

НПДР включає в себе васкулярну, ексудативну (з або без макулярного набряку), геморагічну або геморагічно-ексудативну фази. Для першої фази характерним є локальне пошкодження мікросудин з капілярною оклюзією та постійним розширенням зони ішемії [34, 216]. Поява щільних та м'яких ексудатів, телеангіектазій або поодиноких геморагій сітківки, набряку макули з утворенням специфічної муфти свідчить про перехід до другої фази НПДР. Для останньої фази характерна поява субретинальних крововиливів, зон ішемії сітківки на фоні підвищеної проникності судинної стінки.

Затвердженою в світі шкалою для класифікації ДР є ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Вона включена до протоколу лікування ДР в Національному інституті зору США [191].

Комітет по зору Американської Академії наук визначає таблицю EDTRS або LogMAR, як логарифмічне відображення мінімального кута дозволу. Вона представлена літерами латинського алфавіту, які абсолютно

рівноцінні за стилем, розміром, жирністю та відстанню, як між структурами одного опто типу, так й між сусідніми опто типами. Зміна відстані чітко регламентується геометричною прогресією з множителем 0,1 в логарифмічній шкалі. Широко використовується для оцінки гостроти зору після проведення панретинальної фотокоагуляції у пацієнтів з ДР [7, 42].

Рівень ДР, згідно до модифікованої шкали балів EDTRS, визначають по кольоровим фотографіям очного дна під час його дослідження на фундус-камері в 7 стандартних полях в системі клінічних ознак AirlineHouse [5]. Оцінювання клінічних ознак Airline House при НПДР включає наступні уніфіковані клінічні ознаки: мікроаневризми (МА) та мікрогеморагії (МГ), інтратретинальні мікросудинні аномалії (IPMA), ретинальні вунозні аномалії та неперфузію сітківки.

Найбільш ранніми проявами НПДР є МА - патологічне місцеве розширення просвіту судин, що при флуоресцентній ангиографії реєструються у вигляді яскравих ділянок. Існує два шляхи подальшого їх розвитку: або регресія дрібних утворень, або фіброз більш стійких з акумуляцією ліпідів в базальній мембрані [216]. Характер та швидкість цього процесу залежить від кількості досконалих кінцевих продуктів глікування (Advanced Glicated End Products – AGE) в організмі, найбільш відомим прикладом яких є глікований гемоглобін [88].

Результатом прогресивного стоншення судинної стінки є її розрив з утворенням МГ різних за формою і розміром. На флуоресцентній ангиограммі вони видніються, як темні плями, оскільки блокують відображення світла від судинної оболонки. Їх розміри варіюють від крапочок до великих плям [209]. Перебіг НПДР визначається як кількістю МА та МГ в 4-5 стандартних полях з 7 можливих при проведенні флуоресцентної ангиографії на фундус-камері, так й ступенем їх вираженості. Саме це співвідношення визначає важкість процесу [131].

Наростання кількості МА та МГ декомпенсує капілярну систему сітківки з формуванням менших за розміром зон ретинальної неперфузії та ішемії [166, 216]. Ці інtrarетинальні ділянки, які представлені звивистими, малодиференційованими дрібними повнокровними капілярами і венулами, об'єднують в одну клінічну ознаку – IPMA [186]. Їх вираженість, в порівнянні зі стандартною фотографією, хоча б у одній зоні також є критерієм при оцінці ступеню важкості НПДР [77].

Оклюзія капілярів сприяє утворенню зон гострого порушення кровообігу внутрішнього шару сітківки, що при офтальмоскопії мають вигляд округлих плям білого кольору без чітких меж. На фоні набряку сітківки ці утворення виглядають, як невеликі м'які ватоподібні ексудати, які за розміром зазвичай не перевищують 1-2 діаметрів диску зорового нерва і класифікуються, як м'які ексудати (ME). В більшості випадків ME локалізуються на середній периферії очного дна та в задньому полюсі ока, в атипових випадках можуть досягати скловидного тіла. Зазвичай ME є анфлюоресцентними, хоча в артеріовенозну та артеріальну фази вони набувають гіпофлюоресцентних властивостей за рахунок екранування хоріоїдального світіння сітківки, що втратила прозорість [21].

Наслідком повної оклюзії ретинальних капілярів є неперфузія сітківки. Як правило, ця зона включає всі морфологічні і клінічні ознаки НПДР, зокрема такі, як IPMA, МА та МГ [4, 109, 170].

За клінічним перебігом НПДР класифікують на: початкову, помірну, помірно важку і важку на основі стандартних фотографії очного дна Airlie House [4]. Окремо, на основі клінічних характеристик ДР, визначення діагнозу й тактики лікування, шкала важкості градується на 90 рівнів, кожен з яких включає набір певних клінічних ознак: від їх повної відсутності до такої їх вираженості, яку неможливо оцінити [78].

1.4 Патологічні механізми непроліферативної діабетичної ретинопатії

Патогенез ДР не втрачає актуальності вже на протязі багатьох десятиліть як у клініці, так і в експерименті, з використанням патоморфологічних препаратів, лабораторних тварин, систем *in vitro* [140].

Гіперглікемія провокує продукцію реактивних видів кисню в мітохондріях з пошкодженням мітохондріальної ДНК [153, 167]. Це стає причиною підвищення окислювальної активацією регенераторних полімераз, які здатні до пригнічення гліколітичного ферменту – гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. Останній регулює обмін проміжних метаболітів глюкози і зменшення його активності, що є головною ланкою в активації побічних шляхів метаболізму глюкози, таких як поліоловий та гексозаміновий [13, 105].

Саме оксидативний стрес є першочерговим патофізіологічним механізмом в розвитку НПДР при стійкій гіперглікемії. Він також провокує розвиток хронічного запалення [86, 134].

Паралельним процесом є порушення гексозамінового шляху, що є причиною підвищеної експресії гена ангіотензиногену. Активність ангіотензину II корелює з активністю протеїнази С у клітинах сітківки, що є предиктором підвищеної активності поліолового шляху метаболізму глюкози з наростанням окислювального стресу [93]. Окремо варто зазначити, що під впливом ангіотензину II зростає проліферація міоцитів [74, 116].

Судинний фактор ініціює процеси дегенерації нервового волокна, що сприяє прогресуванню НПДР, з активацією механізмів ранніх патофізіологічних порушень [56, 183]. Частота зустрічаємості НПДР у пацієнтів з ЦД2 протягом перших 6 місяців захворювання досягає 20 %. Основою для цього слугує коливання глікемії в широкому діапазоні, що порушує мікроциркуляцію, в першу чергу, сітківки [94].

Первинною точкою докладання мікросудинних порушень є ішемія хоріоїдних сплетінь [115, 184]. Це внутрішня капілярна оболонка ока, що розташована безпосередньо на базальній мембрані та забезпечує метаболічні потреби сітківки [127]. Також хоріокапіляри забезпечують киснем і глюкозою фоторецептори [146].

Окремо слід зазначити місце досконалих кінцевих продуктів глікування в розвитку НПДР та дегенерації нервового волокна [98].

Роль оксидативного стресу в розвитку НПДР

Метаболічні порушення при ЦД2 проявляються дисбалансом між утворенням та утилізацією реактивних форм кисню, їх накопиченням в клітині, перекісним окисненням ліпідів й дисагрегацією білків. В результаті цих порушень, дестабілізується електронний трансмембранний потенціал мітохондріальної стінки з підвищенням потенціалу дії і утворенням активних форм кисню [10, 154].

Подальший розвиток оксидативного стресу на фоні хронічної гіперглікемії унеможлиблює нормальну роботу мітохондрій та реалізацію циклу Кребса: утворення аденозинтрифосфату зі збільшенням супероксиддисмутази (СОД) [117, 119, 171].

Опосередковано, через активацію ферменту, який каталізує полі-АДФ рибозилування в циклі Кребса, супероксиддисмутаза пригнічує активність ферменту 3-фосфатдегідрогенази гліцеральдегіду. Останній, маючи ключове значення в реакціях гліколізу та глюконеогенезу, накопичується в тканинах та структурах ока, що підвищує ризик розвитку НПДР [144, 177].

Не останнє місце має білок тиоредоксин, який визначає окисно-відновний потенціал клітини, а його активність зворотно пропорційна глікемії [143]. Біохімічні та метаболічні порушення при оксидативному стресі на фоні гіперглікемії мають складні клітинні взаємозв'язки, особливо у клітинах сітківки [53, 215].

Роль запалення в розвитку НПДР

Найбільш вагомим прозапальним фактором розвитку ДР вважається гіперглікемія, яка у пацієнтів з ЦД2 має хронічний характер [50]. Вона також призводить до активації інших медіаторів запалення: лейкотрієнів, циклооксигенази-2, синтази оксиду азоту [211]. Наявність в крові прозапальних цитокінів, факторів росту та згортання, молекул адгезії і вазоактивних молекул сприяє утворенню інфламмасоми зі збільшенням проникності капілярів [174]. Паралельна зміна характеру кровообігу з проліферацією позаклітинного матриксу призводить до потовщення базальної мембрани [58, 63, 167].

Одночасне зменшення вмісту поліненасичених жирних кислот в організмі, як один із компонентів метаболічних порушень при ЦД2, призводить до активації мітоген-активуючих протеїназ (МАРК). Функція МАРК полягає в передачі, посиленні та інтеграції сигналів, що беруть участь у різних клітинних процесах [85, 155].

МАРК каталізують реакцію взаємодії AGE з їх рецепторами (RAGE). Це призводить до формування стійких комплексів AGE-RAGE, що остаточно змінює метаболізм сітківки. З іншого боку, їх взаємодія опосередкована клітинами судинного ендотелію і ендотеліальним моноцитарним хемоаттрактантним протеїном-II (EMAP-II) [99].

EMAP-II являє собою прозапальний цитокін і хемоаттрактант для моноцитів і гранулоцитів з потужними антиангіогенними властивостями [201, 202]. Його попередник, proEMAP, ідентичний компоненту p43 мультисинтезного комплексу tРНК, бере участь у трансляції білка. ProEMAP/p43 і EMAP-II діють на багатьох рівнях і на багато типів клітин, включаючи ендотеліальні клітини, імунні клітини і фібробласти [29].

EMAP-II має здатність гальмувати первинний та метастатичний зріст пухлин завдяки потужній дії на ендотеліальні клітини (шляхом активації їх апоптозу), знижує експресію основного індуктора ангіогенезу – фактора

росту ендотелію судин (VEGF) [60], гальмує ефекти гіпоксія-індукуємого фактору (HIF-1 α) [193] та посилює дію фактора некрозу пухлин (TNF α) [156]. ЕМАР-II зв'язується з рецептором інтегрину $\alpha 5\beta 1$ на клітинній поверхні, що призведе до його інтерналізації в цитоплазму, де він взаємодіє зі своїм цитоплазматичним партнером PSMA7 – компонентом шляху деградації протеасом. Така взаємодія збільшує деградацію HIF-1 α , навіть за умов гіпоксії, що й гальмує його чисельні проангіогенні ефекти [193].

Надзвичайно важлива роль ЕМАР-II для початку та підтримки запальної відповіді – він локально експресується поблизу ділянок ушкодження, маркіруючи його як сигнал «знайди мене» для рекрутування макрофагів і нейтрофілів [30, 201]. Зміни, опосередковані ЕМАР-II у макрофагах, викликаються головним чином за допомогою сигнального перетворювача і активатора транскрипції 3 (STAT3) та Janus-асоційованої кінази (JAK) [141]. Інгібування JAK1/2 та/або нокдаун STAT3 анулюють набір генів, який активується ЕМАР-II. Активація STAT3, що опосередкована ЕМАР-II, збігається зі зміною експресії про- і протизапальних генів в макрофагах.

Отже, комплексні прозапальні та антиангіогенні властивості ЕМАР-II дозволяють припустити його можливу роль у виникненні та прогресуванні початкових судинних діабетичних змін при НПДР.

Гіпоксія та ішемія сітківки, які викликані звуженням або повною оклюзією капілярів, провокують вивільнення цитокінів з міграцією макрофагів в зону гіпоксії. Цей каскад реакцій призводить до лейкостазу, активації адгезії Т-клітин до ендотелію, що сприяє розвитку запалення сітківки, пошкодженню перицитів та прогресуванню НПДР [68, 160, 181, 207].

Роль протеїнкінази С в розвитку НПДР

Протеїнкіназа С належить до сімейства кіназ, яка включає

щонайменше 12 ізоформ та представлена у всіх тканинах організму [19]. Однією з її функцій є фосфорилування серинових залишків субстратів рецепторів інсуліну, таких як фактори транскрипції, рецептори та ферменти [133]. Прямий вплив її підвищеного рівня при ЦД2 на розвиток НПДР пов'язаний з накопиченням кальцію в клітині [219], а опосередкований - за участі діацилгліцеролу, до складу якого входять дві молекули жирних кислот та одна молекула гліцерину [59, 220]. Останній безпосередньо приймає участь в ендогенній активації протеїнкінази С: за умови тривалої гіперглікемії, рівень діацилгліцеролу в судинних тканинах збільшується [90]. За допомогою транспортерів глюкози (GLUT-1, GLUT-4) та через нейрональні канали TRP він потрапляє в ендотеліальні клітини сітківки. Подальший гліколіз безпосередньо в структурах ока, призводить до накопичення метаболічного проміжного продукту гліцеральдегід-3-фосфату й нового синтезу діацилгліцеролу [142].

Опосередкований механізм полягає в зв'язуванні діацилгліцеролу на плазматичній мембрані клітини. Рівень останнього прямо пропорційно залежить від рівня інсуліну, а в комбінації з ожирінням додатково активує протеїнкіназу С у внутрішньоклітинних сайтах [61].

Реалізується цей процес у м'язовій та жировій тканинах шляхом стимуляції субстрату рецептора інсуліну-1, кількість якого при ЦД2 зменшується. Субстрат рецептора інсуліну-2 в печінці при цьому залишається неушкодженим [24]. Активація протеїнкінази С тільки через цей субстрат може бути причиною порушення ліпогенної дії інсуліну та метаболізму ліпідів при інсулінорезистентності на фоні гіперінсулінемії [46]. Перевантаження цього рецептора призводить до порушення розподілу субстрату в гепатоцитах, зниження якості його фосфорилування та зміни кліренсу інсуліну в печінці. Водночас при ЦД2 спостерігається зниження кількості рецепторів до інсуліну-1 у м'язовій та жировій тканинах [187].

Активація різних ізоформ протеїнкінази С здійснюється складними

ефірами діацилгліцеролу, накопичення яких при ЦД2 збільшується за рахунок порушення метаболізму вуглеводів та ліпідів [14]. Підвищення проникності капілярів, як один із компонентів типового патологічного процесу, призводить до випадіння адвентицію, зміни кровообігу в сітківці та стає предиктором формування НПДР.

З іншої сторони, інгібування ізоформ протеїнкінази С ослаблює опосередковану VEGF та AGE дію на ангиогенез сітківки [196]. В клінічних дослідженнях з інтравітральним введенням анти-VEGF спостерігалася активація всіх ізоформ протеїнкінази С, зростання її мембранної транслокації, наслідком чого було підвищення проникності судин сітківки. Останнє на тлі гіперглікемії призводить до розвитку НПДР[139].

Роль поліолового механізму метаболізму глюкози в розвитку НПДР

Фізіологічно, через перетворення фруктози, як проміжного продукту, метаболізму глюкози, даний механізм використовується для синтезу глікозамінгліканів за допомогою ферменту альдозоредуктази [21]. Для реалізації цього шляху використовується не більше 1% глюкози. В умовах хронічної гіперглікемії для надходження глюкози в клітину додатково активується процес її полегшеної дифузії за градієнтом концентрації, особливо в інсулін-незалежних тканинах, таких як нейрони, кришталик ока, ендотелій [51, 70, 145].

Внутрішньоклітинний рівень глюкози підвищується, активуючи вторинний шлях метаболізму глюкози в цих тканинах. Внутрішньоклітинно проміжне перетворення глюкози в сорбітол відбувається за допомогою ферменту альдозоредуктази за участі відновленого нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН) [124, 145, 149].

Утворення сорбітолу запускає процес клітинного набряку. В подальшому сорбітолдегідрогеназа перетворює сорбітол у фруктозу. Цей

процес також потребує участі кофактора, в ролі якого виступає НАД⁺. Синтезована таким чином фруктоза має більшу здатність до глікування, що обумовлено її фосфорилуванням до фруктозо-3-фосфату і 3-дезоксігліказону, які також відносяться до AGE [107].

Висока концентрація сорбітолу та фруктози знижують активність Na⁺/K⁺-АТФази, вміст міоїнозитулу в нервовому волокні з порушенням аксонального транспорту [43].

Окремо слід зазначити, що активація поліолового механізму метаболізму глюкози сприяє оксидативному стресу, дезадаптації мітохондрій та зупинці клітинного циклу з активацією процесів апоптозу. Механізм виникнення оксидативного стресу в цьому випадку полягає в конкуренції субстрату за кофактор НАДН в реакції відновлення глутатіону[48].

На фоні гіперглікемії спостерігається дисбаланс між відновленою й окисненою формою НАД. В результаті накопичення окисненої форми розвивається псевдогіпоксія, яка посилює розвиток НПДР [192].

Роль гексозамінового шляху метаболізму глюкози в розвитку НПДР

В умовах гіперглікемії надлишок глюкози в крові вступає в реакцію з ферментом глутамінфруктозо-6-фосфатамінотрансферазою. В результаті цієї взаємодії утворюється уридиндифосфат-β-D-N-ацетилглюкозамін, який при поєднанні із залишками серину і треоніну набуває вираженої гліколітичної властивості. Також продуктами цієї реакції є фактор росту пухлин β (TGFβ), фактор росту тромбоцитів, інгібітор активатора плазміногену-1, накопичення яких в крові створює умови для посилення гемокоагуляції [80].

1.5 Досконалі кінцеві продукти глікування як основна ланка розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії

Процес глікування - це стійка взаємодія між вільними аміногрупами

білків, ліпідів, нуклеїнових кислот і відновленими моносахаридами або коротколанцюговими альдегідами – альдозами без участі ферментів. Широко відомими формами альдоз є гліцеральдегід та глікольдегід [69, 101]. Вони присутні, як у позаклітинному матриксі, так й у цитозолі або органелах клітин [82].

Ця реакція, відома також, як неферментативне глікування та розглядається як окремий випадок реакції Майяра – взаємодії амінокислот з редукуючими цукрами. Продуктами цієї реакції є меланоїд і посттрансляційно модифіковані білки та ліпіди, відомі як AGE [69, 72, 101, 205].

Враховуючи повільну швидкість реакції в нормі, продукти глікування повністю виводяться з організму через нирки. В умовах ЦД2 каталізатором реакції Майяра є гіперглікемія [52, 57].

При конденсації електрофільних карбонільних груп відновлювального цукру і вільних аміногруп білків утворюються основи Шифа. Це хімічно нестабільні сполуки, які при взаємодії з глюкозою призводять до утворення стабільних кетоамінів - продуктів Амадори [104, 146, 223].

Взаємодія останніх з білками стає причиною незворотних реакцій з утворенням нових пептидних зв'язків. Ці сполуки приймають участь в процесах окиснення з вивільненням активних форм кисню та полімеризації з синтезом AGE [18, 69, 101, 176].

Паралельне накопичення проміжних продуктів, їх взаємодія з сульфгідрильними та аміногрупами білків призводить до їх денатурації, що є причиною карбонільного стресу. Хімічні продукти останнього вступають в реакцію з функціональними групами лізину та аргініну, результатом чого є утворення стабільних посттрансляційних модифікацій білків, таких як AGE [73, 119, 164].

В умовах наростання карбонільного стресу накопичення вільних

радикалів сприяє розвитку окислювального стресу. Подальша реалізація реакції Майяра з окисленням вільних жирних кислот проходить в печінці. В умовах дефіциту інсуліну, вона зупиняється на етапі біохімічного перетворення ацетил-КоА, а пригнічення циклу Кребса каталізує синтез кетонів тїл [151].

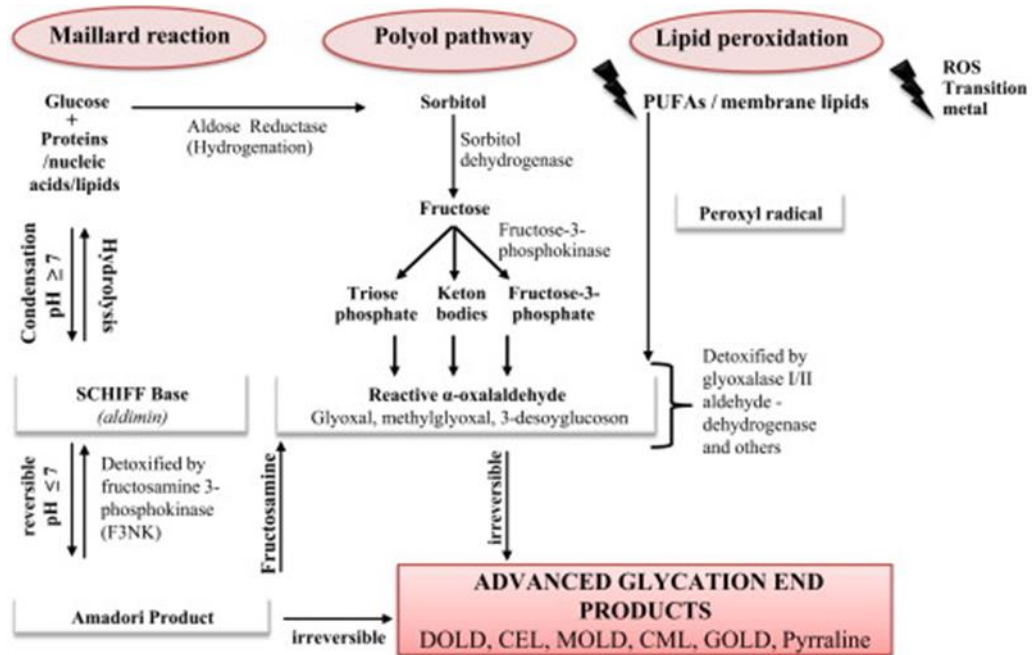


Рис. 1.1. Формування прогресивних кінцевих продуктів гликації *in vivo* (за С. Ott et al., 2014): неферментативна реакція Майяра, поліоловий шлях та перекисне окислення ліпідів. Утворення AGE відбувається через продукцію реакційноздатних карбонільних сполук (гліюксал, метилгліюксал та 3-дезоксиглюкозон). Особливість цієї реакції в умовах стійкої гіперглікемії полягає в незворотності процесу перетворення продуктів Амадори та реактивних α-оксилальдегідів (гліюксаля, α-метилгліюксаля та ін.) в AGE [165]

Існує більше 20 форм AGE, які розподіляють на дві групи: флуоресцентні і нефлуоресцентні. До найбільш важливих представників першої групи відносять карбоксиметил-лізин, карбоксиетил-лізин і

пірралін [69]. Друга група представлена димером метилгліоксал-лізину та пентозидину [157]. Важливим глікуючим кінцевим продуктом є пентозидин, рівень якого в крові відображає загальну картину розподілу AGE в організмі [132]. Крім того, є дані щодо взаємозв'язку пентозидину з розвитком мікроангіопатії [118, 173] та ураження всіх структур ока [200].

Наявність лізину в молекулярній структурі є загальною рисою для всіх AGE. Конденсація аміногрупи лізину з глюкозою призводить до перегрупування продуктів Амадори з їх окисненням. Продуктом реакції є карбоксиметиллізин (AGE-CML) – найбільш розповсюджений AGE *in vivo* [217]. Його рівень в крові слугує специфічним маркером накопичення AGE [195]. Він перехресно реагує з лізиновими залишками, молекулами гліоксаля і метилгліоксаля, що призводить до утворення поперечних зв'язків діалізину та імідазолію [145].

Діалізін представляє транспортер цукрового нуклеотиду в ендоплазматичному ретикулумі. Його точкою докладання є цитоплазматичні домени трансмембранних білків, де він є сигналом для постійного пошуку білків в цитоплазматичному ретикулумі [64]. Імідазолій – хімічно-активна речовина, яка в кислому середовищі перетворюється в імідазол-катіон, який при наявності ацетону набуває хімічних властивостей суперконденсатора, що додатково активує утворення RAGE [136].

Взаємодія багатьох ланок патологічного механізму слугує умовою для наростання окислювального стресу, який має стійкий характер. Крім основних AGE, такі білки, як аргпірімідин, гідроімідазолонглюкозопан та пірралін є менш метаболічно активними, однак також провокують наростання окислювального стресу [172].

Окреме місце займають незшиті з білками AGE, в будові яких гетероциклічний зв'язок з амінокислотами реалізується шляхом заміни на NH-групу. На клітинному рівні дія цих молекул подібна до механізму

біологічного рецептора [57].

Накопичення AGE призводить до дисбалансу між їх споживанням та елімінацією, а похідні їх метаболізму через надмірну реактивність стають причиною утворення пізніх продуктів глікування. Найбільш активним глікуючим агентом є метилгліюксаль, що має ковалентний зв'язок з аміногрупами білків [65, 67, 208]. Його біологічна значущість пояснюється тим, що він одночасно проявляє властивості й альдегіду, й кетону. AGE та їх похідні мають кумулятивний ефект, що крім погіршення ретинального кровообігу та стоншення ендотелію є однією з ланок гліюкозотоксичності [79, 194].

Ступінь кумулятивного ефекту залежить від швидкості утворення та елімінації AGE. Ці механізми представлені біохімічними шляхами відновленого глутатіону і фруктозамінкінази [8].

Перший реалізується через перетворення метилгліюксаля в лактатдегідрогеназу. Фруктозамінкінази дестабілізують продукти Амадори шляхом фосфорилування лізинових залишків [69].

Також відомо, що поперечні зв'язки імідазолія є високореактивними молекулами, які сприяють зшиванню білків та мають місце в розвитку НПДР [107].

Дія AGE на структури клітин ініціює сигнальні каскади, що збільшують експресію NF- κ B, VEGF з активацією міжклітинних молекул адгезії, цитокінів, MAPK, збільшенням активності НАДФ-оксидази. На фоні зниження біодоступності оксиду азоту, модифіковані білки пошкоджують ендотелій судин, сприяють апоптозу перицитів сітківки, що є першочерговим фактором ризику розвитку НПДР [95, 128].

Гліюваний гемоглобін є найбільш розповсюдженим прикладом AGE при ЦД2 [189]. Його утворення пояснюється взаємодією аміногруп β -ланцюгів гемоглобіну і молекул гліюкози з утворенням хімічно нестабільної основи Шиффа. Ця сполука ініціює перегрупування продуктів

Амадорі, як похідних останньої, з вивільненням вуглеводного фрагменту – 1-дезоксиглікозид-1-фруктозамінового залишку [35, 197].

Опосередковано, через іонні зв'язки цей фрагмент вбудовується в нормальну структуру гемоглобіну [168]. Шляхом пасивної дифузії AGE потрапляють у структури ока, що провокує розвиток НПДР [40].

Ефект AGE на білки проявляється в їх ковалентному зшиванні з біохімічною модифікацією, що призведе до порушення структури і функції клітини [99]. Цей процес має вплив на сусідні клітини також, змінюючи структуру функціонування білка, опосередковано активує сигнальний шлях RAGE [221].

AGE зшиті з білком є глікованим компонентом, який виступає в якості тригера в механізмі активації RAGE [175]. Специфічні AGE-зв'язуючі протеїни в міжклітинному матриксі здатні розпізнавати та захоплювати саме модифіковані білки. Також його рівень визначає ступінь ендотеліальної дисфункції [55].

Комплекс AGE-RAGE складається з двох доменів: позаклітинного і трансмембранного. Перший складається з 332 позаклітинних амінокислотних доменів, другий – з одного трансмембранного. До складу високочарядного цитозольного хвоста входить 43 амінокислоти. RAGE – полілігандний трансмембранний білок, який належить до надсімейства рецепторів імуноглобулінів. Його дію можна охарактеризувати наступним чином: трансмембранний домен здійснює адгезію рецептора безпосередньо на мембрані клітини, внутрішньоклітинний домен зв'язується з лігандами RAGE, а цитозольний хвіст забезпечує передачу сигналу [89, 216].

Існують дві циркулюючі розчинні ізоформи: esRAGE - продукти альтернативного сплайсингу, і sRAGE, що генерується протеолізом, пов'язаним з мембраною RAGE (FL-RAGE). Разом esRAGE та sRAGE утворюють sRAGE і функціонують як рецептори приманки, що

запобігають зв'язуванню FL-RAGE/лігандів [185].

Експресія RAGE має широкий спектр: від макрофагів і лімфоцитів до ендотеліальних клітин. В структурі ока RAGE експресуються на мікроглії, перицитах, клітинах Мюллера, пігментному епітелію, що стає підґрунтям розвитку хронічного запального процесу [58, 125].

В умовах підвищеного синтезу факторів росту, прозапальних цитокінів, молекул адгезії, MAPK процес запалення набуває хронічного характеру. Важливе місце в підтримці хронічного запалення має ядерний фактор NF- κ B, активатором якого є RAGE. В умовах підвищеної кількості останніх, ефект NF- κ B має позитивний зворотний зв'язок [182, 188].

Взаємодія AGE з їх рецептором знімає заборонний сигнал на ріст ендотеліальних клітин з активацією VEGF. Аутокринна та паракринна індукція росту ендотелію судин полегшує ангіогенез, який стає причиною загибелі перицитів, що є вирішальним чинником в розвитку судинних змін при НПДР [129].

Патологічна дія AGE в структурах ока реалізується опосередковано через сорбітол [106, 122]. Останній є 6-атомним гідрофільним спиртом, що акумулюючись в цитоплазмі, призводить до розвитку гіперосмолярного стану. Він пошкоджує ендотелій судин дрібного калібру з потовщенням базальної мембрани. В структурі ока спостерігається втрата перицитів і зменшення пігментного епітелію сітківки [150, 158].

Накопичення AGE-RAGE в перицитах опосередковано через вплив на механізми оксидативного стресу індукує кумуляцію активних форм кисню в сітківці [110, 203]. Паралельна активація комплексу фосфотидил-холінова фосфоліпаза C-сфінгомеліназа – фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) призводить до переміщення NF- κ B до ядра, що створює умови для активації проапоптотичних білків [76]. Попередник цієї реакції – керамід в даних умовах грає роль сигнальної молекули апоптозу [212]. Внаслідок ядерної активації NF- κ B стабільна α -субодиниця модулює транскрипцію

генів безпосередньо в ядрі клітини, наслідком чого є апоптоз перицитів [182].

Таким чином, неферментативне глікування вільних аміногруп і моносахаридів або альдоз в реакції Майяра в умовах ЦД2 шляхом стадійного перетворення проміжних продуктів призводить до синтезу AGE. Вони одночасно проявляють властивості альдегіду й кетону, мають високу глікуючу здатність, кумулятивний ефект, погіршуючи мікроциркуляцію та стан ендотелію, зокрема в структурах ока.

Стан хронічної гіперглікемії та оксидативного стресу створюють всі умови для взаємодії AGE зі специфічними рецепторами – RAGE. В судинних тканинах ока, таких, як мікроглія, ендотелій та перицити AGE-RAGE знімає заборонний сигнал на ріст ендотеліальних клітин і стимулює ангиогенез. Опосередковано комплекс AGE-RAGE запускає патологічний механізм, результатом чого є накопичення TNF- α , цераміду, NF- κ B з активацією проапоптотичних білків.

Резюме до розділу 1

Таким чином, на підставі аналізу сучасної літератури з проблеми, що досліджена у дисертації, можна зробити висновки, що ЦД є неінфекційною епідемією XXI сторіччя із прогнозованою кількістю хворих в 2045 році 629 млн. людей. Відсоткова частка ЦД2 стала й досягає 90%. Найбільш частим мікросудинним ускладненням ЦД2 є ДР, яка проявляється через 4-5 років після початку ЦД2. В патогенезі ранніх стадій ДР ключове значення має утворення досконалих кінцевих продуктів глікування (AGE), оскільки суттєво погіршує метаболізм сітківки та запускає запальні процеси. Таким чином, вивчення ролі кінцевих продуктів глікування має важливе значення для визначення механізмів розвитку початкових стадій ДР та обґрунтовує можливість її ранньої діагностики та прогнозу розвитку.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих, дизайн дослідження

Загалом у даному дослідженні було обстежено 91 хворий (182 ока) з ЦД2 віком від 42 до 80 років, в середньому $67,96 \pm 7,67$ років. Серед обстежених було 28 чоловіків (30,8%) і 63 жінки (69,2%). Пацієнти були направлені на первинний прийом до офтальмолога для діагностування ДР та проходили обстеження на базі комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва та ТОВ «Офтальмологічна клініка «Світ Зору», м. Київ.

Дослідження було проспективним, когортним, випадок – контроль.

Клінічні дослідження виконували відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690.

Всі пацієнти, дані яких використовували у дисертаційному дослідженні, давали інформовану згоду.

За класифікацією Американської академії офтальмології (2002) [5] у всіх хворих на момент першого обстеження ДР виявлено не було: у більшості хворих (72,5%) рівень ДР за підсумковою шкалою ETDRS склав 10 на обох очах. У решти хворих (27,5%) на одному оці рівень ETDRS був 10, а на іншому оці були відмічені одиничні зміни калібру судин, розширення та звивистість вен (IPMA) або мікрогеморагії, що відповідало

рівню ETDRS 14/15 (діабетичні судинні аномалії).

Окремо було проведено аналіз по очам, для чого всі випадки (182 ока) були розподілені на три групи. У 1-у увійшли парні очі без будь-яких ознак ДР (n=132), у 2-у – очі без ДР (n=25), парні до очей з наявністю судинних змін. Останні увійшли до 3-ї групи (n=25). Відповідно, у 1-у групу спостереження увійшло 132 парних ока з рівнем ETDRS 10; у 2-у групу увійшло 25 очей з рівнем ETDRS 10 і у 3-ю – 25 парних до них очей з рівнями ETDRS 14, 15.

Повторно пацієнтів обстежували через 1 рік. Під прогресією ДР ми розуміли зміну картини очного дна у бік погіршення з розвитком поодиноких судинних аномалій (рівень ETDRS 14, 15) там де їх не було, або розвиток початкової (рівень ETDRS 20) чи помірної (рівень ETDRS 35, 43, 47) діабетичної непроліферативної ретинопатії (НПДР).

До контрольної групи було залучено 25 осіб у віці від 45 до 79 років, в середньому $65,12 \pm 9,02$ років, серед яких було 10 чоловіків і 15 жінок. Пацієнти контрольної групи не мали ЦД та проходили планове лікування з приводу катаракти.

2.2 Методи офтальмологічних досліджень пацієнтів

Всім пацієнтам на початку дослідження та через 1 рік були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження відповідно до протоколу ETDRS.

1. Візометрія. Максимально кориговану гостроту зору досліджували без корекції та з максимальною корекцією із застосуванням автоматизованого робочого місця (Haag-Streit, Swiss), комп'ютеризованого фороптера (Refractor RT-5100, Nidek, Japan), проектора оптичних знаків (CP-770, Nidek, Japan).

2. Рефрактометрія. Дослідження об'єктивної рефракції виконували за допомогою авторефкератометра (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan).

3. Дослідження внутрішньоочного тиску. Вимірювання ВОТ здійснювали із застосуванням безконтактного пневмотонометра (NT-530, Nidek, Japan). При необхідності для точного визначення ВОТ використовували тонометрію за Маклаковим. Рівень ВОТ оцінювали з поправкою на товщину рогівки, яку встановлювали методом пахіметрії.

4. Дослідження поля зору. Статичну периметрію виконували на приладі Humphrey Field Analyzer model 540i фірми Carl Zeiss Meditec.

5. Гоніоскопія. Дослідження структур кута передньої камери ока виконували за допомогою контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk USA).

6. Біомікроскопія. Дослідження структур ока та оптичних середовищ виконували на щілинній лампі (SL 120, SL 130 Zeiss).

7. Офтальмоскопія. Виконували за допомогою лінз Volk Double aspheric або Ocular Small Pupil. Також виконували контакту офтальмоскопію за допомогою лінзи Гольдмана, відповідно до протоколу ETDRS.

8. Оптико-когерентна томографія (ОКТ). Виконували спектральнодоменну оптичну когерентну томографію на приладі Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster); також використовували ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm). Дослідження очного дна проводили на фундус-камері, при необхідності – з фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie House [5]. На фотографіях вивчали такі уніфіковані клінічні ознаки ДР: мікроаневризми (МА) та мікрогеморагії (МГ), інтратетинальні мікросудинні аномалії (ІРМА), ретинальні венозні аномалії та неперфузію сітківки.

2.3 Методи лабораторних досліджень

У крові при первинному обстеженні визначали вміст глюкози натще (глюкозооксидантний метод) і глікованого гемоглобіну (HbA1c; метод колонкової хроматографії з використанням автоматичного аналізатора «D 10™» (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Вміст маркерів глікування визначали імуноферментним методом із застосуванням наборів реактивів R&D System (США) у плазмі крові. Забір крові здійснювали з ліктьової вени натще у кількості 3 мл однократно на момент первинного обстеження. Вміст маркерів глікування (AGE-CML та sRAGE) у плазмі крові виражали у нг/мл.

Вміст ЕМАР-II визначали імуноферментним методом із застосуванням наборів реактивів BioSource (США) у плазмі крові. Забір крові здійснювали з ліктьової вени натще у кількості 3 мл однократно на момент первинного обстеження. Вміст ЕМАР-II у плазмі крові виражали у нг/мл.

2.4 Методи статистичних досліджень

Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Розраховували середню (M) та її стандартне відхилення (SD). Для якісних характеристик використовували частоту (%) та її стандартну похибку (SE, %). У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Для визначення критичних значень показників, для яких встановлено вірогідний вплив на прогресування ДР, але відсутні межові характеристики, а саме: маркерів глікування (AGE-CML і sRAGE); ендотеліального фактору ЕМАР-II та важливої загально-клінічної ознаки – тривалості діабету, проведено регресійний аналіз заснований на побудові серії логістичних однофакторних рівнянь. Аналіз проведено з використанням програмного пакету GLZ (Statistica 10, StatSoft, Inc. USA).

Операційні характеристики регресійних моделей – ROC-діаграм виконано на інтерактивних засобах MedCalc 18.9.1 (MedCalc Software, Belgium). До аналізу залучено дані пацієнтів 1-ї і 2-ї груп (91 пацієнт), які були згруповані за ознакою наявності (56 пацієнтів) або відсутності (35 пацієнтів) прогресу захворювання протягом річного періоду спостереження.

В якості залежної змінної рівнянь регресії використано ознаку прогресування ДР. При її наявності змінної присвоювали індикаторне значення 1, а при стабільному перебігу захворювання – 0. Останнє значення прийнято в якості опорного. В якості незалежних змінних – безперервні значення наступних показників: «тривалість діабету», «вміст у крові AGE-CML», нг/мл; «вміст у крові sRAGE», нг / мл; «вміст у крові ЕМАР-II», нг/мл [30].

Розрахунки коефіцієнтів для предикторів регресійних рівнянь здійснювали за методом максимальної правдоподібності [33]. При цьому оцінку їх ефективності проводили на основі статистики Вальда (Wald) та інтервальним методом із розрахунком вірогідності відмінностей від нульової гіпотези. Адекватність моделей доводили із використанням діаграми операційної характеристики (ROC), за якою розраховували площу під ROC-кривою – AUC, її помилку і 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Крім того, розраховували коефіцієнт максимальної правдоподібності для повної моделі ($-2 \cdot \log$), критерій хі-квадрат (χ^2), коефіцієнт псевдо-детермінації Нейджелкерка (R^2).

Знаходження критичних концентрацій маркерів і тривалості захворювання проводили за допомогою діаграм залежності чутливості і специфічності від значення показників відповідних предикторів. Критичним вважали таке значення маркера, при якому був можливим максимально безпомилковий прогноз ймовірності прогресування ДР – максимальна чутливість при мінімальній помилці прогнозу стабільного

перебігу захворювання, тобто максимально-можлива специфічність.

Для побудови моделі прогнозу прогресії НПДР використані дані пацієнтів 1-ї і 2-ї груп (всього 91 пацієнт), які були згруповані за ознакою наявності (56 пацієнтів) або відсутності (35 пацієнтів) прогресу захворювання через 1 рік спостереження. Ознака прогресії використана в якості результуючої змінної регресії – при її наявності змінній присвоювали індикаторне значення 1, а при відсутності – 0. Останнє значення прийнято в якості опорного. В якості незалежних змінних залучено наступні показники: «тривалість діабету», роки; «вміст у крові глюкози», ммоль/л; «вміст у крові HbA1c», %; «вміст у крові AGE-CML», нг/мл; «вміст у крові sRAGE», нг / мл; «вміст у крові ЕМАР-II», нг/мл.

Моделю будували із використанням технології багатофакторної логістичної регресії з покроковим виключенням незалежних змінних з програмного пакету GLZ (Statistica 10, StatSoft, Inc. США) [33]. Відбір предикторів здійснювали за методом максимальної правдоподібності. При цьому оцінку їх ефективності проводили на основі статистики Вальда (Wald) та інтервальним методом із розрахунком вірогідності відмінностей від нульової гіпотези. Загальну адекватність моделі доводили із використанням діаграми операційної характеристики (ROC), за якою розраховували площу під ROC-кривою – AUC, її помилку і 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Крім того, розраховували коефіцієнт максимальної правдоподібності для повної моделі ($-2 \cdot \log$), критерій хі-квадрат (χ^2), коефіцієнт псевдо-детермінації Нейджелкерка (R^2) [30].

Для визначення критичних значень показників, для яких було встановлено вірогідний вплив на прогресію НПДР, проведено регресійний аналіз заснований на побудові серії логістичних однофакторних рівнянь. Аналіз проведено з використанням програмного пакету GLZ (Statistica 10, StatSoft, Inc. USA) [33]. Операційні характеристики регресійних моделей (ROC-діаграм) визначено на інтерактивних засобах MedCalc 18.9.1

(MedCalc Software, Belgium). Знаходження критичного значення змінної проводили за допомогою діаграм залежності чутливості і специфічності регресійної моделі від значення відповідного предиктора. Критичним вважали таке його значення, при якому був можливим максимально безпомилковий прогноз прогресії НПДР (максимальна чутливість при максимально можливій специфічності).

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

3.1 Результати клінічного та офтальмологічного обстеження

За класифікацією Американської академії офтальмології (2002) у всіх пацієнтів, включених до даного дослідження, на момент першого обстеження ДР виявлено не було (стадія I – по retinopathy): у більшості пацієнтів (72,5%) рівень ДР за підсумковою шкалою ETDRS склав 10 на обох очах. У решти пацієнтів (27,5%) на одному оці рівень ETDRS був 10, а на іншому оці були відмічені одиничні зміни калібру судин, розширення та звивистість вен, IPMA або МГ, що відповідало рівню ETDRS 14, 15.

З урахуванням такого результату обстеження, за ураженням парних очей, пацієнти були розподілені на дві групи: 1-а – у яких на початку дослідження ДР не було на обох очах і 2-а – у яких на одному оці ДР не було, а на іншому були відмічені поодинокі судинні зміни (рівень ETDRS склав 14 або 15). Розподіл пацієнтів та їх клінічна характеристика надано у табл. 3.1.

За віком різниці між контролем та групами пацієнтів, що було виділено не виявлено ($p=0,201$). Розподіл за статтю також був статистично не значущим ($p=0,676$).

Тривалість ЦД2 була більшою у пацієнтів 2-ї групи (за наявності діабетичних змін сітківки на одному з очей): такі пацієнти мали більший стаж захворювання, ніж пацієнти без змін на очному дні (в середньому на три роки; $p<0,001$).

Отже, зі збільшенням тривалості захворювання ураження починалося з розвитку поодиноких судинних спочатку на одному оці.

Таблиця 3.1

Характеристика пацієнтів по групах

Показники		Контроль (n=25)	1-а група (n=66)	2-а група (n=25)	Порівняння між групами
Вік, роки		65,12±9,02	68,41±7,78	66,76±7,39	F=1,62; p=0,201
Стать	Ч	10 (40,0±9,8%)	20 (30,3±5,7%)	8 (32,0±9,3%)	$\chi^2=0,78$; p=0,676
	Ж	15 (60,0±9,8%)	46 (69,7±5,7%)	17 (68,0±9,3%)	
Тривалість ЦД2, років		-	4,20±2,23	7,16±1,11	t=6,35; p<0,001

Примітки:

1. Формат відображення даних: кількісних – $M \pm SD$; номінальних – n ($\% \pm SE$);
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA);
3. χ^2 – критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних;
4. t – критерій Стьюдента для незалежних вибірок;
5. p – статистична значущість відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Аналіз стану вуглеводного обміну показав гірші показники у пацієнтів 2-ї групи, які мали більш високий рівень глікемії та HbA1c (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Стан вуглеводного обміну по групах

Показники	Контроль	1-а група	2-а група	Порівняння між групами
Глюкоза, ммоль/л	4,73±0,41	7,87±2,15	9,34±1,86	F=41,46; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	1-а група	-	p=0,016	
HbA1c, %	5,13±0,61	7,87±1,67	8,96±2,12	F=38,55; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	1-а група	-	p=0,050	

Примітки:

1. Формат відображення даних – $M \pm SD$;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у строках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Т'юкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Порівняльна характеристика параметрів, які достеменно відрізнялися по групах, відображено на рис. 3.1.

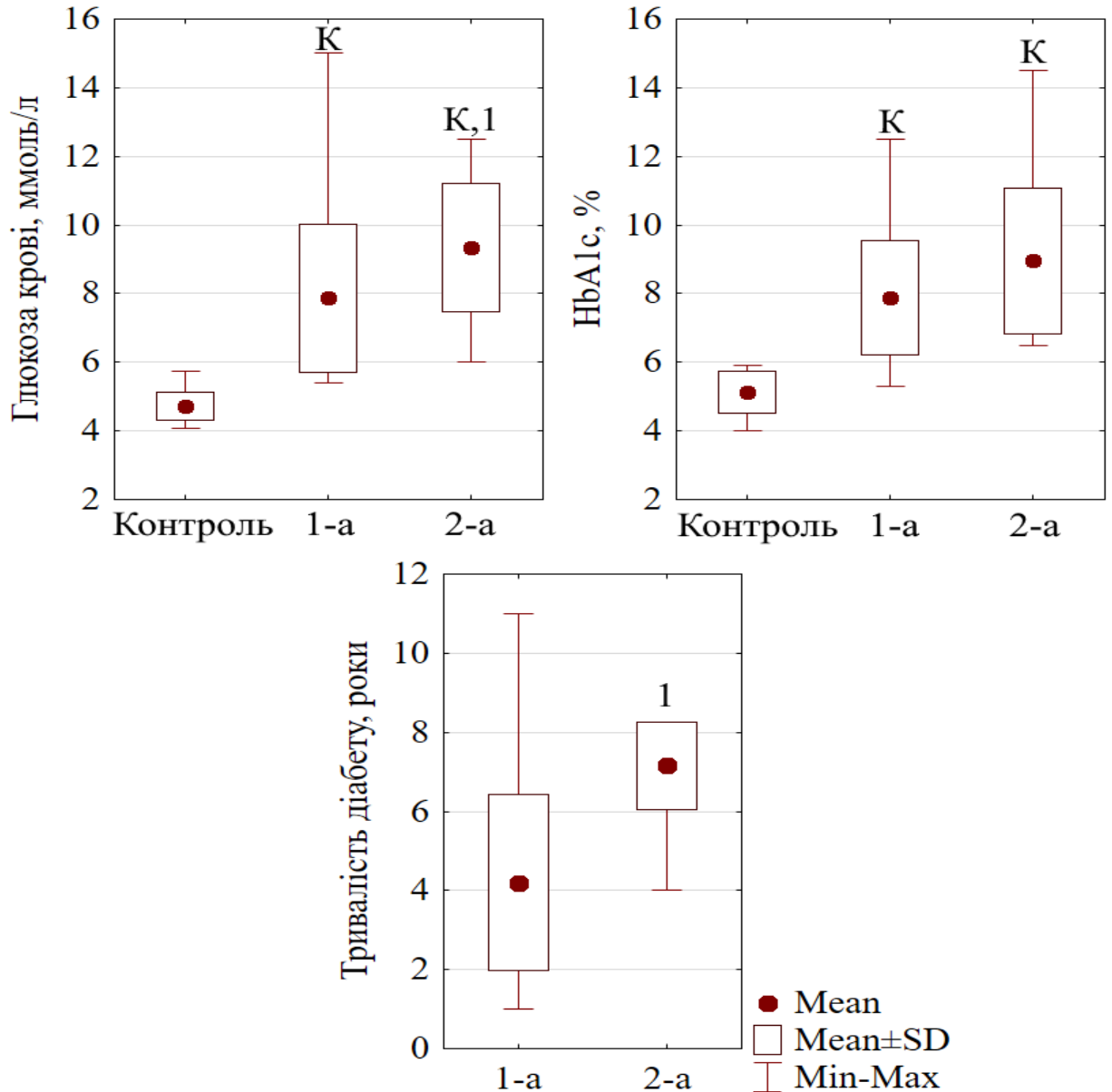


Рис. 3.1. Показники глікемічного контролю та тривалість діабету у пацієнтів по групах. Mean – середній рівень; Mean±SD – стандартне відхилення; Min-Max – мінімальний та максимальний рівні. Вірогідні відмінності позначені над стовпчиками діаграм: К – з контрольною; 1 – з 1-ю групами (у всіх випадках $p < 0,02$)

Наочно визначається невелика, але статистично значуща різниця між групами пацієнтів за рівнем глікемії, тенденція до більшого рівню HbA1c та більша тривалість захворювання у 2-й групі.

На другому етапі дослідження було проаналізовано наявність прогресії ДР протягом 1 року спостереження (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів за прогресуванням ДР

Прогресування ДР	1-а група n=66	2-а група n=25	Порівняння між групами
Є	33 (50,0±6,2%)	23 (92,0±5,4%)	$\chi^2=13,52$; $p<0,001$
НЕМАЄ	33 (50,0±6,2%)	2 (8,0±5,4%)	

Примітки:

1. Формат відображення даних: n (%±SE);
2. χ^2 – критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$).

Під прогресією ми розуміли зміну картини очного дна у бік погіршення з розвитком діабетичних судинних змін там, де її не було, або початкової (рівень ETDRS 20) чи помірної (рівень ETDRS 35, 43, 47) НПДР.

У 1-й групі пацієнтів прогресія була відмічена у 50,0% пацієнтів, тоді як у 2-й групі – у 92,0% ($p<0,001$), що вказувало на суттєву схильність до прогресування за наявності попереднього пошкодження сітківки.

Значне переважання кількості випадків з прогресією діабетичної ретинопатії за наявності початкової діабетичних змін хоча б на одному оці наочно демонструє рис. 3.2.

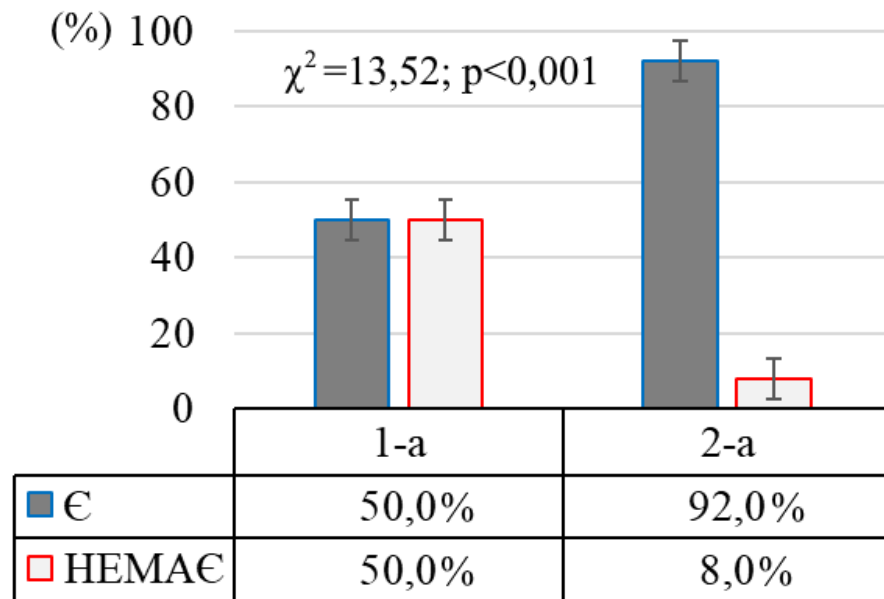


Рис. 3.2. Розподіл пацієнтів за прогресією ДР по групах

Встановлено, що від віку і статі прогресія ДР не залежала (табл. 3.4), але мала залежність від тривалості ЦД2: пацієнти з прогресією ДР мали більший стаж (в середньому на 3,3 роки; $p < 0,001$).

Таблиця 3.4

Характеристика пацієнтів за наявністю прогресії ДР

Показники		Контроль n=25	Прогресія ДР		Порівняння між групами
			Є	НЕМАЄ	
Вік, роки		65,12±9,02	68,23±7,26	67,51±8,37	F=1,32; p=0,271
Стать	Ч	10 (40,0±9,8%)	18 (32,1±6,2%)	10 (28,6±7,6%)	$\chi^2=0,88$; p=0,643
	Ж	15 (60,0±9,8%)	38 (67,9±6,2%)	25 (71,4±7,6%)	
Тривалість ЦД2, років		-	6,27±1,85	3,00±1,64	t=8,53; p<0,001

Примітки:

1. Формат відображення даних: кількісних – $M \pm SD$; номінальних – n (%±SE);
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA);
3. χ^2 – критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних;
4. t – критерій Стьюдента для незалежних вибірок;
5. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Стан вуглеводного обміну був гіршим за наявності прогресії діабетичної ретинопатії, коли рівні глікемії і вмісту у крові HbA1c були значуще вищими (табл. 3.5).

При цьому, вміст і глюкози, і глікованого гемоглобіну були вищими у 1,17 рази ($p=0,011$) та 1,24 рази ($p<0,001$), відповідно, за наявності прогресії діабетичної ретинопатії.

Таблиця 3.5

Стан вуглеводного обміну за наявністю прогресії ДР

Показники	Контроль n=25	Прогресія ДР		Порівняння між групами
		Є	НЕМАЄ	
Глюкоза, ммоль/л	4,732±0,411	8,775±2,263	7,469±1,759	F=40,83; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	Є	-	p=0,011	
HbA1c, %	5,128±0,605	8,839±2,002	7,104±0,869	F=54,64; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	Є	-	p<0,001	

Примітки:

1. Формат відображення даних – $M\pm SD$;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у строках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Т'юкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$).

Порівняльна характеристика параметрів, які достеменно відрізнялися за наявністю прогресії, відображено на рис. 3.3. Визначається статистично значуща різниця ($p<0,005$) між пацієнтами з прогресією діабетичної ретинопатії та без такої за рівнем глікемії, HbA1c та тривалістю діабету.

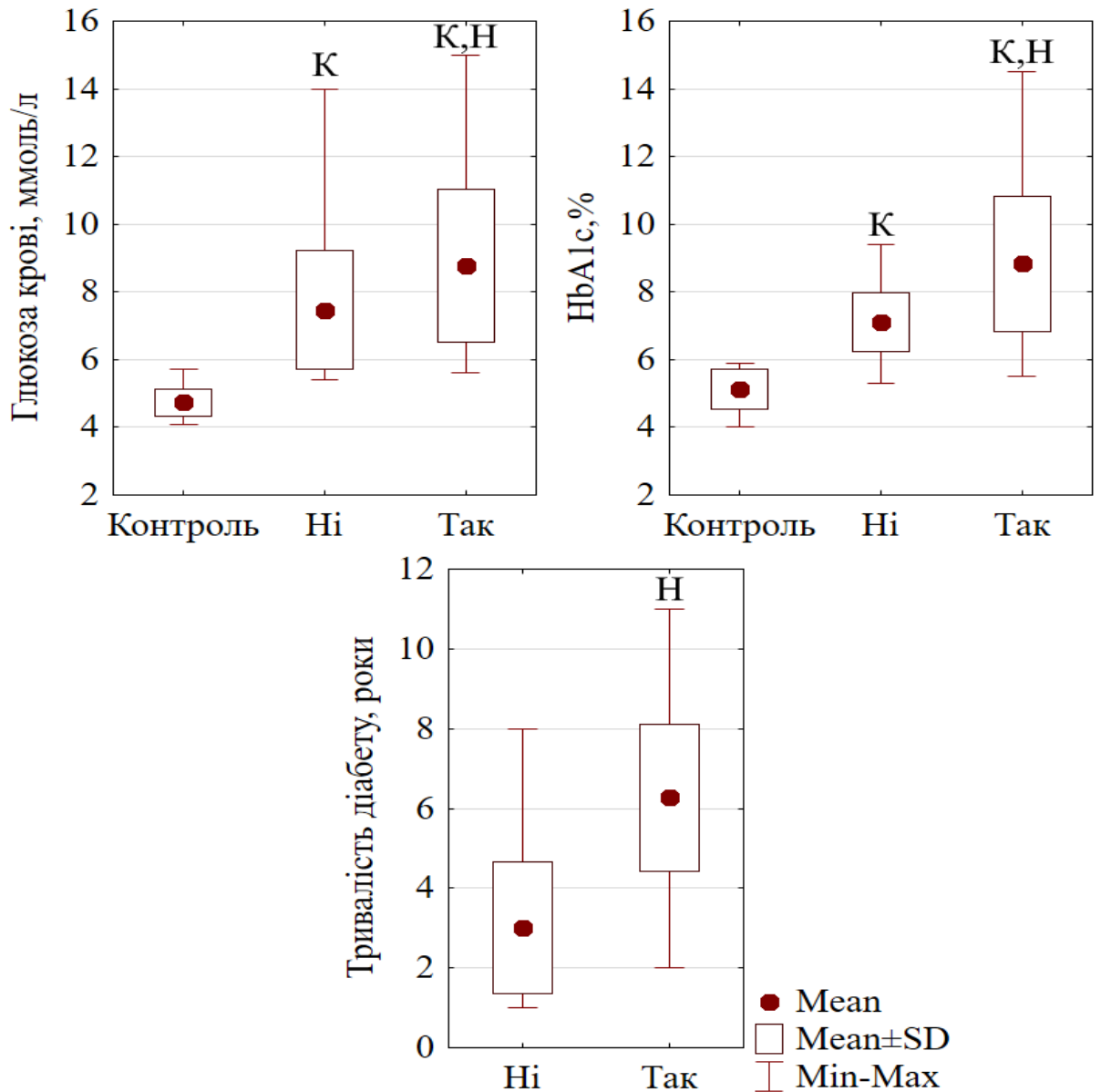


Рис. 3.3. Показники глікемічного контролю та тривалість діабету у пацієнтів за відсутністю («Ні») та наявністю («Так») прогресії ДР. Mean – середній рівень; Mean±SD – стандартне відхилення; Min-Max – мінімальний та максимальний рівні. Вірогідні відмінності позначені відповідними літерами над стовпчиками діаграм: К – з контрольною; Н – з групою пацієнтів із стабільним перебігом ДР (у всіх випадках $p < 0,05$)

3.2. Характеристика ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії

На наступному етапі дослідження були встановлені особливості прогресії ДР на парних очах. Для цього очі (як окремі об'єкти дослідження) було розподілено на три підгрупи. У 1-у увійшли парні очі без будь-яких ознак ДР (n=132), у 2-у – очі без ДР (n=25), парні до очей з наявністю судинних аномалій. Останні увійшли до 3-ї підгрупи (n=25). Відповідно, у 1-у підгрупу спостереження увійшло 132 парних ока з рівнем ETDRS 10 (очі пацієнтів 1-ї групи); у 2-у підгрупу увійшло 25 очей з рівнем ETDRS 10 і у 3-ю підгрупу – 25 парних до них очей з рівнями ETDRS 14, 15.

Через 1 рік спостереження у 2-й підгрупі прогресія ДР була визначена на переважній більшості очей – 88,0% (табл. 3.6). Їх кількість у 2,1 раза перевищувала таку у 1-й підгрупі (88,0% проти 41,7%, відповідно; $p < 0,001$).

Отже, очі, що були парними до очей з початковими судинними аномаліями, протягом 1 року спостереження мали найбільший рівень прогресії, нібито наздоганяючи око, що вже зазнало змін.

Найбільший рівень прогресії (88,0%) був характерний для очей 2-ї підгрупи, які на початку дослідження змін не мали.

Таблиця 3.6

Розподіл очей в групах за наявністю прогресії ДР через 1 рік

Прогресія ДР	Підгрупи (n, %)			P _(ТМФ)
	1-а	2-а	3-я	
Є	55 41,7±4,3%	22 88,0±6,5%	15 60,0±9,8%	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ =0,124 P ₂₋₃ =0,051
НЕМАЄ	77 58,3±4,3%	3 12,0±6,5%	10 40,0±9,8%	
$\chi^2=19,08; p<0,001$				

Примітки: формат відображення даних – $\% \pm SE$; χ^2 – критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних; $P_{(TMФ)}$ – вірогідність відмінностей за двостороннім точним методом Фішера: P_{1-2} , P_{1-3} , P_{2-3} – вірогідність відмінностей при парному порівнянні вибірок у відповідних групах; p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Отже, очі, що є парними до очей з первинними діабетичними змінами протягом року спостереження мали найбільший рівень прогресії, нібито наздоганяючи око, що вже зазнало змін. Також кількість очей з прогресією у 2-й підгрупі, що на початку змін не мали, майже у двічі перевищувало кількість очей з прогресією у 1-й підгрупі (88,0% проти 41,7%, відповідно; $p < 0,001$).

Порівняння за прогресією ДР наочно демонструє рис. 3.4.

Прогресія ДР на очах 2-ї підгрупи, що не мали змін, суттєво перевищувала показники по інших підгрупах.

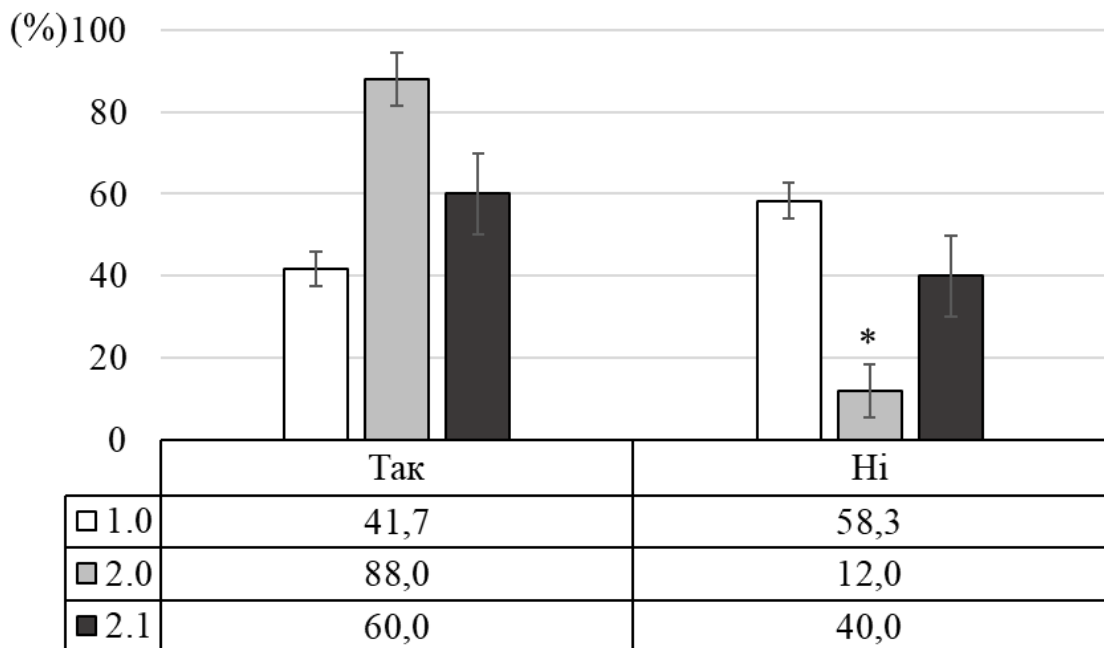


Рис. 3.4. Розподіл очей за прогресією ДР на протязі 1 року в групах (%). 1-а, 2-а, 3-я – підгрупи дослідження. «Так» – відсоток очей з прогресією; «Ні» – відсоток очей без прогресії. * – вірогідні відмінності в розподілі очей за наявністю прогресії ДР ($p < 0,001$)

Аналіз розподілу очей за наявністю прогресії ДР в залежності від балів за шкалою EDTRS на початку дослідження показав, що достеменних зсувів кількості випадків не відмічено (табл. 3.7). На очах як з відсутністю змін на очному дні, так і з початковими діабетичними змінами сітківки, прогресія очних змін протягом 1 року була відмічена рівною мірою.

Більш ретельний аналіз прогресії очних змін за стадіями ДР через 1 рік спостереження у групах пацієнтів надано у таблиці 3.8.

Як було встановлено, у пацієнтів 1-ї групи на початку дослідження на обох очах змін сітківки не було. Зі 132 таких очей через 1 рік спостереження у 77 (58,3%) прогресії виявлено не було. У 17 (12,9%) були виявлені судинні аномалії (рівень ETDRS склав 14 або 15). 18 очей (13,6%) мали рівень ETDRS 20, що відповідало початковій НПДР і у решти 20 очей за цей термін спостереження ДР прогресувала до помірній НПДР з рівнями ETDRS 35, 43, 47. Більш тяжких ознак ДР в нашому дослідженні виявлено не було.

Таблиця 3.7

Розподіл очей за наявністю прогресії ДР в залежності від балів за шкалою EDTRS на початку дослідження

Бал EDTRS на початку дослідження	Прогресія ДР через 1 рік		p _(ТМФ)
	Є	НЕМАЄ	
10 (n=157)	77 49,0±4,0%	80 51,0±4,0%	p=0,821
14 (n=10)	7 70,0±14,5%	3 30,0±14,5%	p=0,179
15 (n=15)	8 53,3±12,9%	7 46,7±12,9%	p=1,000
$\chi^2=1,70$; p=0,427			

Примітки: Формат відображення даних: n (%±SE); χ^2 – критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних; p_(ТМФ) – вірогідність відмінностей за двостороннім точним методом Фішера (приймається при p<0,05).

Таблиця 3.8

Прогресія діабетичних змін через 1 рік спостереження

Стадія ДР через 1 рік	Підгрупи (n, %)			P _(ТМФ)
	1-а	2-а	3-я	
ДР немає (ETDRS 10)	77 58,3±4,3%	3 12,0±6,5%	-	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ =0,125
Поодинокі судинні аномалії (ETDRS 14,15)	17 12,9±2,9%	5 20,0±8,0%	10 40,0±9,8%	P ₁₋₂ <0,332 P ₁₋₃ <0,002 P ₂₋₃ =0,216
Початкова НПДР (ETDRS 20)	18 13,6±3,0%	5 20,0±8,0%	-	P ₁₋₂ <0,372 P ₁₋₃ <0,793 P ₂₋₃ =0,050
Помірна НПДР (ETDRS 35, 43, 47)	20 15,2±3,1%	12 48,0±10,0%	15 60,0±9,8%	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ =0,571
$\chi^2=58,12; p<0,001$				

Примітки:

1. формат відображення даних – %±SE;
2. χ^2 – критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних;
3. P_(ТМФ) – вірогідність відмінностей за двостороннім точним методом Фішера: P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃ – вірогідність відмінностей при парному порівнянні вибірок у відповідних групах;
4. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05).

Таким чином, у 58,3% випадків стан ока був стабільним, тоді як у решти 41,7% відбувалася прогресія очних змін, причому НПДР була визначена на 28,8% очах (рис. 3.5).

У 2-й групі було 25 пацієнтів у яких на початку дослідження на одному оці змін сітківки не було (2-а підгрупа очей), а на другому були виявлені початкові діабетичні зміни (3-я підгрупа очей). З 25 очей 2-ї підгрупи у 3 (12,0%) її стан лишився без змін, у 5 (20,0%) розвилися

початкові діабетичні зміни, а у 17 (68,0%) – НПДР, причому з їх числа у 5 (20,0%) – початкова і у 12 (48,0%) – помірна.

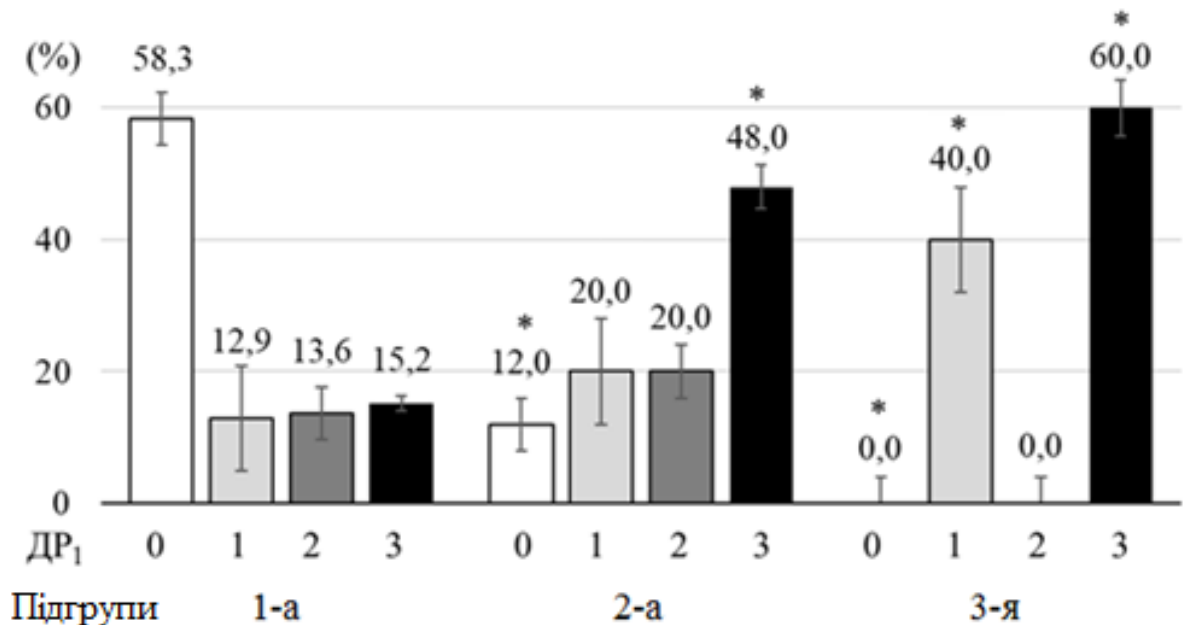


Рис. 3.5. Розподіл очей за стадіями ДР через 1 рік (ДР₁). Стадії ДР: 0 – ДР немає, 1 – судинні аномалії, 2 – початкова НПДР, 3 – помірна НПДР;

1-а, 2-а, 3-я – групи дослідження. * – вірогідні відмінності розподілу очей в порівнянні з відповідною стадією ДР₁ 1-ї групи ($p < 0,001$)

Порівняння отриманих даних показало, що серед очей без змін сітківки у 2-й підгрупі у стабільному стані лишилося майже у 5 разів менше очей, ніж у 1-й підгрупі (12,0% проти 58,3%, відповідно; $p < 0,001$). Загалом прогресування діабетичних змін сітківки на очах, що на початку дослідження таких змін не мали у 2-й підгрупі було виражено більшою мірою, ніж у 1-й: НПДР розвивалася у 2,4 рази частіше (68,0% проти 28,8%, відповідно; $p < 0,001$).

На очах 3-ї підгрупи у стабільному стані лишилося 40,0%, тоді як решта очей через 1 рік мала помірну НПДР, що майже у чотири рази

перевищувало показник 1-ї підгрупи (60,0% проти 15,2%, відповідно; $p < 0,001$). Отже, прогресія судинних змін сітківки у 3-й підгрупі була більш вираженою: всі випадки прогресії, мінаючі початкову стадію НПДР, за 1 рік переходили у помірну НПДР.

Розподіл очей за балом за шкалою EDTRS через 1 рік спостереження відповідав їх розподілу за стадіями ДР (табл. 3.9), та показав, що серед очей з початковими діабетичними аномаліями частіше зустрічався бал EDTRS 15, що відповідало наявності мікрогеморагій сітківки.

Серед очей з НПДР у 1-й підгрупі та серед очей 2-ї підгрупи переважали більш важкі прояви: бал EDTRS 35 у 46,9% випадків (наявність м'яких або твердих ексудатів, IPMA, чоткоподібність венул не більш ніж у одному стандартному полі Airlie House), бал EDTRS 43 – у 37,5% (помірні МА/МГ у 4-6 полях або важкі – у 1 полі, або IPMA – до 3 полів) і бал EDTRS 47 (помірні МА/МГ у 4-6 полях та важкі – у 2-3 полях, IPMA – до 5 полів) – у 15,6%. При цьому, серед всіх очей 2-ї підгрупи був виявлений більш важкий бал EDTRS: 43 – 60,0% випадків і 47 – 40,0%.

Таблиця 3.9

Розподіл очей за балом за шкалою EDTRS через 1 рік

Бал EDTRS через 1 рік	Підгрупи (n, %)			P _(ТМФ)
	1-а	2-а	3-я	
1	2	3	4	5
10	77 58,3±4,3%	3 12,0±6,5%	-	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ =0,235
14	6 4,6±1,8%	1 4,0±3,9%	3 12,0±6,5%	P ₁₋₂ =1,000 P ₁₋₃ =0,156 P ₂₋₃ =0,609
15	11 8,3±2,4%	4 16,0±7,3%	7 28,0±9,0%	P ₁₋₂ =0,263 P ₁₋₃ =0,011 P ₂₋₃ =0,496
20	18 13,6±3,0%	5 20,0±8,0%	-	P ₁₋₂ =0,372 P ₁₋₃ =0,079 P ₂₋₃ =0,050

продовження табл. 3.9

1	2	3	4	5
35	9 6,8±2,2%	6 24,0±8,5%	-	P ₁₋₂ =0,017 P ₁₋₃ =0,356 P ₂₋₃ =0,022
43	7 5,3±2,0%	5 20,0±8,0%	9 36,0±9,6%	P ₁₋₂ =0,025 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,345
47	4 3,0±1,5%	1 4,0±3,9%	6 24,0±8,5%	P ₁₋₂ =0,585 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,098
$\chi^2=81,05; p<0,001$				

Примітки:

1. Формат відображення даних: n (%±SE);
2. χ^2 – критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних;
3. P_(ТМФ) – вірогідність відмінностей за двостороннім точним методом Фішера; P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃ – вірогідність відмінностей при парному порівнянні вибірок у відповідних підгрупах (всі p приймається при p<0,05).

Отже, найбільший бал за шкалою EDTRS (43 і 47) зустрічався у пацієнтів з наявністю початкових діабетичних змін.

За гостротою зору пацієнти виділених груп на початку спостереження достеменно не відрізнялися (p=0,744; табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Максимальна гострота зору та рівень ETDRS до (МГЗК₀ і ETDRS₀)
і через 1 рік (МГЗК₁ і ETDRS₁)**

Показник	Підгрупи			Порівняння між підгрупами
	1-а	2-а	3-я	
1	2	3	4	5
МГЗК ₀	0,8 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-0,9)	0,7 (0,5-0,9)	H=0,59; p=0,744
МГЗК ₁	0,7 (0,5-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,4-0,8)	H=3,87; p=0,144
ETDRS ₀	10 (10-10)	10 (10-10)	15 (14-15)	H=180,0; p<0,001
Post-hoc	1.0	p=1,000	p<0,001	
	2.0		p<0,001	

продовження табл. 3.10

1	2	3	4	5
ETDRS ₁	10 (10-20)	20 (15-35)	43 (15-43)	N=43,98; p<0,001
Post-hoc	1.0		p<0,001	
	2.0		p=0,831	

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me (Q₁-Q₃);
2. N – критерій Крускала-Уолліса для множинного порівняння груп; у строках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Т'юкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок: 1.0 та 2.0 – очі без ДР з 1-ї та 2-ї підгруп, відповідно;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05).

Через 1 рік спостереження гострота зору дещо знизилася, але враховуючи широке перекриття діапазонів даних, такі зсуви були статистично не значущими.

Також не було виявлено значущих різниць при оцінці розподілу очей за МГЗК у залежності від ступеню ДР та балом за шкалою EDTRS на початку спостереження (p>0,05).

При цьому, аналіз початкової гостроти зору у групах за наявністю прогресії ДР виявив деякі достеменні групові відмінності (табл. 3.11). Вони стосувалися очей з 3-ї підгрупи, МГЗК у яких була нижче ніж на очах – 1-ї підгрупи (0,4 проти 0,7; p<0,001) та суттєво нижчою за наявністю прогресії ДР, ніж без неї (0,4 проти 0,9; p<0,001).

Таблиця 3.11

МГЗК за наявністю прогресії ДР

Прогресія ДР через 1 рік	Групи			Порівняння між підгрупами
	1-а	2-а	3-я	
1	2	3	4	5
Є	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,4 (0,3-0,6)	N=14,75; p<0,001
НЕМАЄ	0,8 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-1,0)	0,9 (0,8-1,0)	N=2,25; p=0,394

продовження табл. 3.11

1	2	3	4	5
Порівняння за наявністю прогресії	U=1816; p=0,165	U=32; p=0,966	U=6; p<0,001	

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me (Q₁-Q₃);
2. H – критерій Крускала-Уолліса для множинного порівняння груп;
3. U – критерій Мана-Уїтні для парного порівняння груп;
4. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05).

Рівень ETDRS був вищим у пацієнтів 3-ї підгрупи, що мали початкові діабетичні зміни, як на початку дослідження, так і через 1 рік (p<0,001; див. табл. 3.10). Це продиктувало необхідність подальшого ретельного аналізу прогресії судинних змін сітківки за балом шкали EDTRS (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Прогресія за балом шкали EDTRS через 1 рік спостереження залежно від початкового стану

Бал EDTRS через 1 рік	Бал EDTRS на початку дослідження			χ^2 *; p
	10 (n=157)	14 (n=10)	15 (n=15)	
1	2	3	4	5
10	80 51,0±4,0%	-	-	χ^2 *=25,93; p<0,001
14	7 4,5±1,7%	3 30,0±14,5%	-	χ^2 *=12,76; p=0,002
15	15 9,6±2,4%	-	7 46,7±12,9%	χ^2 *=19,20; p<0,001
20	23 14,7±2,8%	-	-	χ^2 *=4,19; p=0,123
	9,6±2,4%			

продовження табл. 3.12

1	2	3	4	5
35	15	-	-	$\chi^2=2,60$; $p=0,272$
43	12 7,6±2,1%	5 50,0±15,8%	4 26,7±11,4%	$\chi^2=20,19$; $p<0,001$
47	5 3,2±1,4%	2 20,0±12,7%	4 26,7±11,4%	$\chi^2=16,92$; $p<0,001$
$\chi^2=81,49$; $p<0,001$				

Примітки:

1. Формат відображення даних: n (%±SE);
2. χ^2 – критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних;
3. χ^2^* – критерій Пірсона у модифікації Йетса;
4. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$).

Було встановлено, що очі, які не мали діабетичної ретинопатії на початку дослідження (1-а підгрупа) рівномірно прогресували по балам шкали EDTRS від 14 до 47. Серед очей, які мали початковий бал шкали EDTRS 14, 15 протягом 1 року, більшість (60,0%) прогресували до балу EDTRS 43, 47, що відповідало помірній непроліферативній діабетичній ретинопатії.

При цьому, очі з відсутністю ДР на початку дослідження до цієї стадії прогресували меншою мірою – всього 10,8%, тобто майже у шість разів менше ($p<0,001$).

Отже за наявності початкових діабетичних змін сітківки прогресія діабетичної ретинопатії протягом року була більш вираженою.

Дослідження показників вуглеводного обміну показало, що як рівень глюкози, так і HbA1c мали тенденцію до збільшення за наявності прогресії діабетичної ретинопатії ($p<0,001$; табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Стан вуглеводного обміну за наявності прогресії ДР по очах

Показники	Контроль	Прогресія ДР		Порівняння між групами
		Є	НЕМАЄ	
Глюкоза, ммоль/л	4,732±0,411	8,595±2,235	7,942±2,048	F=69,99; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	Є		p=0,057	
HbA1c, %	5,128±0,605	8,997±1,964	7,328±1,272	F=109,5; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	Є		p<0,001	

Примітки:

1. Формат відображення даних – $M \pm SD$;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у строках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Т'юкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

При цьому, при парних порівняннях, вміст глюкози за наявності прогресії ДР був вищими у 1,08 рази, що фактично не було статистично значущим ($p=0,057$).

Вміст глікованого гемоглобіну за наявності прогресії ДР перевищував такий у пацієнтів без прогресії у 1,23 рази ($p < 0,001$), що було статистично вірогідним.

За ступенем ДР через 1 рік спостереження показники вуглеводного обміну мали тенденцію до збільшення, що мало статистично значущий характер для вмісту у крові HbA1c (табл. 3.14). Його вміст за результатами дисперсійного аналізу ANOVA мав значущу тенденцію до зросту ($p=0,001$) на відміну від вмісту у крові глюкози ($p=0,125$)

Таблиця 3.14

Стан вуглеводного обміну при різних стадіях ДР через 1 рік

Показники		Ступінь ДР через 1 рік			Порівняння між групами
		Поодинокі судинні аномалії	Початкова НПДР	Помірна НПДР	
Глюкоза, ммоль/л		8,572±2,534	7,826±1,620	8,983±2,291	F=2,12; p=0,125
Post-hoc	1		p=0,504	p=0,812	
	2			p=0,057	
HbA1c, %		7,971±1,862	8,600±1,384	9,672±2,020	F=7,08; p=0,001
Post-hoc	1		p=0,498	p=0,008	
	2			p=0,125	

Примітки:

1. Формат відображення даних – $M \pm SD$;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у строках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Т'юкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Резюме до розділу 3

Таким чином, було встановлено, що на початку обстеження у більшості пацієнтів (72,5%) ДР не було на обох очах, а у 27,5% на одному з очей були початкові судинні зміни. У останніх випадках давність захворювання на ЦД2 була більшою (в середньому на 3 роки), а порушення вуглеводного обміну були більш вираженими. Через 1 рік спостереження ДР прогресувала не однаково: за відсутності ДР на обох очах прогресія була відмічена у 50,0%, тоді як за наявності початкових діабетичних змін на одному оці – у 92,0%. Пацієнти з прогресією ДР мали більший стаж діабету та гірші показники вуглеводного обміну.

Дослідження прогресії НПДР на парних очах протягом 1 року спостереження показало, що найбільший рівень прогресії (88,0%) був

притаманним очам без ДР, які були парними до очей з поодинокими судинними аномаліями («наздоганяють» око, що вже зазнало змін). Цей показник майже у двічі перевищував показник на парних очах без ДР (41,7%; $p < 0,001$). Решта парних очей без початкових змін (58,3%) протягом 1 року не мали прогресії ДР. Серед парних очей без початкових діабетичних змін у 58,3% випадків стан ока лишався стабільним, тоді як у решти 41,7% відбувалася прогресія очних змін, причому НПДР розвивалася у 28,8% очей. Очі, що мали початкові судинні аномалії протягом року прогресували до НПДР у чотири рази частіше, ніж очі, які початкових змін не мали (60,0% проти 15,2%, відповідно; $p < 0,001$). Також найбільший бал шкали EDTRS (43 і 47) розвивався на очах з наявністю початкових змін. До того ж вони мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік спостереження ($p < 0,001$). Для очей з прогресією діабетичних змін сітківки рівень у крові HbA1c був значуще вищим ($p < 0,001$).

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій:

1. Rykov SO, Korobov KV, Mogilevskyy SYu, Ziablitsev DS. Progression of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the connection with the blood endothelial monocyte-activating polypeptide-II level. Медичні науки України. 2020; 16 (4):15-21. [179]
2. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7. [37]
3. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Особливості ураження парних очей при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 87-9. [38]

4. Коробов КВ. Утворення досконалих кінцевих продуктів глікування при непроліферативній діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 112-4. [21]

5. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Вміст у крові ендотеліального моноцитаактивууючого поліпептиду-II при непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 124-5. [39]

РОЗДІЛ 4
МАРКЕРИ ГЛІКУВАННЯ НА ПОЧАТКОВИХ СТАДІЯХ
ДІАБЕТИЧНОЇ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

4.1. Вміст маркерів глікування

Вивчення вмісту у крові показників глікування показало суттєве збільшення AGE-CML у обох дослідних групах у порівнянні з контролем (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вміст маркерів глікування

Показники	Контроль	1-а група	2-а група	Порівняння між групами
AGE-CML, нг/мл	363,9±74,00	685,0±267,4	875,7±263,2	F=29,78; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	1-а група		p=0,015	
sRAGE, нг/мл	1,322±0,298	0,513±0,188	0,233±0,128	F=196,72; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	1-а група		p<0,001	

Примітки:

1. Формат відображення даних – $M \pm SD$;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у строках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Т'юкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Так, у 1-й групі вміст речовини був у 1,9 рази більшим ніж у контролі, у 2-й групі – у 2,4 рази ($p < 0,001$ у обох випадках). Різниця між групами також була статистично значущою ($p = 0,015$): вміст AGE-CML у 2-й групі перевищував вміст у 1-й у 1,3 рази.

Такі дані однозначно вказували на активацію утворення кінцевих продуктів глікування у хворих на ЦД2, що певною мірою мало зв'язок з розвитком діабетичних змін сітківки: у пацієнтів з судинними аномаліями на одному оці (2-а група) вміст AGE-CML був достеменно вищим за пацієнтів з відсутністю ознак ДР на обох очах (1-а група) у 1,3 рази ($p < 0,001$).

Рівень sRAGE, навпаки, по групам був нижчим, ніж у контролі: у 2,6 рази у 1-й групі і у 5,7 рази – у 2-й ($p < 0,001$ в обох випадках). Також визначався зв'язок з наявністю діабетичних змін сітківки – пацієнти з початковими діабетичними змінами мали нижчий рівень, ніж пацієнти без таких (у 2,2 рази; $p < 0,001$).

Загальну характеристику груп за цими показниками наочно ілюструє рис. 4.1: вміст обох речовин має достеменні різниці у залежності від наявності діабетичних змін сітківки.

Таким чином, був встановлений певний зв'язок вмісту у крові пацієнтів з ЦД2 виявлених маркерів за наявністю діабетичних змін сітківки.

Для подальшого розвитку цього напрямку досліджень було проаналізовано зв'язок маркерів з прогресією ДР (табл. 4.2).

Як і у попередніх дослідженнях, під прогресією ми розуміли зміну картини очного дна у бік погіршення з розвитком судинних аномалій там де їх не було, або початкової (рівень ETDRS 20) чи помірної (рівень ETDRS 35, 43, 47) НПДР.

Всього пацієнтів з прогресією змін сітківки було 56 (61,5%). У 1-й групі пацієнтів прогресія була відмічена у 50,0% пацієнтів, тоді як у 2-й групі – у 92,0% ($p < 0,001$), що вказувало на суттєву схильність до прогресування за наявності попереднього діабетичного пошкодження сітківки.

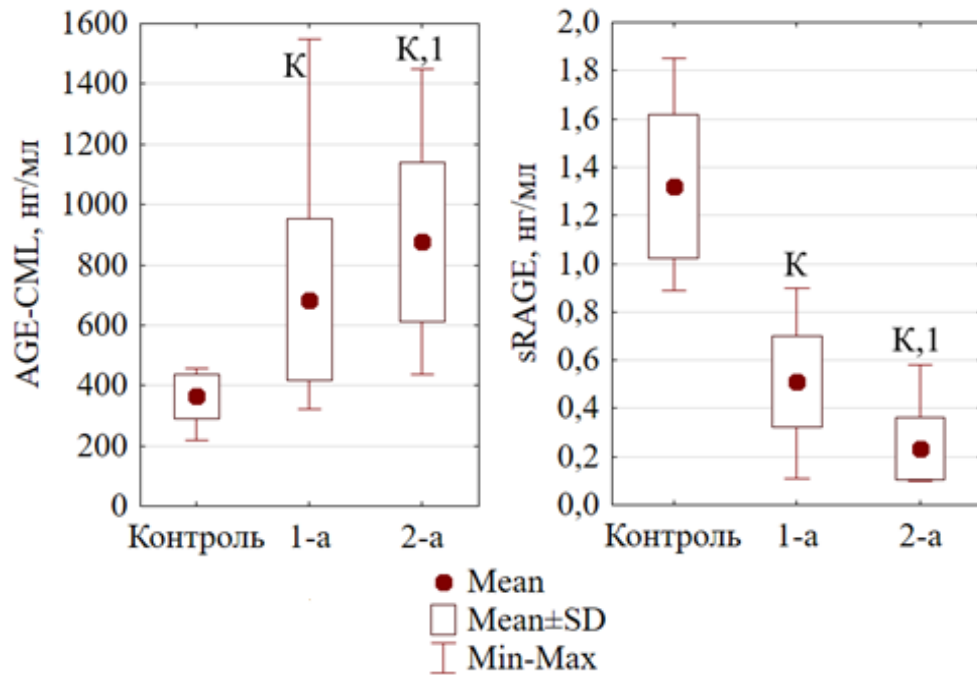


Рис. 4.1. Вміст маркерів глікування в крові пацієнтів по групах. Вірогідні відмінності позначені над стовпчиками діаграм:

К – з контрольною; 1 – з 1-ю групами (у всіх випадках $p < 0,02$)

Таблиця 4.2

Вміст маркерів глікування у крові за наявності або відсутності прогресії діабетичних змін сітківки

Показники	Контроль (n=25)	Прогресія ДР		Порівняння між групами
		Є (n=56)	НЕМАЄ (n=35)	
AGE-CML, нг/мл	363,9±74,0	849,5±297,9	558,0±87,0	F=48,94; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	Є		p<0,001	
sRAGE, нг/мл	1,322±0,298	0,351±0,209	0,571±0,140	F=178,35; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	Є		p<0,001	

Примітки:

1. Формат відображення даних – $M \pm SD$;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у строках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Т'юкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як і можна було очікувати, у пацієнтів з прогресією діабетичних змін сітківки вміст AGE-CML суттєво (у 1,5 рази; $p < 0,001$) перевищував такий при їх відсутності. Вміст sRAGE статистично значуще був нижчим у 2-й групі, ніж у 1-й у 1,6 рази ($p < 0,001$).

Такий результат ще більшою мірою вказував на зв'язок вмісту крові вивчених маркерів, а, відповідно, – патологічних процесів у сітківці, які ці маркери віддзеркалювали, із розвитком ДР. Наочно виявлені закономірності відображає рис. 4.2.

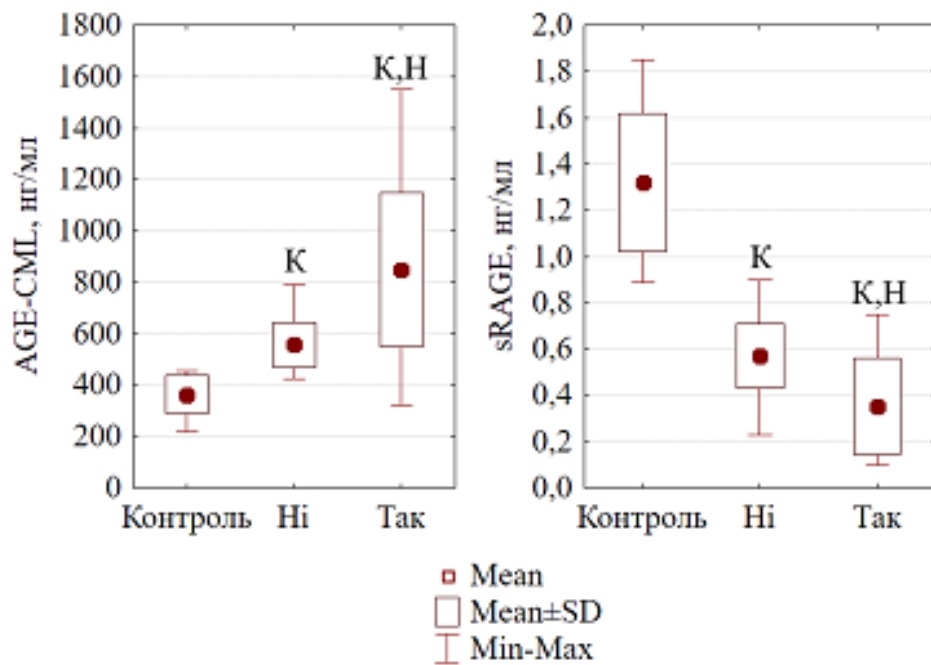


Рис. 4.. Вміст маркерів глікування в крові пацієнтів в залежності від прогресування ДР. «Ні» – прогресії немає, «Так» – прогресія є.

Вірогідні відмінності позначені над стовпчиками діаграм:

К – з контрольною групою; Н – з групою пацієнтів із стабільним перебігом ДР (у всіх випадках $p < 0,001$)

Необхідно зазначити, що не дивлячись на наявність статистично значущих різниць, розкид даних для AGE-CML перекривав діапазони

даних для контролю та 1-ї групи. Це диктувало необхідність проведення більш ретельного математичного аналізу наявності зв'язку їх вмісту з розвитком та прогресуванням ДР.

Оскільки в офтальмологічних дослідженнях найбільш прийнято порівнювати дані по очах, та враховуючи різну динаміку парних очей у нашому дослідженні, аналогічні розрахунки було проведено по очах (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вміст маркерів у крові в залежності від прогресії діабетичних змін сітківки (аналіз по очах)

Показники	Контроль n=50	Прогресування ДР		Порівняння між групами
		Є (n=92)	HEMAC (n=90)	
AGE-CML, нг/мл	363,9±74,0	863,7±300,2	608,2±176,4	F=86,00; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	Є		p<0,001	
sRAGE, нг/мл	1,322±0,298	0,336±0,208	0,538±0,166	F=351,4; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	Є		p<0,001	

Примітки:

1. Формат відображення даних – $M \pm SD$;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у строках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Т'юкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці 4.3, вміст у крові вивчених маркерів чітко відповідав вже визначеній закономірності: випадки з прогресією мали достеменно високі рівні у крові AGE-CML та менший вміст sRAGE.

Також було визначено залежність ступеню НПДР, до якої йшла прогресія протягом 1 року, від вмісту у крові маркерів на початку

спостереження (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Вміст маркерів за наявності прогресії на очах діабетичних змін в залежності від їх ступеню через 1 рік спостереження (M±SD)

Показники	Діабетичних змін немає (n=90)	Діабетичні зміни є (n=92):			Порівняння між групами
		Поодинокі судинні аномалії (n=22)	Початкова НПДР (n=23)	Помірна НПДР (n=47)	
		1	2	3	
AGE-CML, нг/мл	608,2±176,4	677,4±221,1	716,6±271,5	1022,9±259,7	F=37,75; p<0,001
Post-hoc	1	p=0,721	p=0,335	p<0,001	
	2		p=0,866	p<0,001	
	3			p<0,001	
sRAGE, нг/мл	0,538±0,166	0,417±0,214	0,463±0,210	0,236±0,147	F=31,11; p<0,001
Post-hoc	1	p=0,099	p=0,460	p<0,001	
	2		p=0,687	p=0,004	
	3			p<0,001	

Примітки:

1. Формат відображення даних – M±SD;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); в рядках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами (1, 2, 3, 4) за тестом Тьюкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05).

Вміст AGE-CML і sRAGE у пацієнтів без діабетичних змін, з поодинокими судинними аномаліями та початковою НПДР при наявності вже встановлених тенденцій до змін, статистично значуще не відрізнявся (p>0,33). У пацієнтів з помірною НПДР вміст AGE-CML був значно вище (у 1,4-1,7 рази; p<0,001), а вміст sRAGE – значно нижче (у 1,8-2,3 рази; p<0,005), ніж у інших групах.

Отже, стратифікація за ступенем НПДР через 1 рік спостереження показала певну залежність вираженості діабетичних змін від початкового вмісту продуктів глікування – найбільших змін було зазначено при помірній НПДР і саме у цих випадках приріст AGE-CML був максимальним, а sRAGE сягав мінімальних значень.

Таким чином, вивчення вмісту у крові маркерів глікування показало їх певний зв'язок

4.2. Вміст ЕМАР-II

Вміст ЕМАР-II у пацієнтів з ЦД2 був багаторазово збільшеним у порівнянні з контролем (табл. 4.5). При чому у пацієнтів без змін сітківки – у 3,7 рази, а у пацієнтів з початковими проявами діабетичного ураження сітківки – у 5,2 рази ($p < 0,001$).

Таблиця 4.5

Вміст ЕМАР-II по групам пацієнтів (M±SD)

Показники	Контроль	Групи пацієнтів		Порівняння між групами
		1-а група	2-а група	
ЕМАР-II, нг/мл	1,089±0,463	4,066±1,353	5,654±1,671	F=81,01; p<0,001
Post-hoc	Контроль	p<0,001	p<0,001	
	1-а група		p<0,001	

Примітки:

1. Формат відображення даних – M±SD;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у рядках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Тьюкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Різниця між групами пацієнтів була статистично значущою (рис. 4.3): у 2-й групі він був у 1,4 рази більшим, ніж у 1-й ($p < 0,001$). Такий результат підтверджував зв'язок приросту вмісту ЕМАР-II з діабетичними проявами пошкодження сітківки.

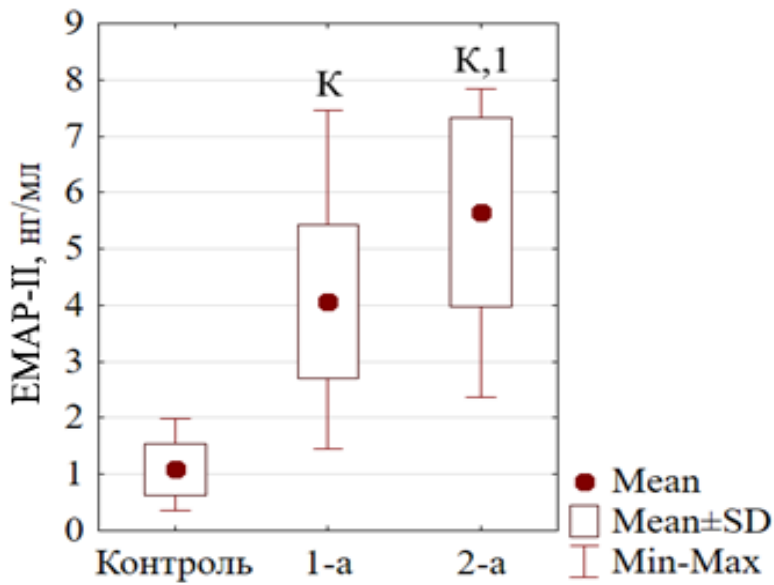


Рис. 4.3. Вміст ЕМАР-II у крові пацієнтів по групах. Вірогідні відмінності позначені над стовпчиками діаграм: К – з контрольною; 1 – з 1-ю групою (у всіх випадках $p < 0,001$).

На наступному етапі дослідження було проаналізовано наявність зв'язку прогресії діабетичних змін сітківки протягом 1 року з вмістом ЕМАР-II (рис. 4.4). Встановлено, що його вміст був у 1,5 рази більшим ($p < 0,001$) за наявності прогресії діабетичних змін сітківки, ніж без них.

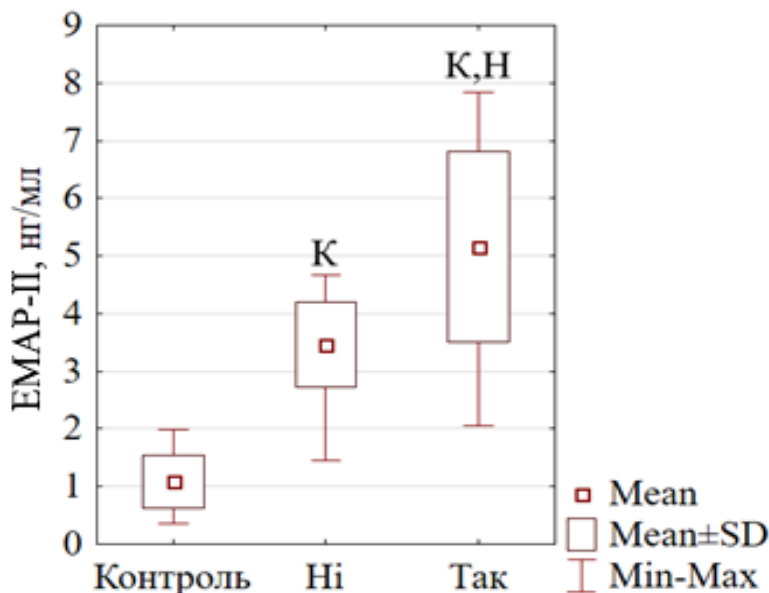


Рис. 4.4. Вміст ЕМАР-II у крові пацієнтів контрольної групи (Контроль) та у пацієнтів з відсутністю («Ні») та наявністю («Так») прогресії. Вірогідні відмінності позначені над стовпчиками

діаграм: К – з контрольною групою; Н – з пацієнтами без прогресії (у всіх випадках $p < 0,001$).

Вміст ЕМАР-II згідно до ступеню прогресії ДР наведений у табл. 4.6.

Вміст ЕМАР-II за наявності діабетичних змін сітківки, як і очікувалося, суттєво перевищував такий у контрольній групі (у 3,6-5,9 рази; $p < 0,001$). Серед пацієнтів з різними стадіями НПДР максимальний вміст цитокіну був відмічений у випадках помірної НПДР, тоді як у пацієнтів з поодинокими судинними аномаліями (ETDRS 14/15) і початковою НПДР (ETDRS 20) він достеменно не відрізнявся ($p = 0,955$).

Таблиця 4.6

Вміст ЕМАР-II у залежності від ступеню прогресії діабетичних змін сітківки через 1 рік спостереження ($M \pm SD$)

Показники	Діабетичних змін немає (n=90)	Діабетичні зміни ϵ (n=92):			Порівняння між групами
		Поодинокі судинні аномалії	Початкова НПДР	Помірна НПДР	
	1	2	3	4	
ЕМАР-II, нг/мл	3,723 \pm 1,126	4,142 \pm 1,241	3,967 \pm 1,203	6,424 \pm 1,030	F=62,45; p<0,001
Post-hoc	1		p=0,604	p=0,882	p<0,001
	2			p=0,955	p<0,001
	3				p<0,001

Примітки:

1. Формат відображення даних – $M \pm SD$;
2. F – критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); в рядках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами (1, 2, 3, 4) за тестом Тьюкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таким чином, стратифікація за ступенем діабетичних судинних змін сітківки через 1 рік спостереження показала залежність їх вираженості від початкового вмісту ЕМАР-II – вміст цитокіну при початковій НПДР був збільшений у 3-4 рази, тоді як найбільший його вміст було відзначено при помірній НПДР (у 5,9 рази). Цікаво, що і у пацієнтів з відсутністю діабетичних змін сітківки, вміст ЕМАР-II був достеменно збільшений. Це підтверджувало первинність зсуву вмісту цитокіна по відношенню до

виникнення та прогресії діабетичних змін сітківки.

Резюме до розділу 4

Вміст AGE-CML при ЦД2 був суттєво збільшеним у порівнянні з контролем, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки – він був у 1,3 рази більшим, ніж у пацієнтів без таких змін ($p=0,015$). Вміст sRAGE багаторазово зменшувався, що також було пов'язано з наявністю діабетичних змін сітківки – за їх наявністю він був у 2,2 рази нижчим ($p<0,001$). Вміст AGE-CML був суттєво більшим (у 1,5 рази; $p<0,001$) за наявності прогресії НПДР протягом 1 року спостереження, ніж без неї. Вміст sRAGE за наявності прогресії був у 1,6 рази ($p<0,001$) нижчим.

Вміст ЕМАР-II при ЦД2 був багаторазово збільшеним у порівнянні з контролем, що залежало від наявності діабетичних судинних змін сітківки: у пацієнтів без змін сітківки (1-а група) – у 3,7 рази, а у пацієнтів з поодинокими судинними аномаліями сітківки (2-а група) – у 5,2 рази ($p<0,001$). Вміст ЕМАР-II на початку дослідження був пов'язаний з прогресією діабетичних змін сітківки через 1 рік – за їх наявністю він був у 1,5 рази більшим, ніж без таких ($p<0,001$). Стратифікація за стадією НПДР через 1 рік також показала залежність вираженості діабетичних змін сітківки від початкового вмісту ЕМАР-II: при наявності поодиноких судинних аномалій та початковій НПДР він був збільшений у 3-4 рази, тоді як при помірній НПДР – у 5,9 рази ($p<0,001$ для всіх порівнянь).

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій:

1. Rykov SO, Korobov KV, Mogilevskyy SYu, Ziablitsev DS. Progression of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the connection with the blood endothelial monocyte-activating polypeptide-II level. Медичні науки України. 2020; 16 (4):15-21. [179]

2. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7. [37]

3. Korobov K. Association of glycation markers with the progression of the initial stages of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Journal of education, health and sport. 2021; 3:97-112. [136]

4. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Особливості ураження парних очей при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 87-9. [38]

5. Коробов КВ, Риков СО, Могілевський СЮ. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36. [20]

6. Коробов КВ. Утворення досконалих кінцевих продуктів глікування при непроліферативній діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 112-4. [21]

7. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Вміст у крові ендотеліального моноцитаактивууючого поліпептиду-II при непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 124-5. [39]

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2-ГО ТИПУ

5.1. Результати однофакторного логістичного аналізу

Результат розрахунків β -коефіцієнтів для предикторів однофакторних логістичних рівнянь, які моделюють вплив незалежних змінних на наявність або відсутність прогресування ДР та їх ефективність наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Коефіцієнти предикторів однофакторних регресійних моделей прогнозування ймовірності прогресування НПДР та їх статистична значимість

Показники	$\beta \pm SE$	Wald	95% BI	p
«AGE-CML»				
Стала змінна	-4,739 \pm 1,213	15,26	-(7,116-2,361)	<0,001
AGE-CML	0,008 \pm 0,002	16,76	0,004-0,012	<0,001
«sRAGE»				
Стала змінна	3,291 \pm 0,746	19,43	1,828-4,574	<0,001
sRAGE	-6,020 \pm 1,403	18,40	-(3,269-3,269)	<0,001
«EMAP-II»				
Стала змінна	-3,618 \pm 0,949	14,53	-(5,479-1,758)	<0,001
EMAP-II	0,979 \pm 0,235	17,35	0,518-1,439	<0,001
«Тривалість діабету»				
Стала змінна	-3,492 \pm 0,765	20,82	-(4,992-1,992)	<0,001
Тривалість захворювання	0,870 \pm 0,168	26,96	0,542-1,199	<0,001

Примітки:

1. $\beta \pm SE$ – коефіцієнти регресійного рівняння та їх стандартна помилка;
2. Wald – статистика Вальда;
3. 95% BI – 95% вірогідний інтервал для коефіцієнтів регресії;
4. p – вірогідність відмінностей від нульової гіпотези (приймається коли $p < 0,05$).

Аналіз наведених в таблиці даних свідчив про вірогідні відмінності β -коефіцієнтів залучених предикторів від нульової гіпотези ($p < 0,001$ во всіх випадках). Їх знаки вказували на пряму залежність підсумкової змінної регресійних рівнянь від вмісту в крові AGE-CML і ЕМАР-II, а також тривалості діабету і, в той же час, на зворотну – від вмісту в крові sRAGE.

В наступній таблиці приведено дані узагальнених статистичних характеристик розроблених регресійних рівнянь (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Статистичні характеристики регресійних рівнянь прогнозу ймовірності прогресування НПДР

Предиктор рівняння	R^2	$-2 \cdot \log$	χ^2	p
AGE-CML	0,426	86,96	34,30	<0,001
sRAGE	0,331	95,85	25,41	<0,001
ЕМАР-II	0,375	91,83	29,43	<0,001
Тривалість діабету	0,705	73,44	87,24	<0,001

Примітки:

1. R^2 – коефіцієнт псевдо-детермінації Нейджелкерка;
2. $-2 \cdot \log$ – коефіцієнт максимальної правдоподібності для повної моделі;
3. χ^2 – критерій хі-квадрат Пірсона;
4. p – вірогідність відмінностей від нульової гіпотези (приймається коли $p < 0,05$).

Проведений аналіз узагальнених статистичних показників розрахованих моделей виявив найбільшу відповідність між предиктором і підсумковою змінною для регресійних рівнянь, які описували впливи тривалості діабету на прогресування НПДР: $R^2=0,705$; $-2 \cdot \log=73,44$; $\chi^2=87,24$; $p < 0,001$ і вмісту в крові AGE-CML: $R^2=0,426$; $-2 \cdot \log=86,96$; $\chi^2=34,30$; $p < 0,001$ та меншу – для вмісту в крові ЕМАР-II і sRAGE.

Знаходження межових значень, які призводять до ймовірності прогресування ДР для вивчаємих предикторів здійснено на підставі аналізу показників ROC-діаграм: чутливості і специфічності логістичних регресійних рівнянь.

На першому етапі проведено аналіз ROC-діаграм (рис. 5.1) для оцінки адекватності розроблених моделей.

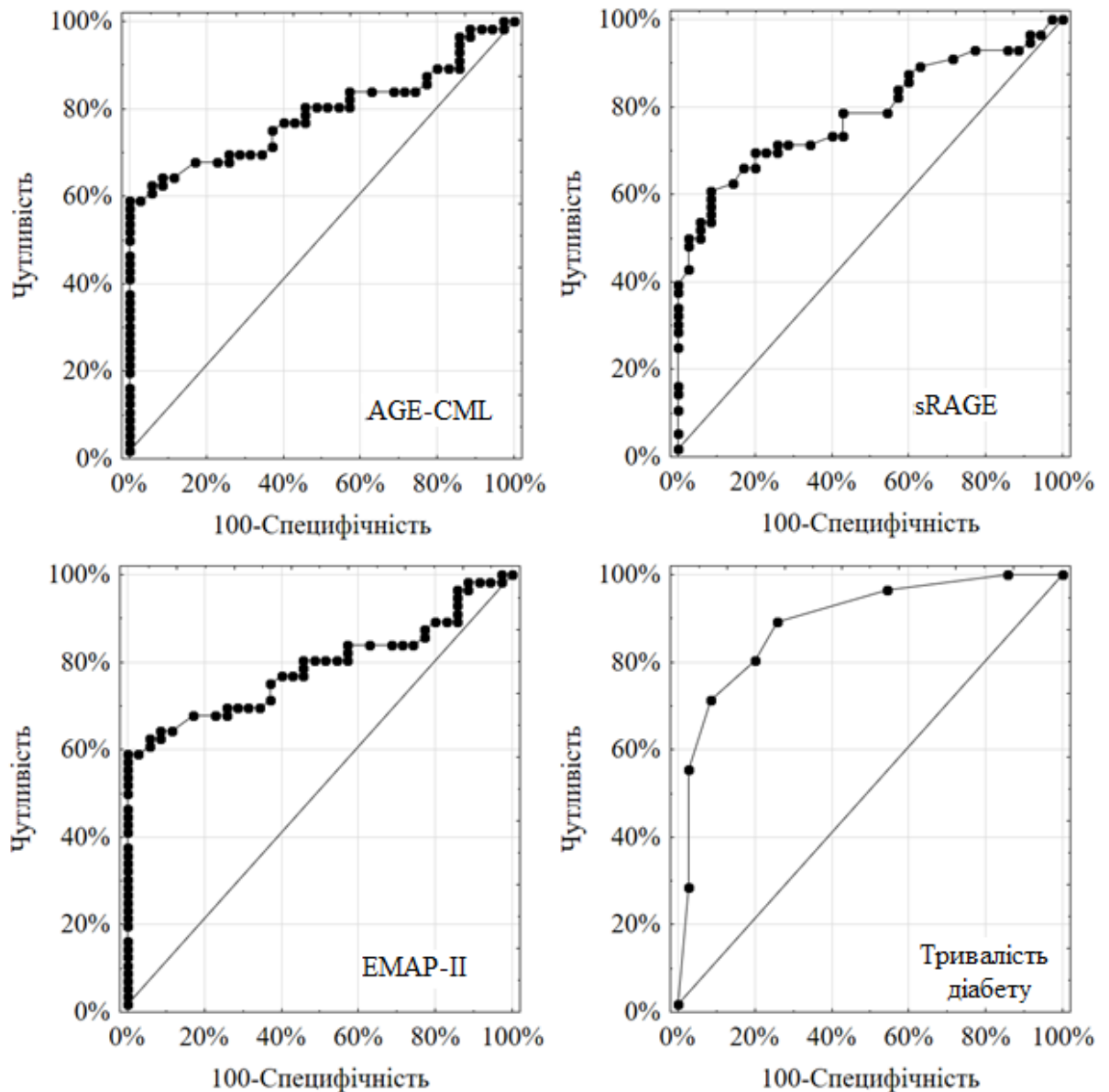
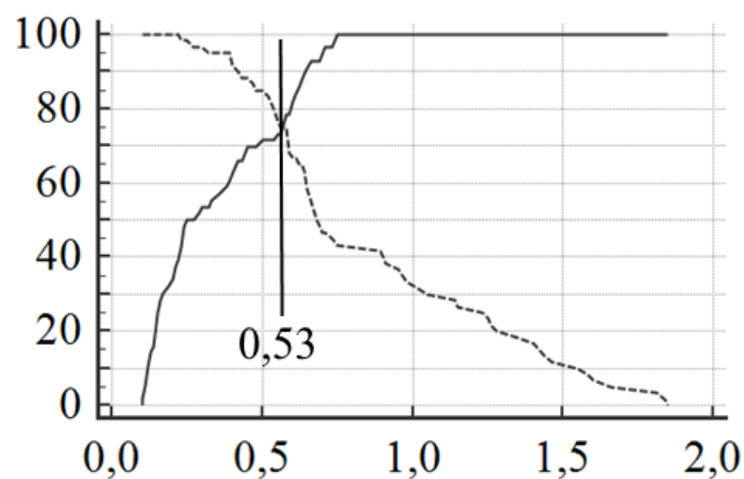
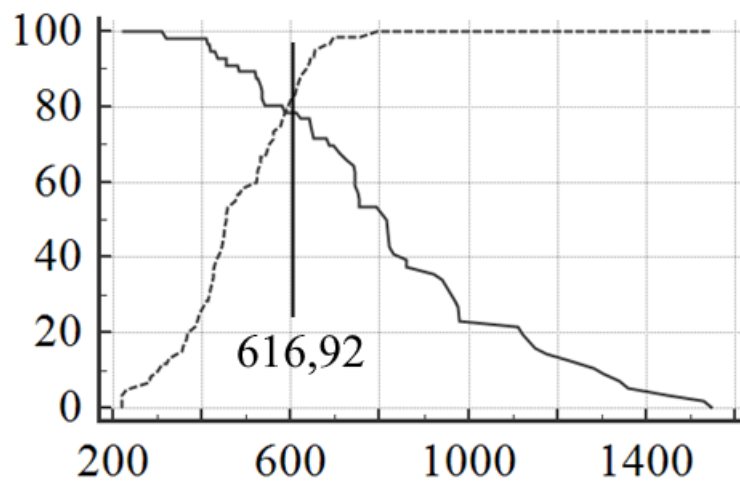


Рис. 5.1 ROC-діаграми для регресійних моделей прогнозу ймовірності прогресування НПДР. Діагональною лінією відображена межа, що відповідає нульовій гіпотезі (AUC=0,5)

Відображені дані свідчили про задовільні операційні характеристики регресійних рівнянь і підтверджували значимість зв'язку між предикторами і ймовірністю прогресування НПДР: для моделі впливу тривалості діабету вона була найбільшою: $AUC=0,893\pm 0,035$ (95% ВІ 0,810-0,948) і послідовно зменшувалася для вмісту у крові AGE-CML: $AUC=0,825\pm 0,044$ (95% ВІ 0,731-0,897; $p<0,001$); ЕМАР-II: $AUC=0,788\pm 0,047$ (95% ВІ 0,690-0,867; $p<0,001$) і, нарешті, sRAGE: $AUC=0,786\pm 0,047$ (95% ВІ 0,688-0,865; $p<0,001$).

На другому етапі проаналізовано діаграми залежності чутливості і специфічності розроблених регресійних моделей від вмісту в крові AGE-CML, sRAGE, ЕМАР-II та тривалості діабету (рис. 5.2).

початок рис. 5.2



продовження рис. 5.2

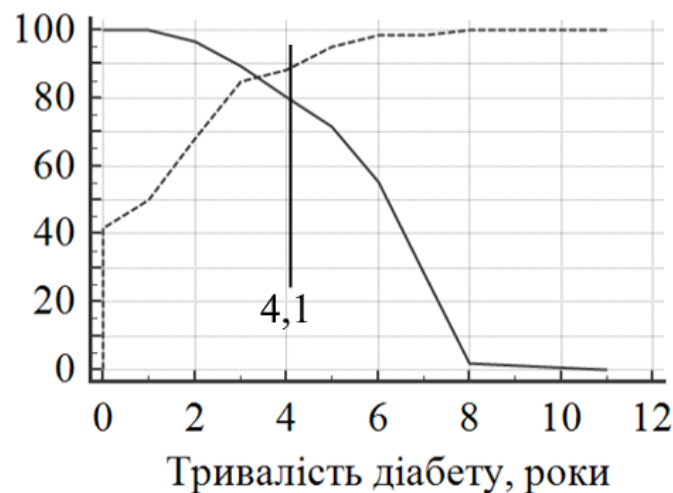
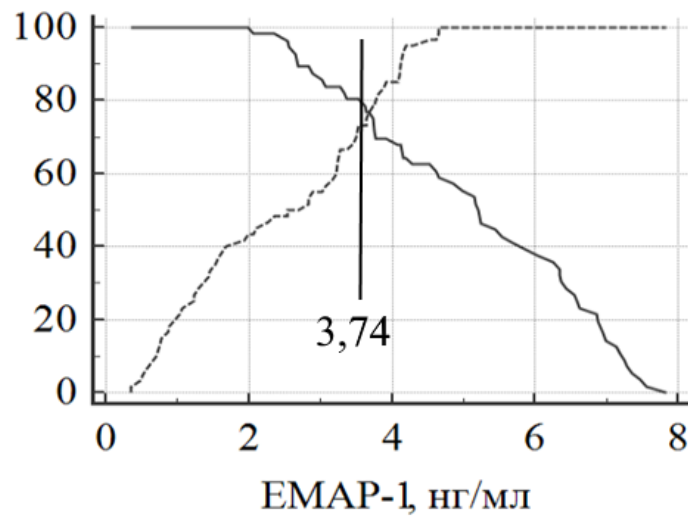


Рис. 5.2. Діаграми залежності чутливості (позначено сполушною лінією) і специфічності (позначено пунктиром) у відсотках (по вертикальних висях) від вмісту у крові AGE-CML, sRAGE, ЕМАР-II та тривалості діабету (по горизонтальних висях).

Межі для критичних значень змінних, які задовольняють умовам підбору, відображені вертикальною лінією з цифровим значенням

При аналізі діаграм встановлено межові значення маркерів і тривалості діабету, при яких досягнуто максимально можливу точність прогнозу ймовірності прогресування ДР (показник чутливості) і, водночас

– мінімальну помилку прогнозу стабільного перебігу захворювання (показник специфічності).

Такими значеннями для AGE-CML було обрано 616,92 нг/мл, для sRAGE – 0,53 нг/мл, для ЕМАР-II – 3,74 нг/мл і для тривалості діабету – 4,10 років.

Враховуючи напрямок залежності підсумкової змінної від вказаних предикторів, слід зазначити, що ймовірність прогресування НПДР на протязі 1 року спостереження є можливою при значеннях вмісту у крові пацієнтів: AGE-CML і ЕМАР-II більше 616,92 нг/мл і 3,74 нг/мл, відповідно, та – sRAGE – менш, ніж 0,53 нг/мл. Співдружний ефект має термін тривалості діабету – понад 4,1 року.

На третьому етапі оцінювали показники чутливості, специфічності і точності розроблених моделей при наведених вище межових значеннях. Результати аналізу наведено в таблиці 5.3 і презентовано на рис. 5.3.

Таблиця 5.3

Класифікаційні характеристики однофакторних регресійних моделей прогнозу ймовірності прогресування НПДР в залежності від межових значень вмісту в крові AGE-CML, sRAGE, ЕМАР-II та тривалості діабету

Маркер	Значення показника і прогноз НПДР	За фактом, n	За прогнозом, n	Правильність прогнозу, %	Точність моделі, %
AGE-CML	>616,92: прогрес	56	44	78,57	72,53
	≤616,92: стабільність	35	26	74,28	
sRAGE	≤0,53: прогрес	56	40	71,42	71,43
	>0,53: стабільність	35	25	71,43	
ЕМАР-II	>3,74: прогрес	56	42	75,00	70,33
	≤3,74: стабільність	35	22	62,86	
Тривалість діабету	>4,10: прогрес	56	45	80,36	80,22
	≤4,10: стабільність	35	28	80,00	

Таким чином, виявлена прямий вплив на ймовірність прогресування НПДР вмісту в крові AGE-CML і ЕМАР-II, а також тривалості діабету і зворотний – вмісту в крові sRAGE.

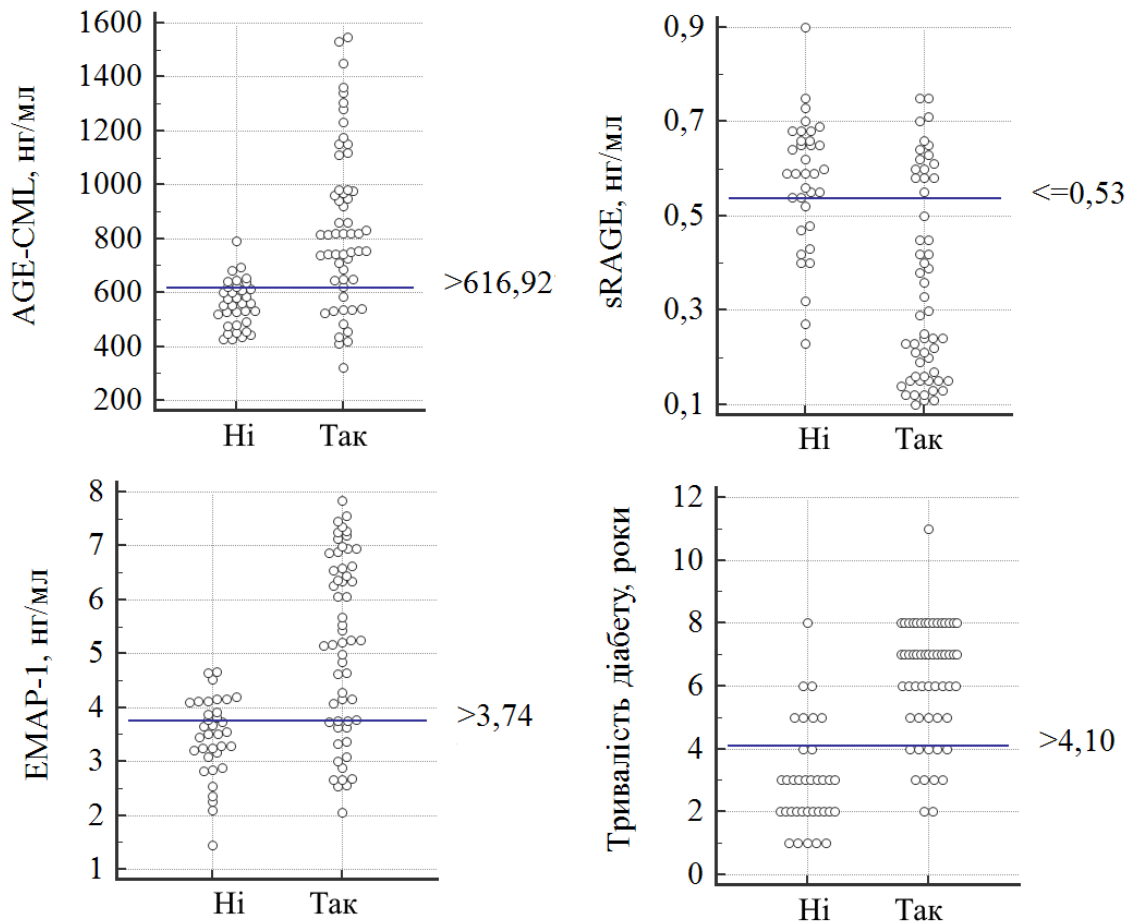


Рис. 5.3. Розподіл фактичних результатів при стабільному перебігу післяопераційного періоду (позначено «Ні») та при наявності прогресування стадії ДР (позначено «Так») в залежності від встановлених межових значень вмісту у крові AGE-CML, sRAGE, ЕМАР-II та тривалості діабету (позначено горизонтальною лінією з відповідними значеннями показників)

Ймовірність прогресування НПДР на протязі 1 року спостереження є можливою при значеннях вмісту у крові пацієнтів: AGE-CML і ЕМАР-II

більше 616,92 нг/мл і 3,74 нг/мл, відповідно, та – sRAGE – менш, ніж 0,53 нг/мл.

Співдружній ефект має термін тривалості діабету – понад 4,1 року. Точність знаходиться моделей на рівні 70,3-80,2%.

5.2. Модель прогнозу ймовірності прогресії діабетичної ретинопатії

На попередніх етапах дослідження було встановлено, що наявність початкових діабетичних змін сітківки, як і їх прогресія протягом 1 року були пов'язані із вмістом у крові маркерів глікування та ЕМАР-II. Отримання такого результату вказувало на необхідність доведення впливу сироваткових маркерів на прогресію очних змін, що було виконано шляхом логістичного регресійного аналізу.

Результат розрахунків β -коефіцієнтів для незалежних змінних рівняння багатofакторної логістичної регресії та їх статистична значимість представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Коефіцієнти предикторів багатofакторної регресійної моделі прогнозування ймовірності прогресування ДР та їх статистична значимість

Показники	$\beta \pm SE$	Wald	95% BI	p
1	2	3	4	5
Тривалість діабету	0,857 \pm 0,225	14,87	0,426-1,307	<0,001
Вміст в крові глюкози	0,160 \pm 0,190	0,70	-0,214-0,534	0,401
Вміст в крові HbA1c	0,372 \pm 0,412	0,82	-0,436-1,181	0,366

продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
Вміст в крові AGE-CML	0,010±0,003	3,93	0,001-0,012	0,047
Вміст в крові sRAGE	0,437±2,354	0,03	-4,177-5,051	0,852
Вміст в крові ЕМАР-II	0,727±0,385	3,56	-0,028-1,483	0,059
Стала змінна	-11,431±4,822	9,11	-(24,006-5,105)	0,002

Примітки:

1. $\beta \pm SE$ – коефіцієнти регресійного рівняння та їх стандартна помилка;
2. Wald – статистика Вальда;
3. 95% ВІ – 95% вірогідний інтервал для коефіцієнтів регресії;
4. p – вірогідність відмінностей від нульової гіпотези (приймається коли $p < 0,05$).

За ознакою вірогідності відмінностей від нульової гіпотези відібрано наступні змінні, які можуть бути використані в якості предикторів прогностичної моделі: «Тривалість діабету» і «Вміст в крові AGE-CML». Вони мають прямий зв'язок з залежною змінною.

В якості математичного вираження моделі прогнозу ймовірності прогресування НПДР може бути використана формула:

$$P_{\text{НПДР}} = 1/(1+e^{-(11,431+0,857*\text{ТД}+0,010*\text{AGE})}) \quad (5.1),$$

де: $P_{\text{НПДР}}$ – ймовірності прогресування НПДР;

ТД – тривалість діабету, роки;

AGE – вміст в крові AGE-CML, нг/мл.

Операційні характеристики розробленої моделі відображено на ROC-діаграмі (рис. 5.4).

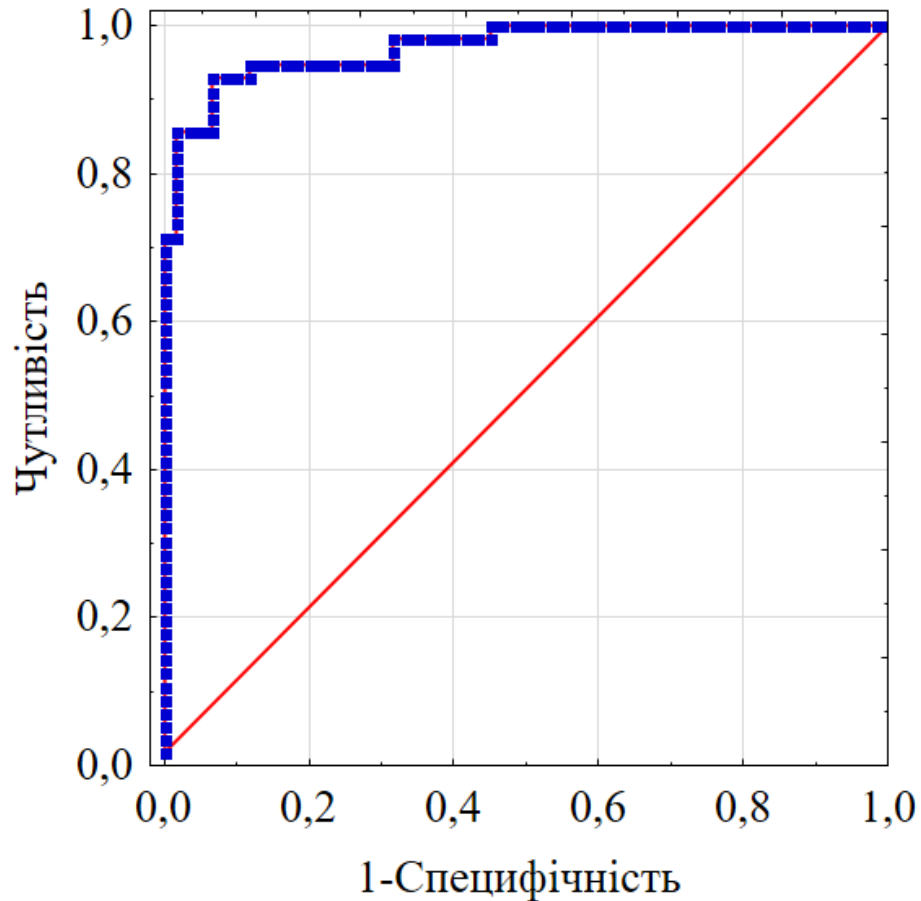


Рис. 5.4. ROC-діаграма для моделі прогнозу прогресії НПДР. Червоною лінією відображена межа відповідно до нульової гіпотези (AUC=0,5)

Значимість зв'язку між предикторами і залежною змінною описують наступні параметри ROC-діаграми: $AUC=0,971\pm 0,013$ (95% ВІ 0,922-0,993). Ці показники статистично значимо відрізняються від значення $AUC=0,500$, яке прийняте для нульової гіпотези ($p<0,001$).

Про задовільну відповідність розрахованих даних фактичним свідчать показники загальної відповідності моделі: $-2*\log=47,75$; $\chi^2=112,92$ ($p<0,001$); $R^2=0,830$.

Класифікаційні характеристики моделі для стандартної точки відсікання двох протилежних за змістом результатів прогнозу позитивного і негативного (cut off=0,5) наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Класифікаційні характеристики регресійної моделі прогнозу НІДР
(граничне значення ймовірності: cut off=0,5)**

Прогресія ДР за фактом	Прогресія НІДР за прогнозом		Відсоток правильних даних
	НІМАЄ	Є	
НІМАЄ (n=35)	32	3	91,43 %
Є (n=56)	4	52	92,86 %
Загальна правильність прогнозу: Відношення шансів:			92,31 % 182,0

Таким чином, проведений аналіз показав, що при використанні розробленої моделі, яка включала тривалість діабету (роки) та вміст у крові AGE-CML (нг/мл) може бути досягнуто безпомилкове прогнозування прогресії НІДР протягом 1 року спостереження при загальній правильності прогнозу 92,3%.

Для прикладу розрахунку ймовірності прогресії ДР наводимо такі клінічні випадки.

1. Пацієнтка А., 75 років. Тривалість ЦД2 – 8 років. МГЗК OD – 0,9; OS – 0,6. Глюкоза крові – 6,0 ммоль/л, глікований гемоглобін – 8,4%. Вміст у крові AGE-CML – 815 нг/мл; sRAGE – 0,39 нг/мл; ЕМАР-II – 7,55 нг/мл. Стадія ДР на початку дослідження: OD – no retinopathy (ETDRS 10); OS – no retinopathy (ETDRS 14). Стадія ДР через 1 рік спостереження: OD – помірна НІДР (ETDRS 35); OS – помірна НІДР (ETDRS 47).

Висновки.

1. Рівні AGE-CML та ЕМАР-II суттєво перевищували межові для прогресування ДР, а вміст sRAGE був суттєво нижчим за межовий; тривалість діабету перевищувала межове значення (див. табл. 5.3), що дозволяло прогнозувати прогресію ДР.

2. Розрахунок ймовірності прогресії за моделлю (5.1) надав значення $P_{\text{НПДР}}=0,973$, що відповідає прогресії ДР.

3. Пацієнт Б., 62 роки. Тривалість ЦД2 – 5 років. МГЗК OD – 0,6; OS – 0,5. Глюкоза крові – 8,1 ммоль/л, глікований гемоглобін – 7,4%. Вміст у крові AGE-CML – 620 нг/мл; sRAGE – 0,43 нг/мл; ЕМАР-II – 2,36 нг/мл. Стадія ДР на початку дослідження: OD – no retinopathy (ETDRS 10); OS – no retinopathy (ETDRS 15). Стадія ДР через 1 рік спостереження: OD – no retinopathy (ETDRS 10); OS – no retinopathy (ETDRS 15).

Висновки.

1. Рівень AGE-CML перевищував межовий, ЕМАР-II – був нижче межового, sRAGE – був нижчим за межовий (див. табл. 5.3), тривалість діабету незначно перевищувала межовий рівень, що не дозволяло однозначно прогнозувати прогресію ДР.

2. Розрахунок ймовірності прогресії за моделлю (5.1) надав значення $P_{\text{НПДР}}=0,280$, що прогнозувало відсутність прогресії ДР.

3. Пацієнтка В., 55 років. Тривалість ЦД2 – 8 років. МГЗК OD – 1,0; OS – 0,8. Глюкоза крові – 10,5 ммоль/л, глікований гемоглобін – 8,5%. Вміст у крові AGE-CML – 750 нг/мл; sRAGE – 0,24 нг/мл; ЕМАР-II – 4,16 нг/мл. Стадія ДР на початку дослідження: OD – no retinopathy (ETDRS 10); OS – no retinopathy (ETDRS 10). Стадія ДР через 1 рік спостереження: OD – початкова НПДР (ETDRS 20); OS – помірна НПДР (ETDRS 35).

Висновки.

1. Рівні AGE-CML та ЕМАР-II перевищували межові для прогресування ДР, а вміст sRAGE був нижчим за межовий; тривалість діабету перевищувала межове значення (див. табл. 5.3), що дозволяло прогнозувати прогресію ДР.

2. Розрахунок ймовірності прогресії за моделлю (5.1) надав значення $P_{\text{НПДР}}=0,949$, що відповідає прогресії ДР.

Резюме до розділу 5

Проведення однофакторного регресійного аналізу дозволило підтвердити вірогідність впливу вмісту в крові AGE-CML, sRAGE і ЕМАР-II, а також тривалості діабету на ймовірність прогресії НПДР протягом 1 року спостереження. Виявлений прямий вплив на ймовірність прогресування НПДР вмісту в крові AGE-CML і ЕМАР-II, а також тривалості діабету і зворотний – вмісту в крові sRAGE. Розраховані критичні (межові) рівні у крові вивчених маркерів: прогресування НПДР на протязі 1 року спостереження є можливим з точністю на рівні 70,3-80,2% при вмісті у крові AGE-CML і ЕМАР-II більше 616,92 нг/мл і 3,74 нг/мл, відповідно, та – sRAGE – менш, ніж 0,53 нг/мл. Співдружній ефект має термін тривалості діабету – понад 4,1 року. Багатофакторний аналіз дозволили виявити найбільш значущі показники – тривалість діабету і вміст у крові AGE-CML, з точністю прогнозу прогресії НПДР 92,3%.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій:

1. Rykov SO, Korobov KV, Mogilevskyy SYu, Ziablitsev DS. Progression of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the connection with the blood endothelial monocyte-activating polypeptide-II level. Медичні науки України. 2020; 16 (4):15-21. [179]
2. Рыков СО, Коробов КВ, Могилевський СЮ. Прогресування початкової діабетичної ретинопатії: зв'язок зі станом вуглеводного обміну. Архів офтальмології України. 2020; 8 (3):8-14. [36]
3. Коробов КВ. Прогресування початкових стадій діабетичної непроліферативної ретинопатії та маркери глікування при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022; 10 (1):17-24. [22]
4. Рыков СА, Коробов КВ, Могилевский СЮ, Варивончик ДВ. Прогнозирование развития начальной стадии непролиферативной диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа. Офтальмология. Восточная Европа. 2022; 12 (1):24-37. [40]

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як було встановлено у результаті літературного пошуку, мікроангіопатія є одним із найпоширеніших (67,2%) ускладнень ЦД2 [111, 213, 214]. Кількість хворих на ДР в світі досягає 94 млн. людей. Загальноновизнано, що золотим стандартом встановлення ступеня важкості ДР є кольорове фотографування очного дна, з оцінкою клінічних ознак AirLine House [5, 191]. Уніфікованою класифікацією ДР є EDTRS, яка включає 90 рівнів важкості: від відсутності ознак до їх максимальної вираженості. Характерним для початкової НПДР є поява МА, МГ, ІРМА та зон неперфузії сітківки.

В патогенезі НПДР, крім оксидативного стресу, запалення, гексозамінового та поліолового шляхів метаболізму глюкози, активації протеїнкінази С важливе місце належить нагромадженню у крові та тканинах кінцевих продуктів глікування (AGE) та їх зв'язуванню з полілігандним трансмембранним білком – RAGE [106, 122].

В структурах ока він експресується на мікроглії, перицитах, клітинах Мюллера та пігментному епітелії та при ЦД сприяє хронічному запаленню з підвищеним синтезом факторів росту, прозапальних цитокінів, молекул адгезії, MAPK, ядерного фактору NF- κ B, активації VEGF [182, 188]. Опосередкована сорбітолом патологічна дія AGE в сітківці призводить до гіперосмолярного стану з пошкодженням ендотелію та потовщення базальної мембрани. Комплекс AGE-RAGE виступає в ролі індуктора вироблення та кумуляції активних форм кисню, TNF α , ЕМАР-II, що запускає механізм активації проапоптотичних білків в структурах ока, зокрема в перицитах [129].

Проведені офтальмологічні та клініко-лабораторні дослідження

показали, що за наявності початкових діабетичних змін сітківки у пацієнтів з ЦД2 порушення вуглеводного обміну були більш виражені. Також і давність захворювання була більше. Через 1 рік спостереження у таких пацієнтів прогресія була відзначена у 92% випадків. Такі дані прямо підтверджували визначальну роль порушень вуглеводного обміну на початкових стадіях ДР [31].

Гіперглікемія провокує продукцію реактивних видів кисню в мітохондріях і запускає оксидативний стрес [153]. Це призведе до окислення регенераторних полімераз та пригнічення експресії основного гліколітичного ферменту – гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, що утруднює обмін проміжних метаболітів глюкози і запускає поліоловий та гексозаміновий патологічні механізми [105].

Першочерговим патофізіологічним механізмом в розвитку початкових стадій ДР при стійкій гіперглікемії є оксидативний стрес, який також провокує розвиток хронічного запалення [153]. Ще одним паралельним процесом є порушення гексозамінового шляху, який є причиною підвищеної експресії гена ангіотензиногену. Активність ангіотензину II корелює з активністю протеїнкінази C у клітинах сітківки, та є предиктором підвищеної активності поліолового шляху метаболізму глюкози з наростанням окислювального стресу [93]. Окремо варто зазначити, що під впливом ангіотензину II зростає проліферація міоцитів судинної стінки [116].

Найбільш ранніми проявами ДР є МА - патологічне місцеве розширення просвіту судин, що при флюоресцентній ангіографії реєструються у вигляді яскравих ділянок [4]. Характер та швидкість цього процесу напряму залежить від інтенсивності окисного стресу та утворення досконалих кінцевих продуктів глікування (Advanced Glicated End Products – AGE) в організмі, наприклад, – глікованого гемоглобіну

[88]. В наших дослідженнях показана позитивна залежність судинних порушень та їх прогресії від вмісту HbA1c.

Результатом прогресивного стоншення судинної стінки є її розрив з утворенням МГ, які можуть бути різними за формою і розміром. На флюоресцентній ангіограммі вони візуалізуються як темні плями, оскільки блокують відображення світла від судинної оболонки. Перебіг непроліферативної ДР визначається як кількістю МА та МГ в 4-5 стандартних полях з 7 можливих при проведенні флюоресцентної ангіографії на фундус-камері, так й ступенем їх вираженості. Саме це співвідношення визначає важкість патологічного процесу [131]. Наростання кількості МА та МГ декомпенсує капілярну систему сітківки з формуванням менших за розміром зон ретинальної неперфузії та ішемії [166]. Ці інtrarетинальні ділянки, які представлені звивистими, малодиференційованими дрібними повнокровними капілярами і венулами, об'єднують в одну клінічну ознаку – ІРМА [186]. Їх вираженість, в порівнянні зі стандартною фотографією хоча б однієї зони, також є одним з критеріїв при оцінці ступеню важкості ДР [77].

Отже, на першому етапі дослідження було встановлено, що на початку дослідження у більшості пацієнтів (72,5%) ДР не було на обох очах, а у 27,5% на одному з очей були відзначені поодинокі судинні зміни. У останніх випадках давність захворювання на ЦД2 була більшою (в середньому на 3 роки), порушення вуглеводного обміну були більш вираженими.

Протягом 1 року спостереження очні зміни прогресували не однаково: за відсутності ДР на обох очах прогресія була відмічена у 50,0%, тоді як за наявності початкових судинних змін на одному оці – у 92,0%. Пацієнти з прогресією мали більший стаж діабету та гірші показники вуглеводного обміну.

Порушення зору, викликане ДР, є одним з ранніх мікросудинних ускладнень ЦД2, яке проявляється вже через 4-5 років після початку захворювання [126, 206]. У зв'язку з цим у рамках нашого дослідження була проаналізована давність захворювання: у пацієнтів без ДР на обох очах тривалість ЦД2 склала $4,20 \pm 0,23$ роки, а у пацієнтів з наявністю судинних аномалій на початку дослідження – $7,16 \pm 1,11$ років, тобто на 3 роки більше ($p < 0,001$). Це дозволило встановити прямий зв'язок тривалості захворювання і розвитку судинних змін сітківки.

За даними [32] в 15-30% випадків ознаки ДР виявляють вже на момент первинної постановки діагнозу ЦД2, через 10 років – у кожного другого пацієнта, а через 30 років – у 9 із 10 пацієнтів. Нашими дослідженнями показано, що перші ознаки ДР з'являються спочатку на одному оці при тривалості захворювання $7,16 \pm 1,11$ років у 27,5% пацієнтів. Протягом 1 року парні очі без ДР прогресують у 41,7% випадків, очі з початковими змінами – у 88,0%, а парні до них очі – у 60,0%.

Найбільш ранніми проявами ДР є МА - патологічне місцеве розширення просвіту судин, що при флюоресцентній ангіографії реєструються у вигляді яскравих ділянок [5]. Характер та швидкість цього процесу напряму залежить від інтенсивності окисного стресу та утворення досконалих кінцевих продуктів глікування (Advanced Glycated End Products – AGE) в організмі, наприклад, – глікованого гемоглобіну або альбуміну [88, 99]. Як вже було відмічено, в наших дослідженнях показана позитивна залежність судинних порушень та їх прогресії від вмісту HbA1c. Появлення МА за Підсумковою шкалою тяжкості ДР оцінюється рівнем ETDRS 20 [5], що відповідає початковій НПДР. У наших дослідженнях 13,6% парних очей без початкових судинних змін через 1 рік мали поодинокі МА, а ще 15,2% – помірні МА поряд з

іншими судинними аномаліями (рівень ETDRS 35, 43, 47), що разом склало 28,8% (помірна НПДР). Очі, які на початку дослідження ДР не мали, але були парними до очей з початковими судинними аномаліями мали НПДР у 68% випадків та гірший стан вуглеводного обміну. Отже, було показано, що за наявності початкових змін сітківки прогресія НПДР суттєво вище.

Результатом прогресивного стоншення судинної стінки є її розрив з утворенням МГ, які можуть бути різними за формою і розміром. На флюоресцентній ангіограмі вони візуалізуються як темні плями, оскільки блокують відображення світла від судинної оболонки [5]. Перебіг НПДР визначається як кількістю МА та МГ в 4-5 стандартних полях з 7 можливих при проведенні флюоресцентної ангіографії на фундус-камері, так й ступенем їх вираженості. Саме це співвідношення визначає важкість патологічного процесу [131]. Наростання кількості МА та МГ декомпенсує капілярну систему сітківки з формуванням зон ретинальної неперфузії та ішемії [166]. Ці інтраретинальні ділянки, що представлені звивистими, малодиференційованими дрібними повнокровними капілярами і венулами, об'єднують в одну клінічну ознаку – ІРМА [186]. Їх вираженість є одним з критеріїв при оцінці ступеню важкості ДР [77]. Такі ознаки у нашому дослідженні фіксувалися при помірній НПДР, частота якої через 1 рік була максимальною за умов наявності початкових судинних аномалій: 60,0% проти 15,2% на парних очах без початкових змін. Це вказувало на те, що не тільки прогресія у першому випадку була більшою, але й тяжкість судинних порушень сягала максимальної вираженості.

У нашому дослідженні показано, що порушення вуглеводного обміну на початку дослідження були більш вираженими за умов прогресії ДР, що стосувалося як рівню глікемії, так і HbA1c. Через 1 рік

стадії ДР відповідало збільшення вмісту у крові HbA1c, який є показником неферментативного глікування білків за умов ЦД2 [32]. Відомо, що хронічна гіперглікемія активує оксидативний стрес [153]. Це призведе до окислення регенераторних полімераз та пригнічення експресії основного гліколітичного ферменту – гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, що утруднює обмін проміжних метаболітів глюкози і запускає поліоловий та гексозаміновий патологічні механізми [105]. Крім того, оксидативний стрес провокує розвиток хронічного запалення [153], підвищує експресію гена ангіотензиногену, що поряд з активацією протеїнкінази С посилює ліпідну пероксидацію, утворення сорбітолу та проліферацію міоцитів судинної стінки [93, 116]. Отже, поява судинних аномалій через декілька років захворювання пов'язана із складними патогенетичними механізмами, які запускаються хронічною гіперглікемією. Нами встановлено, що прогресія ДР суттєво збільшується за умов початкових судинних аномалій: за їх наявності протягом 1 року у 60,0% очей формується помірна НПДР.

Таким чином, підсумком цього етапу дослідження було встановлення, що серед парних очей без початкових судинних змін у 58,3% випадків стан ока протягом 1 року лишався стабільним, тоді як у решти 41,7% відбувалася прогресія очних змін, причому НПДР розвивалася на 28,8% очей. При цьому, найбільший рівень прогресії (88,0%) був відзначений на очах без діабетичних змін, які були парними до очей з початковими судинними аномаліями. Цей показник у 2,1 раза перевищував такий на парних очах без початкових діабетичних змін ($p < 0,001$).

Цікавим виявився й той факт, що очі, які мали судинні аномалії (бал EDTRS 14, 15) на початку дослідження, протягом 1 року прогресували до НПДР у чотири рази частіше, ніж очі, які початкових

змін не мали: 60,0% проти 15,2% ($p < 0,001$). Такі очі мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік та гірший стан вуглеводного обміну за рівнем у крові HbA1c ($p < 0,001$). Також було встановлено, що перші ознаки ДР у вигляді судинних аномалій з'являються спочатку на одному оці при тривалості захворювання $7,16 \pm 1,11$ років у 27,5% пацієнтів. Протягом 1 року парні очі без ДР прогресують у 41,7% випадків, очі з початковими змінами – у 88,0%, а парні до них очі – у 60,0%.

Наступним етапом дослідження було встановлено ролі маркерів глікування у розвитку НПДР. Стратифікація за ступенем НПДР через 1 рік спостереження показала певну залежність вираженості діабетичних змін від початкового вмісту продуктів глікування – найбільших змін було відзначено при помірній НПДР і саме у цих випадках приріст AGE-CML був максимальним, а sRAGE сягав мінімальних значень.

Ефект AGE на білки проявляється в їх ковалентному зшиванні з біохімічною модифікацією, що призведе до порушення структури і функції клітини. Цей процес має вплив на сусідні клітини також, змінюючи структуру функціонування білка та опосередковано активує сигнальний шлях RAGE [221]. Специфічні AGE-зв'язуючі протеїни в міжклітинному матриксі здатні розпізнавати та захоплювати саме модифіковані білки. Також його рівень визначає ступінь ендотеліальної дисфункції [55].

Отже, процес патологічного глікування білків та активації шляху AGE-RAGE є одним з самих перших патологічних чинників пошкодження клітин при хронічній гіперглікемії. Згідно нашим дослідженням, вміст AGE при ЦД2 був суттєво збільшеним, причому як у пацієнтів без діабетичних змін сітківки, так і за їх наявності. При цьому, вміст AGE у пацієнтів 2-ї групі (при наявності первинних

діабетичних змін сітківки на одному оці), які мали стаж захворювання $7,16 \pm 1,11$ років був у 1,3 рази вищим, ніж у 1-й групі (відсутність змін на обох очах) зі стажем $4,2 \pm 2,23$ років. У обох групах вміст маркера суттєво перевищував контрольний (у 1,9 та 2,4 рази, відповідно).

З цього порівняння витікає, що активність глікування збільшується до того, як починається діабетичне пошкодження сітківки, можливо, – відразу після початку захворювання, але його вплив на розвиток ДР починається, в середньому, через 4 роки після захворювання, а через 7 років охоплює 27,5% пацієнтів. Через 1 рік спостереження зміни сітківки спостерігалися вже у 50,5% пацієнтів, з максимальною швидкістю прогресії на очах, парних до тих, що вже зазнали діабетичних змін.

Ще однією з причин активації шляху AGE-RAGE є зменшення пулу циркулюючих рецепторів – sRAGE. Більша їх частина генерується протеолізом пов'язаних з мембраною RAGE [185]. sRAGE функціонують як рецептори приманки та запобігають мембранному зв'язуванню AGE. У наших дослідженнях визначено зменшення вмісту циркулюючого пулу рецептору, що також було пов'язано із ступенем прогресії НПДР.

Щодо встановленої більш швидкої прогресії ДР через 1 рік на парних до тих, що мали пошкодження очей, можна зазначити, що активація шляху AGE-RAGE тісно пов'язана з іншими факторами патогенезу ДР. Важливе місце в підтримці хронічного запалення має ядерний фактор NF- κ B, активатором якого є RAGE. В умовах підвищеної кількості останніх, ефект NF- κ B має позитивний зворотний зв'язок, що й обумовлює хронічний характер запалення [182]. Отже, вже почавшись, патологічний процес набуває характер самопідтримки та прогресування за типом «хибного» кола.

Виходячи з цих даних, можна також пояснити отриманий результат зі стратифікацією за стадією ДР через 1 рік. Найбільших

діабетичних проявів з ETDRS 35, 43, 47, що відповідало помірній НПДР, було визначено у пацієнтів з максимальним початковим вмістом AGE-CML і мінімальним – sRAGE. Підсилення шляху AGE-RAGE знімає заборонний сигнал на проліферацію ендотеліальних клітин, активує утворення VEGF і полегшує ангиогенез, приводить до загибелі перицитів, що й є вирішальними чинниками в розвитку судинних аномалій при НПДР [130].

Патологічна дія AGE в структурах ока реалізується опосередковано через сорбітол [122]. Останній є 6-атомним гідрофільним спиртом, що акумулюється в цитоплазмі і приводить до розвитку гіперосмолярного стану. Він пошкоджує ендотелій судин дрібного калібру з потовщенням базальної мембрани; в сітківці посилюється втрата перицитів і пігментного епітелію сітківки [150, 158]. У дослідженнях [159] також було встановлено зв'язок активації полового шунта та розвитку ДР.

Накопичення AGE-RAGE в перицитах опосередковано через вплив на механізми оксидативного стресу, який індукує кумуляцію активних форм кисню в сітківці [168]. Паралельна активація комплексу фосфотидил-холінова фосфоліпаза С-сфінгомеліназа – фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) призводить до переміщення NF- κ B до ядра, що створює умови для активації проапоптотичних білків [76]. Внаслідок ядерної активації NF- κ B стабільна α -субодиниця модулює транскрипцію генів безпосередньо в ядрі клітини, наслідком чого є апоптоз перицитів [216].

Підсумовуючи кількісні показники, що було отримано у ході виконання даного підрозділу роботи, необхідно зазначити, що вміст AGE-CML при ЦД2 був суттєво збільшеним у порівнянні з контролем, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки (був у 1,3 рази більшим, ніж у пацієнтів без таких змін; $p=0,015$). Вміст sRAGE

багаторазово зменшувався, що також було пов'язано з наявністю діабетичних змін сітківки (за їх наявністю він був у 2,2 рази нижчим; $p < 0,001$).

Початковий вміст маркерів глікування був пов'язаний з прогресією діабетичних змін сітківки протягом 1 року спостереження. Вміст AGE-CML був суттєво більшим (у 1,5 рази; $p < 0,001$) за наявності прогресії ДР, ніж без неї. Вміст sRAGE за наявності прогресії був у 1,6 рази ($p < 0,001$) нижчим, ніж без неї. Стратифікація за стадією ДР через 1 рік спостереження показала залежність вираженості діабетичних змін від початкового вмісту продуктів глікування – найбільших змін було відзначено при помірній НПДР. Саме у цих випадках приріст AGE-CML був максимальним, а sRAGE сягав мінімальних значень.

Таким чином, неферментативне глікування в умовах ЦД2 призводить до синтезу AGE, які мають високу глікуючу здатність, кумулятивний ефект, погіршуючи мікроциркуляцію, стан ендотелію та перицитів в структурах ока. Стан хронічної гіперглікемії, оксидативного стресу, хронічного запалення створює всі умови для взаємодії AGE зі специфічними рецепторами – RAGE. Опосередковано комплекс AGE-RAGE запускає патологічний механізм, результатом чого є накопичення TNF- α , NF- κ B з активацією проапоптотичних білків. Ці процеси обумовлюють встановлену динаміку наростання діабетичних судин змін та розвиток початкових стадій НПДР.

На наступному етапі дослідження було встановлено суттєве збільшення вмісту ЕМАР-II у крові пацієнтів з ЦД2 та залежність початкових діабетичних змін сітківки та ступеню їх прогресії через 1 рік від приросту вмісту у крові ЕМАР-II. Ці результати дозволили припустити важливу роль цього цитокіну для розвитку НПДР. Вочевидь, ступень збільшення його вмісту у крові є фактором, що передусь

розвитку НПДР, при цьому є певна дозозалежність такого впливу.

У основі мікросудинних аномалій при хронічній гіперглікемії за умов ЦД2 лежать такі механізми, як ферментативне та не ферментативне глікування білків, активація поліолового шунта, що веде до внутрішньоклітинного набряку, інтенсифікація оксидативного стресу, активація протеїнкінази С [93]. Внаслідок потовщення та розрихлення білків міжклітинного матриксу сполученої тканини та базальної мембрани капілярів, хронічного запалення відбувається їх гіалінізація, що призведе до втрати періцитів, деструкції ендотеліальних клітин, атрофії капілярів. Ці патологічні процеси об'єднано у поняття діабетичної вазорегресії, яка й визначає формування НПДР вже з перших років захворювання [108].

Прогресування патологічних змін призведе до секторальної оклюзії судин і формування ішемічних вогнищ у вигляді м'яких ексудатів, ІРМА, МА та інших проявів, характерних для НПДР [5]. На даному етапі патологічного процесу ймовірний розвиток спонтанних МГ, джерелом яких є пошкоджені судини мікроциркуляторного русла.

У цьому світлі можна припустити, що однією з причин вазорегресії є саме активація утворення ЕМАР-II, що на перших етапах є компенсаторною реакцією тканин сітківки на гіпоксію і хронічне запалення, викликане накопиченням кінцевих продуктів глікування (AGE) і оксидативного стресу [216]. Згодом, накопичення ЕМАР-II може перетворюватися на фактор пошкодження [28]. Це припущення знаходить своє підтвердження у результатах даного дослідження.

Обговорюючи шляхи патогенної дії надмірного накопичення ЕМАР-II, в першу чергу можна зазначити пошкодження ендотелію. Встановлено, що за умов гіпоксії він підвищує чутливість ендотеліальних клітин до апоптозу, активуючи везикулярний транспорт

рецепторів TNF-R1 до клітинної мембрани та полегшуючи передачу апоптотических сигналів за допомогою мобілізації і мембранної експресії білка TNF-R1-Associated Death Domain (TRADD) [202]. Крім того, ЕМАР-II посилює експресію TNF-R1 ендотеліальними клітинами як *in vitro*, так і *in vivo*, що обумовлює сенсibiliзацію ендотелію до дії TNF [66]. Це пояснює тісний зв'язок ендотеліальної дисфункції і хронічного запалення у патогенезі НПДР. Більш того, специфічні ефекти ЕМАР-II, що обумовлюють його антиагіогенні властивості, на даному етапі сприяють розвитку змін, характерних для НПДР і можуть пригнічувати подальший розвиток проліферативної діабетичної ретинопатії. Останнє пов'язано з пригніченням дії VEGF і утворення HIF-1 α , що може гальмувати неоангіогенез.

Результати, аналогічні отриманим у даній роботі, було висвітлено у дослідженні [54]. Сироватковий рівень ЕМАР-II був значно підвищений у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу, особливо за наявності мікросудинних ускладнень. При цьому рівні ЕМАР-II були прямо пов'язані із показниками запалення, глікемічного контролю, альбумінурії і ризику мікросудинних ускладнень.

Також і при ЦД2 було виявлено значне підвищення вмісту у крові ЕМАР-II, що автор пов'язує з розвитком ендотеліальної дисфункції внаслідок хронічної гіперглікемії [28]. Збільшення вмісту ЕМАР-II прямо корелювало зі вмістом глікозильованого гемоглобіну, глюкози крові, індексом маси тіла, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів.

Таким чином, на даному етапі дослідження було показано, що вміст ЕМАР-II при ЦД2 був багаторазово збільшеним у порівнянні з контролем, що залежало від наявності діабетичних судинних змін сітківки: у пацієнтів без змін сітківки (no retinopathy) – у 3,7 рази, а у

пацієнтів з поодинокими судинними аномаліями сітківки (ETDRS 14/15) – у 5,2 рази ($p < 0,001$). При цьому, вміст ЕМАР-II на початку дослідження був пов'язаний з прогресією діабетичних змін сітківки через 1 рік – за їх наявністю він був у 1,5 рази більшим, ніж без таких ($p < 0,001$). Стратифікація за стадією НПДР через 1 рік також показала залежність вираженості діабетичних змін сітківки від початкового вмісту ЕМАР-II: при наявності поодиноких судинних аномалій та початковій НПДР він був збільшений у 3-4 рази, тоді як при помірній НПДР – у 5,9 рази ($p < 0,001$ для всіх порівнянь).

Важливим теоретичним висновком роботи є з'ясування того, що активність глікування збільшується ще до того, як починається діабетичне пошкодження сітківки, можливо, – відразу після початку захворювання, але його вплив на розвиток НПДР починається, в середньому, через 4 роки після захворювання, а через 7 років охоплює 27,5% пацієнтів. Через 1 рік спостереження зміни сітківки спостерігалися у 50,0% пацієнтів, у яких на початку дослідження діабетичних змін не було.

Ще однією з причин активації шляху AGE-RAGE є зменшення пулу циркулюючих рецепторів – sRAGE. Більша їх частина генерується протеолізом пов'язаних з мембраною RAGE [185]. sRAGE функціонують як рецептори приманки та запобігають мембранному зв'язуванню AGE. У наших дослідженнях визначено зменшення вмісту циркулюючого пулу рецептору, що також було пов'язано із ступенем прогресії НПДР.

Активация шляху AGE-RAGE тісно пов'язана з іншими факторами патогенезу ДР. Важливе місце в підтримці хронічного запалення має ядерний фактор NF- κ B, активатором якого є RAGE. В умовах підвищеної кількості останніх, ефект NF- κ B має позитивний зворотний зв'язок, що й обумовлює хронічний характер запалення [182]. Отже, вже

почавшись, патологічний процес набуває характер самопідтримки та прогресування за типом «хибного» кола. Підсилення шляху AGE-RAGE знімає заборонний сигнал на проліферацію ендотеліальних клітин, активує утворення VEGF і полегшує ангиогенез, приводить до загибелі перицитів, що й є вирішальними чинниками в розвитку судинних аномалій при НПДР [130]. Накопичення AGE-RAGE в перицитах індукує активацію фактору некрозу пухлини- α (TNF- α), що призводить до переміщення NF- κ B до ядра і створює умови для активації проапоптотичних білків [76]. Внаслідок ядерної активації NF- κ B стабільна α -субодиниця модулює транскрипцію генів безпосередньо в ядрі клітини, наслідком чого є апоптоз перицитів [216].

Оскільки і вміст AGE-CML (у 1,5 рази), і прогресія НПДР (92,0%) були суттєво вищими за наявності діабетичних змін на початку дослідження, можна припустити, що активність утворення продуктів глікування впливала не тільки на виникнення, але й на прогресування НПДР. Іншими словами, патологічний процес після деякого утримання (латентний період) у перші роки захворювання на ЦД2, після появи перших судинних аномалій у сітківці йшов лавиноподібно. «Стартові» значення цього стрибка надав регресійний аналіз – саме після збільшення вмісту у крові AGE-CML більше 617 нг/мл і тривалості захворювання на ЦД2 більше 4,1 року розвиток НПДР був ймовірним з точністю прогнозу 92,3%.

Також було встановлено суттєве збільшення вмісту ЕМАР-II у крові пацієнтів з ЦД2 і залежність початкових діабетичних змін сітківки та ступеню їх прогресії через 1 рік від приросту вмісту ЕМАР-II. Ці результати дозволяють припустити важливу роль цього цитокіну для розвитку НПДР. При цьому ступень збільшення його вмісту у крові є фактором, що передуює розвитку НПДР. Внаслідок потовщення та

розрихлення білків міжклітинного матриксу сполученої тканини та базальної мембрани капілярів, хронічного запалення відбувається їх гіалінізація, що призведе до втрати перицитів, деструкції ендотеліальних клітин, атрофії капілярів. Ці патологічні процеси об'єднано у поняття діабетичної вазорегресії, яка й визначає формування НПДР вже з перших років захворювання [108].

Прогресування початкових патологічних змін у сітківці приводе до секторальної оклюзії судин і формування ішемічних вогнищ у вигляді м'яких ексудатів, ІРМА, МА та інших проявів, характерних для НПДР [88]. На даному етапі патологічного процесу ймовірний розвиток спонтанних МГ, джерелом яких є пошкоджені судини мікроциркуляторного русла.

У цьому світлі можна припустити, що однією з причин вазорегресії є активація утворення ЕМАР-II, що на перших етапах є компенсаторною реакцією тканин сітківки на гіпоксію і хронічне запалення, яке викликане накопиченням AGE [221]. Згодом, вже й накопичення ЕМАР-II може перетворюватися на фактор пошкодження. Це припущення знайшло своє підтвердження у результатах даного дослідження – зміни вмісту AGE-CML і ЕМАР-II синхронно відповідали наявності та прогресії НПДР.

Обговорюючи шляхи патогенної дії надмірного накопичення AGE і ЕМАР-II, в першу чергу, можна зазначити пошкодження ендотелію. Встановлено, що за умов гіпоксії ці чинники синергічно підвищують чутливість ендотеліальних клітин до апоптозу [216]. Це пояснює тісний зв'язок ендотеліальної дисфункції і хронічного запалення у патогенезі НПДР.

У нашому дослідженні фактором, що показав вплив на прогресію НПДР було збільшення вмісту у крові AGE. Ці сполуки погіршують

мікроциркуляцію, стан ендотелію та перицитів, обумовлюють розвиток початкових стадій НПДР і встановлену динаміку наростання діабетичних судинних змін сітківки. Регресійний аналіз дозволив отримати модель прогнозу прогресії НПДР протягом 1 року спостереження із загальною правильністю 92,3%. Така прогресія прогнозувалася можливою при значеннях вмісту у крові AGE-CML більше 617 нг/мл і тривалості захворювання понад 4,1 року.

ВИСНОВКИ

1. ЦД є неінфекційною епідемією ХХІ сторіччя із прогнозованою кількістю хворих в 2045 році 629 млн. людей. Відсоткова частка ЦД2 стала й досягає 90%. Найбільш частим мікросудинним ускладненням ЦД2 є ДР, яка проявляється через 4-5 років після початку ЦД2. В патогенезі ранніх стадій ДР ключове значення має утворення досконалих кінцевих продуктів глікування (AGE), оскільки вони суттєво погіршують метаболізм сітківки та запускають запальні процеси. Вивчення ролі кінцевих продуктів глікування має важливе значення для визначення механізмів розвитку початкових стадій ДР та обґрунтовує можливість її ранньої діагностики та прогнозу розвитку.

2. Встановлено, що у 72,5% пацієнтів ДР не було на обох очах, а у 27,5% на одному з очей були початкові судинні зміни. У них давність захворювання на ЦД2 була більшою (в середньому на 3 роки), а порушення вуглеводного обміну були більш вираженими. Через 1 рік спостереження ДР прогресувала не однаково: за відсутності діабетичних змін на обох очах прогресія була відмічена у 50,0%, тоді як за їх наявності – у 92,0%. Пацієнти з прогресією мали більший стаж ЦД2 та гірші показники вуглеводного обміну.

3. Найбільший рівень прогресії ДР протягом 1 року (88,0%) був притаманним очам без початкових змін, які були парними до очей з судинними змінами. Цей показник майже у двічі перевищував показник на парних очах без ДР (41,7%; $p < 0,001$), серед яких НПДР розвивалася у 28,8% випадків. Очі, що мали початкові судинні зміни, прогресували до НПДР у чотири рази частіше, ніж очі, які початкових змін не мали (60,0% проти 15,2%, відповідно; $p < 0,001$). Найбільший бал за шкалою EDTRS (43 і 47) відмічено на очах з наявністю початкових змін; вони мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік спостереження ($p < 0,001$).

4. Вміст AGE-CML при ДР та ЦД2 був суттєво збільшеним у порівнянні з групою контролю, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки (він був у 1,3 рази більшим, ніж у пацієнтів без таких змін; $p=0,015$). Вміст sRAGE багаторазово зменшувався, що також було пов'язано з наявністю діабетичних змін сітківки – за їх наявністю він був у 2,2 рази нижчим ($p<0,001$). Вміст AGE-CML був суттєво більшим (у 1,5 рази; $p<0,001$) за наявності прогресії ДР протягом 1 року спостереження, ніж без неї. Вміст sRAGE за наявності прогресії ДР був у 1,6 рази ($p<0,001$) нижчим.

5. Вміст ЕМАР-II при ДР та ЦД2 був багаторазово збільшеним у порівнянні з групою контролю, що залежало від наявності діабетичних судинних змін сітківки: у пацієнтів без змін сітківки (1-а група) – у 3,7 рази, а у пацієнтів з поодинокими судинними змінами сітківки (2-а група) – у 5,2 рази ($p<0,001$). Вміст ЕМАР-II був пов'язаний з прогресією діабетичних змін сітківки через 1 рік – за їх наявністю він був у 1,5 рази більшим, ніж без таких ($p<0,001$). Стратифікація за стадією ДР через 1 рік показала залежність від вмісту ЕМАР-II: при наявності поодиноких судинних змін та початкової НПДР він був збільшений у 3-4 рази, тоді як при помірній НПДР – у 5,9 рази ($p<0,001$ для всіх порівнянь).

6. Однофакторний регресійний аналіз підтвердив прямий вплив на ймовірність прогресії ДР вмісту в крові AGE-CML і ЕМАР-II, а також тривалості ЦД2 і зворотний – вмісту в крові sRAGE. Прогресія ДР протягом 1 року була можлива при вмісті AGE-CML і ЕМАР-II більше 616,92 нг/мл і 3,74 нг/мл, відповідно, та sRAGE – менш, ніж 0,53 нг/мл (точність 70,3-80,2%) при тривалості ЦД2 понад 4,1 року.

7. Багатофакторний аналіз дозволив виявити найбільш значущі показники – тривалість ЦД2 і вміст AGE-CML та побудувати оригінальну регресійну модель прогнозу прогресії ДР протягом 1 року спостереження із загальною правильністю 92,3%.

8. Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету, кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України. Впровадження в практичну діяльність отриманих результатів здійснювалося в КЗ «Дніпровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», Харківській клінічній лікарні № 14 ім. проф. Л.Л. Гіршмана, медичному центрі «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів), офтальмологічній клініці ТОВ «Світ Зору» (м. Київ).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При направленні хворих на ЦД2 для діагностики НПДР необхідно враховувати, що первинні ознаки у вигляді поодиноких судинних змін можуть з'являтися через $7,16 \pm 1,11$ років. За їх наявністю у 92,0% пацієнтів слід очікувати прогресію НПДР протягом 1 року спостереження.

2. Найбільший рівень прогресії ДР (88,0%) слід очікувати від очей, які не маючи початкових змін, є парними до очей з такими змінами. Натомість, останні прогресували до НПДР у чотири рази частіше, ніж очі, які початкових змін не мали (60,0% проти 15,2%; $p < 0,001$) та мали найбільший бал за шкалою EDTRS (43 і 47). Крім того, такі очі, як правило, мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік спостереження.

3. Прогресія ДР протягом 1 року можлива при вмісті у крові AGE-CML і ЕМАР-II більше 616,92 нг/мл і 3,74 нг/мл, відповідно, та sRAGE – менш, ніж 0,53 нг/мл (точність 70,3-80,2%) при тривалості ЦД2 понад 4,1 року.

4. Розроблена оригінальна регресійна модель прогнозу прогресії ДР протягом 1 року спостереження із загальною точністю 92,3%, яка включила тривалість ЦД2 та вміст у крові AGE-CML.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акімова І. [В Україні цукровий діабет підтверджено у 1,3 млн. людей] [рос. мовою] [Інтернет]. Київ: Аналітичний центр «Нова соціальна і економічна політика»; 2019 [цитовано 2020 Лип 01]. Доступно на: <http://newser.com.ua/new/1188>
2. Антощук РЯ. Цукровий діабет: етіологія захворювання. Медичні науки. «Молодий вчений». 2016;33(6):277-80. Доступно на: <http://molodyvcheny.in.ua/files/journal/2016/6/69.pdf>
3. Ащеулова ТВ, Амбрусова ТМ. Діагностичні підходи до верифікації глюкометаболічних категорій: еволюція поглядів. Міжнародний медичний журнал. 2016;22(1):17-20. Доступно на: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/113839>
4. Балашевич ЛІ, редактор. [Очні прояви діабету] [рос. мовою] Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2004. 379.
5. Балашевич ЛІ, Ізмайлов АС. [Діабетична офтальмопатія] [рос. мовою] Санкт-Петербург: Человек; 2012. 396 с.
6. Богомолець ОВ. Резолюція засідання «круглого столу» на тему: «Цукровий діабет. Міжнародний досвід. Проблеми та можливості в Україні». 2018 06 14; 8 стор. Доступно на: <http://komzdrav.rada.gov.ua/uploads/documents/30887.pdf>
7. Будзинська МВ, Петрачков ДВ, Савочкіна ОА, Арджуханов ДД. [Щодо питання про класифікацію діабетичної ретинопатії] [рос. мовою]. Вістник офтальмології. 2019;5(2):272-7. doi: <http://doi.org/10.17116/oftalma2019135052272>
8. Вавілова АА, Губанова ЕІ, Гладико ВВ. Глікаційний стрес і фото- старіння шкіри. Russian journal of skin and venereal diseases. 2017;20(4):249–8. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-243-248>
9. ВООЗ. Глобальна доповідь по діабету. [Інтернет]. 2020.

Доступно на: www.who.int/diabetes/ru/

10. Гурженко АЮ. Показники системи вільнорадикального окиснення у хворих на цукровий діабет після малоінвазивного лікування з приводу уретеролітіазу. Сімейна Медицина. 2017;72(4):87–92. Доступно на: nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_4_20

11. Демидова ТЮ, Трахтенберг ЮА, [Сучасні можливості терапії діабетичної ретинопатії] [рос. мовою]. Офтальмологія. Цукровий діабет. 2014;3:122-8. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-vozmozhnosti-terapii-diabeticheskoy-retinopatii/viewer>

12. Дєдов П, Смірнова ОМ. [Діабетична ретинопатія: сучасні проблеми (погляд діабетолога)] [рос.мовою]. Цукровий діабет. Офтальмологія. 2008;3:4. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-retinopatiya-sovremennye-problemy-vzglyad-diabetologa/viewer>

13. Добреля НВ, Хромов ОС. Цукровий діабет та мале коло кровообігу (частина 1). Фізіол. журн. 2019,65(2):97–107. Доступно на: https://fz.kiev.ua/journals/2019_V.65/2019-2/2019-2-97-107.pdf

14. Загайко АЛ, Красільнікова ОА, Кравченко ГБ. Загальна характеристика шляхів активації кіназ JNK. Медична та клінічна хімія 2016;18(4):105-13. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medkh_2016_18_4_23

15. Зябліцев СВ, Могілевський СЮ, Бушуєва ОВ, Чернобривцев ОП. Можлива роль поліморфізмів *rs759853* і *rs9640883* гена *AKR1B1* при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017;2:34–8.

16. Ісхакова АГ. [Роль генетичних факторів ризику у розвитку діабетичної ретинопатії] [рос. мовою]. Вісник медичного інституту Реавіз. 2018;5:41-9. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskikh-faktorov-riska-v-razvitii-diabeticheskoy-retinopatii/viewer>

17. Камінський АВ. [Цукровий діабет. Частина 1. Непрості питання діагностики] [рос. мовою]. [Інтернет]. Київ: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012;43(3). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29684>.

18. Кирилюк МЛ, Іщенко ВА. [Патогенез діабетичної ретинопатії: огляд літератури] [рос. мовою]. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(7):567–75. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-diabeticheskoy-retinopatii-obzor-literatury/viewer>

19. Кізуб ІВ, Клименко КІ, Соловйов АІ. Участь протеїнкінази С у механізмах порушення судинного тонуусу за умов цукрового діабету. Частина 3. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2015;44(3):3–9. Доступно на: file:///C:/Users/TPCUser01/Downloads/flt_2015_3_2.pdf

20. Коробов КВ, Риков СО, Могілевський СЮ. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36.

21. Коробов КВ. Утворення досконалих кінцевих продуктів глікування при непроліферативній діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 112-4.

22. Коробов КВ. Прогресування початкових стадій діабетичної непроліферативної ретинопатії та маркери глікування при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022; 10 (1):17-24.

23. Кумар В, Аббас КА, Астер ДК. Основи патології за Роббінсоном: переклад 10-го англ. вид.: у 2 т. Т. 2. Київ: ВСВ «Медицина». 2020. 785.

24. Літвінова ЛС, Кірієнкова ЄВ, Мазунін ІОА, Василенко МА, Фаттахов НС. [Патогенез інсулінорезистентності при метаболічному ожирінні] [рос. мовою]. Біомедична хімія. 2015;61(1):70–82. doi: 10.18097/PBMS20156101070

25. Лук'янчук О. [Всесвітньому дню боротьби з цукровим діабетом присвячується: цукровий діабет в світі і в Україні – які виклики стоять перед нами] [рос. мовою] / Аптека online [Інтернет]. 14.12.2015 [цитовано 15.06.20]; 1019(48). Доступно на: www.apteka.ua/article/350970

26. Маньковський БН. Обговорення актуальних питань діагностики та лікування уражень нервової системи на Конгресі Європейської Асоціації з вивчення цукрового діабету. Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. 2018.5:39–41.

27. Могілевський СЮ, Бушуєва ОВ, Натрус ЛВ. Особливості діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Архів офтальмології України, 2017.5(1(7)):37–44. Доступно на: nbuv.gov.ua/UJRN/aroft_2017_5_1_9

28. Могильницька ЛА. Вміст ендотеліального моноцитаактивуєчого пептиду II у сироватці крові при цукровому діабеті. Фізіол. журн. 2014; 60(1): 84-90. doi: <https://doi.org/10.15407/fz60.01.084>.

29. Могильницька ЛА. Ендотеліальний моноцитаактивуєчий поліпептид-II: властивості, функції та патогенетичне значення. Фізіол. Журн. 2015; 61(1): 102-111. doi: 10.15407/fz61.01.102

30. Москаленко ВФ, Гульчій ОП, Голубчиков МВ, Ледощук БО, Лехан ВМ, Огнєв ВА, Литвинова ЛО, Максименко ОП, Тонковид ОБ. Біостатистика. За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, пррфесора В.Ф. Москаленка. К.:Книга плюс, 2009. 184 с.

31. Паньків ВІ. Діабетична ретинопатія: новий підхід до медикаментозного лікувагтя (огляд літератури). Міжнародний Ендокринологічний Журнал. 2014;59(3):93–95. Доступно на:

<http://www.mif-ua.com/archive/article/38677>

32. Паньків ВІ. Симпозіум № 156. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;55(7):95-104. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsukroviy-diabet-viznachennya-klasifikatsiya-epidemiologiya-faktori-riziku/viewer>

33. 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 : Навчальний посібник. – К. : Вістка, 2018. – 208 с.

34. Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією. Додаток до наказу МОЗ №117 від 15.03.2007.[Інтернет]. Доступно на: https://zakononline.com.ua/documents/show/107241__107241

35. Пругло ЄС. Синтез і будова деяких нових основ Шиффа, похідних 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл) тіо)ацетогідразидів. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018; 11(2):132–6. Доступно на: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=apfimntp_2018_11_2_3

36. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Прогресування початкової діабетичної ретинопатії: зв'язок зі станом вуглеводного обміну. Архів офтальмології України. 2020; 8 (3):8-14.

37. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7.

38. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Особливості ураження парних очей при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. В: Риков СО, редактор.

Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 87-9.

39. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Вміст у крові ендотеліального моноцитакивуючого поліпептиду-II при непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 124-5.

40. Рыков СА, Коробов КВ, Могилевский СЮ, Варивончик ДВ. Прогнозирование развития начальной стадии непролиферативной диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа. Офтальмология. Восточная Европа. 2022; 12 (1):24-37.

41. Рябіна МВ, Охоцимска ТД. Сучасні погляди на роль ренін-ангіотензинової системи в патогенезі діабетичної ретинопатії [рос. мовою]. [Інтернет]. РМЖ. «Клінічна Офтальмологія». 2012;2:52. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-rol-renin-angiotenzinovooy-sistemy-v-patogeneze-diabeticheskoy-retinopatii/viewer>

42. Савицький ІВ, Семенко ВВ, Сердюк ВМ. Метаболічна корекція експериментальної діабетичної ретинопатії. [Інтернет]. Офтальмологічний журнал. 2017.479(6):72-77. Доступно на: <http://www.ozhurnal.com/sites/default/files/2017-6-12ru.pdf>

43. Старчіна ЮА, Захаров ВВ. Неврологічні ускладнення цукрового діабету [рос. мовою]. Ефективна фармакотерапія. 2019;19(15):30–37. doi 10.33978/2307-3586-2019-15-19-30-37

44. Тарасенко НА. Цукровий діабет: дійсність, прогнози, профілактика. Сучасні проблеми науки і освіти [рос. мовою]. 2017;6. Доступно на: www.science-education.ru/ru/article/view?id=27144

45. Трахтенберг ЮА, Міленька ТМ, Аметов АС, Демідова ТЮ. Фактори ризику діабетичної ретинопатії [рос. мовою]. Цукровий діабет. Ускладнення. [Інтернет]. 2006;3:34. Доступно на:

<https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-diabeticheskoy-retinopatii/viewer>

46. Тронько МД. Пріоритетні питання діабетології в Україні на сучасному етапі та шляхи їх вирішення. 2020. [Інтернет]. Доступно на: http://iem.net.ua/endocrinology_task/

47. Цитовський МН. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. Наукові огляди. Науковий вісник Ужгородського університету. «Медицина». 2017;55(1):168-177. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNUMED_2017_1_40

48. Шатинська ОА. Комплексний вплив цитратів магнію і хрому на функціонування глутатіонової системи захисту в печінці щурів із алоксановим цукровим діабетом. Біологія. 2017;69:7 doi.org/10.26565/2075-5457-2017-28-1

49. Шевчук СМ. Цукровий діабет стає загрозливіше туберкульозу та СНІДу [Інтернет]. Чернівці: Департамент охорони здоров'я Чернівецької ОДА; 2019.11.14 [цитовано 15.06.2020]. Посилання на: Гопко НВ. Чернівецький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України. Доступно на: <https://www.medcv.gov.ua/archives/26207>, першоджерело: <http://www.guchernses.gov.ua/kerivnuctvo.html>.

50. Шестакова МВ, Сухарева ОЮ. [Цукровий діабет 2 типу: чи легко поставити діагноз та як обрати лікування] [рос.мовою]. [Інтернет]. Доктор.Ру. 2017;142(13)-143(14):44–51. Доступно на: <https://journaldoctor.ru/catalog/endokrinologiya/sakharnyy-diabet/>

51. Яніцька ЛВ, Гайова ЛВ, Осінська ЛФ, Прадій ТП. Патогенез і шляхи корекції діабетичної ретинопатії. Огляд. Медичні науки України. 2016(12)1-2:94 99.

52. Aalaei K, Rayner M, Sjöholm I. Chemical methods and techniques to monitor early maillard reaction in milk products; a review. Crit Rev Food Sci Nutr.2019;59(12):1829-39. doi: 10.1080/10408398.2018.1431202

53. Abdullah SA. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol.* 2018 Oct-Dec;32(4):318-23. doi: 10.1016/j.sjopt.2018.05.002
54. Adly AAM, Ismail EA, Tawfik LM, Ebeid FSE, Hassan AAS. Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications. *Cytokine.* 2015 Dec;76(2):156-162. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.006.
55. Ahmad S, Khan H, Siddiqui Z, Khan MY, Rehman S, Shahab U, Godovikova T, Silnikov V, Moinuddin. AGEs, RAGEs and s-RAGE; friend or foe for cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018 Apr;49:44-55. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.07.001.
56. Alarcon-Martinez L, Villafranca-Baughman D, Quintero H, Kacerovsky JB, Drapeau P, Benjamin J, Dotigny F et al. Interpericyte tunnelling nanotubes regulate neurovascular coupling [Internet]. *Nature.* 2020 Aug;10.1038/s41586-020-2589-x. doi:10.1038/s41586-020-2589-x. Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788726/
57. Al-Dalaeen AM, AL-Domi HA. Advanced glycation end products: mechanisms in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. [Internet]. *J Res Diabetes Metab.* 2018;4(1):16-20. Available from: <https://www.scireslit.com/Diabetes/JRDM-ID22.php>
58. Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 1;19(1):110. doi: 10.3390/ijms19010110
59. Ankita, Stefanickova J, Saxena S, Nim DK, Ahmad K, Mahdi AA, Kaur A et al. Hyperglycemia potentiates the effect of ionic calcium in photoreceptor ellipsoid zone disruption in diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol.* 2019 Oct;39(10):2237-43. doi: 10.1007/s10792-018-01063-8.
60. Awasthi N, Schwarz MA, Verma V, Cappiello C, Schwarz RE. Endothelial monocyte activating polypeptide II interferes with VEGF-induced

proangiogenic signaling. *Lab Invest.* 2009 Jan;89(1):38-46. doi: 10.1038/labinvest.2008.106.

61. Bae C-S, Ahn T. Diacylglycerol in cationic nanoparticles stimulates oxidative stress-mediated death of cancer cells. *Lipids.* 2018 Nov; 53(11-12): 1059-67. doi: 10.1002/lipd.12124

62. Bahniwal M, Little JP, Klegeris A. High glucose enhances neurotoxicity and inflammatory cytokine secretion by stimulated human astrocytes. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(7):731-41. doi: 10.2174/1567205014666170117104053

63. Bapputty R, Talahalli R, Zarini S, Samuels I, Murphy R, Gubitosi-Klug R. Montelukast prevents early diabetic retinopathy in mice. *Diabetes.* 2019 Oct;68(10):2004-15. doi: 10.2337/db19-0026

64. Bazan B, Wiktor M, Maszczak-Seneczko D, Olczak T, Kaczmarek B, Olczak M. Lysine at position 329 within a c-terminal dilysine motif is crucial for the er localization of human slc35b4 [Internet]. *PLoS One.* 2018 Nov 20;13(11):e0207521. doi: 10.1371/journal.pone.0207521

65. Bellier J, Nokin M-J, Lardé E, Karoyan P, Peulen O, Castronovo V, Bellahcène A. Methylglyoxal, a potent inducer of ages, connects between diabetes and cancer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Feb;148(1):200-11. doi: 10.1016/j.diabres.2019.01.002

66. Berger AC, Alexander HR, Wu PC, Tang G, Gnant MF, Mixon A, Turner ES, Libutti SK. Tumour necrosis factor receptor I (p55) is upregulated on endothelial cells by exposure to the tumour-derived cytokine endothelial monocyte-activating polypeptide II (EMAP-II). *Cytokine.* 2000 Jul;12(7):992-1000. doi: 10.1006/cyto.2000.0687.

67. Bhat LR, Vedantham S, Krishnan UM, Rayappan JBB. Methylglyoxal - an emerging biomarker for diabetes mellitus diagnosis and its detection methods. *Biosens Bioelectron.* 2019 May 15;133(5):107-24. doi: 10.1016/j.bios.2019.03.010

68. Bhattacharya A, Kaushik DK, Lozinski BM, Yong VW. Beyond barrier functions: roles of pericytes in homeostasis and regulation of neuroinflammation. [Internet] *J Neurosci Res*. 2020 Aug;10.1002/jnr.24715. doi:10.1002/jnr.24715. Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32815569/
69. Bohlooli M, Ghaffari MM, Khajeh M, Sheibani N. Determination of Amadori product in glycated human serum albumin by spectroscopy methods. *Chemistry Select*. 2018;24(3):7018-22. Available from: chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/slct.201800207
70. Bottinelli C, Cartiser N, Bévalot F, Fanton L, Guitton J. Is insulin intoxication still the perfect crime? Analysis and interpretation of postmortem insulin: review and perspectives in forensic toxicology. *Crit Rev Toxicol*. 2020 Apr;50(4):324-47. doi: 10.1080/10408444.2020.
71. Broun MJ. What are advanced glycation end products (AGEs)? [Internet]. 2019. Available from: www.healthline.com/nutrition/advanced-glycation-end-products
72. Bruhns P, Kanzler C, Degenhardt AG, Koch TJ, Kroh LW. Maillard reaction of 3-deoxyglucosone and γ -aminobutyric acid. *J Agric Food Chem*. 2019 67(18):5197–5203 doi: 10.1021/acs.jafc.9b00202
73. Chaplin AK, Chernukhin I, Bechtold U. Profiling of advanced glycation end products uncovers abiotic stress-specific target proteins in arabidopsis. *J Exp Bot*. 2019 Jan 7;70(2):653-70. doi: 10.1093/jxb/ery389
74. Chen DY, Su GF. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis association with proliferative diabetic retinopathy and promotes proliferation and collagen synthesis in retinal ARPE-19 cells. *Genet Mol Res*. 2016 Mar 18;15(1):15. doi: 10.4238/gmr.15016920
75. Cheng J, Korte N, Nortley R, Sethi H, Tang Y, Attwell D. Targeting pericytes for therapeutic approaches to neurological disorders. *Acta Neuropathol*. 2018 Oct;136(4): 507-23. doi: 10.1007/s00401-018-1893-0
76. Chuang PY, Dai Y, Liu R, He H, Kretzler M, Jim B, Cohen CD et

al. Alteration of forkhead box o (foxo4) acetylation mediates apoptosis of podocytes in diabetes mellitus. *PLoS One*. 2011;8(6):e23566. doi: 10.1371/journal.pone.0023566

77. Cui Y, Zhu Y, Wang JC, Lu Y, Zeng R, Katz R, Vingopoulos F et al. Comparison of widefield swept-source optical coherence tomography angiography with ultra-widefield color fundus photography and fluorescein angiography for detection of lesions in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jun 26; bjophthalmol-2020-316245. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316245.

78. Cușnir V, Cușnir V Jr, Bendelic E. [Diabetic retinopathy, practical value of classification] [Article in Romanian]. *Oftalmologia*. 2010;54(3):61-5

79. Dan J, Zhou QJ, Xie LX. [The research progress of relationship between advanced glycation end products and diabetic keratopathy] [Article in Chinese]. 2018 Jun 11;54(6):475-80

80. Daniels MC, McClain DA, Crook ED. Transcriptional regulation of transforming growth factor β 1 by glucose: investigation into the role of the hexosamine biosynthesis pathway. *Am J Med Sci*. 2020 Feb;359(2):79-83 doi: 10.1016/j.amjms.2019.12.013

81. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-701. doi: 10.2337/dci18-0033.

82. Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids*. 2017 Sep;49(9):1535-41. doi: 10.1007/s00726-017-2464-8.

83. Diabetes. World Health Organization. [Internet] 2020 8 June. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

84. Diallo JW, Dolo M, Sanou J, Yoda A, Ahnoux-Zabsonré A, Méda N. [What do we know about diabetic retinopathy at the Sourô Sanou university medical center in Bobo-Dioulasso (CHUSS)?] [in French]. *J Fr Ophtal.* 2019 Apr;42(4):361-367. doi: 10.1016/j.jfo.2018.11.002
85. Do MH, Lee JH, Ahn J, Jee HM, Kim J, Kim SY. Isosamidin from *peucedanum japonicum* roots prevents methylglyoxal-induced glucotoxicity in human umbilical vein endothelial cells via suppression of ros-mediated bax/bcl-2. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jun 17;9(6):531. doi: 10.3390/antiox9060531.
86. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2019 Dec. 19(12):734-46. doi: 10.1038/s41577-019-0213-9
87. Dow C, Mancini F, Rajaobelina K, Boutron-Ruault M-C, Beverley B, Bonnet F, Fagherazzi G. Diet and risk of diabetic retinopathy: A systematic review. *Eur J Epidemiol.* 2018 Feb;№33(2): 141-56 doi: 10.1007/s10654-017-0338-8
88. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified airlie house classification: ETDRS report № 10. *Ophthalmology.* 2020 Apr;127(4S): 99-119. doi: 10.1016/j.optha.2020.01.030
89. Egaña-Gorroño L, López-Díezl R, Yepuri G, Ramirez LS, Reverdatto S, Gugger PF, Shekhtman A et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: insights from human subjects and animal models. [Internet]. *Front. Cardiovasc. Med.* March 10, 2020. doi.org/10.3389/fcvm.2020.
90. Eichmann TO, Lass A. DAG tales: the multiple faces of diacylglycerol—stereochemistry, metabolism, and signaling. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015;72:3931–52. doi.org/10.1007/s00018-015-1982-3
91. Eleftheriou CG, Ivanova E, Sagdullaev BT. Of neurons and pericytes: the neuro-vascular approach to diabetic retinopathy. [Internet]. *Vis*

Neurosci. 2020 Aug;37:E005. doi:10.1017/S0952523820000048

92. Errede M, Girolamo F, Virgintino D. High-resolution confocal imaging of pericytes in human fetal brain microvessels. *Methods Mol Biol.* 2021;2206:143-150. doi:10.1007/978-1-0716-0916-3_11

93. Eshaq RS, Aldalati AMZ, Alexander JS, Harris NR. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. *Pathophysiology.* 2017 Dec; 24(4): 229-41. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.07.001.

94. Feldman-Billard S, Larger É, Massin P, Standards for screening and surveillance of ocular complications in people with diabetes SFD study group. *Diabetes Metab.* 2018 Feb;44(1): 4-14. doi: 10.1016/j.diabet.2017.10.014

95. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med.* 2018 Nov 23;24(1):59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3

96. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, Vessey KA, Wilkinson-Berka JL. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: its influence on neurons, glia and the vasculature [Internet]. *Prog Retin Eye Res.* 2010 Jul;29(4):284-311. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.003

97. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris 3rd FL et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jan; 27(1): 84-7. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s84.

98. Fournet M., Bonté F., Desmoulière A. Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging / *Aging Dis* № 9(5), 2018 p.p. 880-900. doi: 10.14336/AD.2017.1121

99. Fu S, Zhao W, Xiong C, Guo L, Guo J, Qiu Y, Hu C-A et al. Baicalin modulates apoptosis via RAGE, MAPK, and AP-1 in vascular endothelial cells during *Haemophilus parasuis* invasion. *Innate Immun.* 2019 Oct;25(7): 420-32. doi: 10.1177/1753425919856078

100. Gabbay RA. Eye complication [Internet]. *American Diabetes*

Association; 2020. Available from: <https://www.diabetes.org/diabetes/complications/eye-complications>.

101. Gan T, Liao B, Xu G. The clinical usefulness of glycated albumin in patients with diabetes and chronic kidney disease: progress and challenges. *J Diabetes Complications*. 2018 Sep;32(9):876-84 doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.07.004

102. Ghandour R, Nahed M, Rmeileh NA, Lars J, Norberg M, Eriksson JW, Husseini A. Complications of type 2 diabetes mellitus in ramallah and al-bireh: the palestinian diabetes complications and control study (PDCCS). *Prim Care Diabetes* Dec 2018;12(6):547-57. doi: 10.1016/j.pcd.2018.07.002

103. Ghodsi R, Kheirouri S. Carnosine and advanced glycation end products: a systematic review. *Amino Acids*. 2018 Sep;50(9):1177-86. doi: 10.1007/s00726-018-2592-9

104. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim J-J. Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health. *Biomolecules*. 2019;9(12):888. doi.org/10.3390/biom9120888

105. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: an update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother*. 2018 Nov;107:306-28. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.157

106. Godisela KK, Reddy SS, Reddy PY, Kumar U, Reddy VS, Ayyagari R, Reddy GB. Role of sorbitol-mediated cellular stress response in obesity-associated retinal degeneration. *Arch Biochem Biophys*. 2020 Jan 15;679:108207. doi: 10.1016/j.abb.2019.108207 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760123/>

107. Gugliucci A. Formation of fructose-mediated advanced glycation end products and their roles in metabolic and inflammatory diseases. *Adv Nutr*. 2017 Jan 17;8(1): 54-62. doi: 10.3945/an.116.013912

108. Gupta A, Bhatnagar S. Vasoregression: A shared vascular pathology underlying macrovascular and microvascular pathologies? *OMICS*. 2015 Dec;19(12):733-53. doi: 10.1089/omi.2015.0128.
109. Hafner J, Karst S, Sacu S, Scholda C, Pablik E, Schmidt-Erfurth U. Correlation between corneal and retinal neurodegenerative changes and their association with microvascular perfusion in type II diabetes. *Acta Ophthalmol*. 2019 Jun;97(4):e545-e50. doi: 10.1111/aos.13938
110. Hauck AK, Huang Y, Hertzog AV, Bernlohr DA. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J Biol Chem*. 2019 Jan 25;294(4): 1083-8. doi: 10.1074/jbc.R118.003214
111. Heidemann C, Paprott R, Stühmann LM, Baumert J, Mühlenthaler K, Hansen, Schiborn C, Zahn D, Gellert P, Scheidt-Nave Ch. Perceived diabetes risk and related determinants in individuals with high actual diabetes risk: results from a nationwide population-based survey. *BMJ. Open Diabetes Res Care*. 2019 Jun 21;7(1):e000680. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000680.
112. Hirsch JD, Pharm BS, Morello CM. Economic impact of and treatment options for type 2 diabetes. *Am. J. Manag. Care*. 2017;23(13):231-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978216/>
113. Holman RR, Paul SK, Bethel AM, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1565-76. doi: 10.1056/NEJMoa0806359
114. Hørlyck S, Helms HC, Brodin B. Culture of brain capillary pericytes for cytosolic calcium measurements and calcium imaging studies. *J Vis Exp*. 2020;27(159):989-995. doi: 10.3791/61253
115. Horváth H, Kovács I, Sándor GL, Czako C, Mallár K, Récsán Z, Somogyi A et al. Choroidal thickness changes in non-treated eyes of patients with diabetes: swept-source optical coherence tomography study. *Acta Diabetol*. 2018 Sep;55(9):927-34. doi: 10.1007/s00592-018-1169-0.
116. Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin

peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):344–52. doi: 10.1080/10641963.2017.1377218

117. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec;108:656-62. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058

118. Ikeda T, Maruyama K, Ito N, Utagawa A, Shimada A, Shiokawa Y, Kurita H. High serum pentosidine in branch atheromatous disease among small vessels occlusion. *J Neurosurg Sci*. 2019;63(4):388-93 doi: 10.23736/S0390-5616.16.03628-6

119. Ikelle L, Naash MI, Al-Ubaidi MR. Oxidative stress, diabetic retinopathy, and superoxide dismutase. *Adv Exp Med Biol*. 2019;118:335–9, doi: 10.1007/978-3-030-27378-1_55

120. International Diabetes Federation and The Fred Hollows Foundation. Diabetes eye health: A guide for health care professionals. Brussel, Belgium: International Diabetic Federation [Internet]; 2015 [cited 15.07.20]; p. 10. Available on: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/eye-health/eye-health-guide.html#sub-content-tab-nav>.

121. Ioannou A, Varotsis C. Modifications of hemoglobin and myoglobin by maillard reaction products (MRPs). *PLoS One*. 2017;12(11):0188095. doi: 10.1371/journal.pone.0188095

122. Iqbal Z, Morahan G, Arooj M, Sobolev AN, Hameed S. Synthesis of new arylsulfonylspiroimidazolidine-2',4'-diones and study of their effect on stimulation of insulin release from MIN6 cell line, inhibition of human aldose reductase, sorbitol accumulations in various tissues and oxidative stress. *Eur J Med Chem*. 2019 Apr 15;168:154-75. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.02.036

123. Jones ML, Buhimschi IA, Zhao G, Bartholomew A, Smith-Timm J, Rood KM, Buhimschi CS. Acute glucose load, inflammation, oxidative stress, nonenzymatic glycation, and screening for gestational diabetes. *Reprod Sci*. 2020 May 19;27(8):1587-94. doi: 10.1007/s43032-020-00188-5

124. Kajal A, Singh R. Modulation of advanced glycation end products, sorbitol, and aldose reductase by hydroalcohol extract of *lagenaria siceraria* mol standl in diabetic complications: an in vitro approach. *J Diet Suppl.* 2018 Jul 4;15(4): 482-98. doi: 10.1080/19390211.2017.1356419

125. Kanda A, Dong Y, Noda K, Saito W, Ishida S. Advanced glycation end products link inflammatory cues to upregulation of galectin-1 in diabetic retinopathy [Internet]. *Sci Rep.* 2017 Nov 23;16168(7). doi.org/10.1038/s41598-017-16499-8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-16499-8>

126. Kashim RM, Newton P, Ojo O. Diabetic retinopathy screening: a systematic review on patients' non-attendance. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jan 19;15(1):157. doi: 10.3390/ijerph15010157

127. Kaur C, Rathnasamy G, Ling E-A. The choroid plexus in healthy and diseased brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016 Mar;75(3):198-213. doi: 10.1093/jnen/nlv030

128. Kay AM, Simpson CL, Stewart JA. The role of AGE/RAGE signaling in diabetes-mediated vascular calcification. *J Diab Res. Complic of diab.* 2016;2016:6. doi.org/10.1155/2016/6809703

129. Khan R, Ooi XY, Parvus M, Valdez L, Tsin A. Advanced glycation end products: formation, role in diabetic complications, and potential in clinical applications [Internet]. *IntechOpen.* 2019 Oct 3rd; doi: 10.5772/intechopen.89408. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/advanced-glycation-end-products-formation-role-in-diabetic-complications-and-potential-in-clinical-a>.

130. Khan RM, Chua ZJ, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina. Kaunas.* 2019 Aug 29;55(9): 546. doi: 10.3390/medicina55090546

131. Khatri M, Saxena S, Kumar M, Chhabra AK, Bhasker SK, Akduman EI, Pham H et al. Resistive index of central retinal artery is a

bioimaging biomarker for severity of diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous*. 2019 Nov 12;5:38. doi: 10.1186/s40942-019-0189-4

132. Kida Y, Saito M, Shinohara A, Soshi S, Marumo K. Non-invasive skin autofluorescence, blood and urine assays of the advanced glycation end product (AGE) pentosidine as an indirect indicator of AGE content in human bone. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Dec 27;20(1):627. doi: 10.1186/s12891-019-3011-4.

133. Kikkawa U. The story of PKC: a discovery marked by unexpected twists and turns. *IUBMB Life*. 2019 Jun;71(6):697-705. doi: 10.1002/iub.1963

134. Kim D, Mecham RP, Nguyen N-H, Roy S. Decreased lysyl oxidase level protects against development of retinal vascular lesions in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 2019 Jul;184: 221-6. doi: 10.1016/j.exer.2019.04.019.

135. Kirsch S, Iroku-Malize T. Eye conditions in older adults: diabetic retinopathy. *FP Essent Review*. 2016 Jun;445:29-37.

136. Korobov K. Association of glycation markers with the progression of the initial stages of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Journal of education, health and sport*. 2021; 3:97-112.

137. Kolobova EA, Kartsova LA. [Застосування дисперсійної рідинно-рідинної мікроекстракції з використанням в якості екстрагенту 3-метил-1-октил-імідазолію тетрафторбората для електрофоретичного визначення стероїдних гормонів в зразках сечі. [рос. мовою]. *Analitika i Kontrol*. 2018;22(3):284-91. <https://doi.org/10.15826/analitika.2018.22.3.011>

138. Kowall B, Rathmann W, Stang A, Bongaerts B, Kuss O, Herder C et al. Perceived risk of diabetes seriously underestimates actual diabetes risk: the KORA FF4 study. *PLoS One*. 2017 Jan 31; 12(1): e0171152. doi: 10.1371/journal.pone.0171152.

139. Le YZ. VEGF production and signaling in müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases. *Vision Res*. 2017 Oct;139:108-14. doi:

10.1016/j.visres.2017.05.005

140. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:7-14. doi: 10.1016/j.visres.2017.04.003

141. Lee DD, Hochstetler A, Murphy C, Lowe CW, Schwarz MA. A distinct transcriptional profile in response to endothelial monocyte activating polypeptide II is partially mediated by JAK-STAT3 in murine macrophages. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019 Sep 1;317(3):C449-C456. doi: 10.1152/ajpcell.00277.2018.

142. Leinders-Zufall T, Storch U, Bleyemehl K, Schnitzler MM, Frank JA, Konrad DB, Trauner D et al. Phodags enable optical control of diacylglycerol-sensitive transient receptor potential channels. *Cell Chem Biol.* 2018 Feb 15;25(2) : 215-23.e3. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.11.008

143. Léveillard T. Cell signaling with extracellular thioredoxin and thioredoxin-like proteins: insight into their mechanisms of action. *Oxid Med Cell Longev.* 2017 Jul 17;2017:8475125, doi: 10.1155/2017/8475125

144. Lewis J, Smith BA, Oakes H, Holman RW, Rodnick KJ. New evidence for the diversity of mechanisms and protonated schiff bases formed in the non-enzymatic covalent protein modification (NECPM) of HbA by the hydrate and aldehydic forms of acetaldehyde and glyceraldehyde. *Cogent Biol.* 2019;5:1584955. doi: 10.1080/23312025.2019.1584955

145. Li H, Yu S-J. Review of pentosidine and pyrraline in food and chemical models: formation, potential risks and determination. *J Sci Food Agric.* 2018 Jul;98(9):3225-33. doi: 10.1002/jsfa.8853

146. Li L, Almansoob S, Zhang P, Zhou Y-D. Quantitative analysis of retinal and choroid capillary ischaemia using optical coherence tomography angiography in type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2019 May;97(3):240-6. doi: 10.1111/aos.14076

147. Li W, Chen S, Mei Z, Zhao F, Xiang Y. Polymorphisms in sorbitol-

aldose reductase (polyol) pathway genes and their influence on risk of diabetic retinopathy among han chinese. *Med Sci Monit.* 2019 Sep 20;25:7073-78. doi:10.12659/MSM.917011.

148. Liman PB, Agustina R, Djuwita R, Umar J, Permadhi I, Helmizar, Hidayat A et al. Dietary and plasma carboxymethyl lysine and tumor necrosis factor- α as mediators of body mass index and waist circumference among women in Indonesia. *Nutrients.* 2019 Dec;11(12):3057. <https://doi.org/10.3390/nu11123057>

149. Lin Y, Jiang H, Liu Y, Gameiro GR, Gregori G, Dong C, Rundek T et al. Age-related alterations in retinal tissue perfusion and volumetric vessel density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Feb 1;60(2):685-93. doi: 10.1167/iovs.18-25864

150. Liu C, Ge H-M, Liu B-H, Dong R, Shan K, Chen Xue, Yao M-D, Li X-M, Yao J, Zhou R-M, Zhang S-J, Jiang Q, Zhao C, Yan B. Targeting pericyte-endothelial cell crosstalk by circular RNA-cPWWP2A inhibition aggravates diabetes-induced microvascular dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 Apr 9;116(15):7455-64. doi: 10.1073/pnas.1814874116.

151. Lopaschuk GD. Fatty acid oxidation and its relation with insulin resistance and associated disorders. *Ann Nutr Metab.* 2016;68(3):15–20 doi: 10.1159/000448357

152. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(1):3-10. doi: 10.2174/1573399812666151016101622

153. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol.* 2019 Dec;70(6):111-13. doi: 10.26402/jpp.2019.6.01

154. Mallard AR, Hollekim-Strand SM, Ingul CB, Coombes JS. High day-to-day and diurnal variability of oxidative stress and inflammation biomarkers in people with type 2 diabetes mellitus and healthy individuals.

Redox Rep. 2020 Dec;25(1):64-9. doi: 10.1080/13510002.2020.1795587

155. Manfiolli AO, Mattos EC, de Assis LJ, Silva LP, Ulaş M, Brown NA, Silva-Rocha R et al. Aspergillus fumigatus high osmolarity glycerol mitogen activated protein kinases SakA and MpkC physically interact during osmotic and cell wall stresses. *Front Microbiol.* 2019 May 7;10:918. doi: 10.3389/fmicb.2019.00918

156. Matschurat S, Knies UE, Person V, Fink L, Stoelcker B, Ebenebe C, Behrendorf HA, Schaper J, Clauss M. Regulation of EMAP II by hypoxia. *Am J Pathol.* 2003 Jan;162(1):93-103. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63801-1.

157. Mendoza-Herrera K, Aradillas-García C, Mejía-Díaz MA, Alegría-Torres JA, Garay-Sevilla M, Luevano-Contreras C. Association of dietary advanced glycation end products with metabolic syndrome in young mexican adults. *Medicines (Basel).* 2018 Dec 1;5(4):128. doi: 10.3390/medicines5040128

158. Moemen LA, Abdel-Hamid MA, Wahab SA, Kenawy M, Abuelela MH, Hassanin OA, Fouly MA, Abdelazeem AA et al. Role of advanced glycation end products and sorbitol dehydrogenase in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Bull Natl Res Cent* 44. 2020 Apr 19;58. doi: 10.1186/s42269-020-00304-0.

159. Mogilevskyy SIu, Bushuieva OV, Ziablitsev S V, Natrus LV. Relationship of the AKR1B1 rs759853 and rs9640883 with the development of diabetic retinopathy. *J.ophthalmol.(Ukraine).* 2017;2:3-7. doi: 10.31288/oftalmolzh2017237.

160. Morey M, O'Gaora P, Pandit A, Hélyary C. Hyperglycemia acts in synergy with hypoxia to maintain the pro-inflammatory phenotype of macrophages [Internet]. *PLoS One.* 2019 Aug 15;14(8):e0220577 / journal.pone.0220577. doi: 10.1371/journal.pone.0220577

161. Morrison JL, Hodgson LA, Lim LL, Al-Qureshi S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016 May;44(4):321-

34. doi:10.1111/ceo.12760

162. Nawaz IM, Rezzola S, Cancarini A, Russo A, Costagliola C, Semeraro F, Presta M. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: characterization and translational implications. *Prog Retin Eye Res.* 2019 Sep;72:100756. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.03.002

163. Nowak MS, Grzybowski A. Review of the epidemiology of diabetic retinopathy [Internet]. *Modern Retina. Ophthalmology Times.* 2018 June 11; Available from: <https://www.modernretina.com/diabetic-retinopathy/review-epidemiology-diabetic-retinopathy>

164. Ohno R-I, Ichimaru K, Tanaka S, Sugawa H, Katsuta N, Sakake S, Tominaga Y-K et al. Glucoselysine is derived from fructose and accumulates in the eye lens of diabetic rats. *J Biol Chem.* 2019 Nov 15;294(46):17326-38. doi: 10.1074/jbc.RA119.010744

165. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete SA, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* 2014 Jan 9;2:411-29. doi:10.1016/j.redox.2013.12.016. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231713001043>

166. Pappuru RK, Ribeiro L, Lobo C, Alves D, Cunha-Vaz J. Microaneurysm turnover is a predictor of diabetic retinopathy progression. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(2):222-26. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-311887

167. Pelikánová T. [Diabetic retinopathy: pathogenesis and therapeutic implications] [Article in Czech]. [Internet]. *Vnitr Lek.* Fall. 2016 01 Jan;62(7-8):620-8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/27627088>

168. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinell F. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects [Internet]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2020 Mar 18;2020, doi.org/10.1155/2020/3818196. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/3818196/>

169. Phipps JA, Dixon MA, Jobling AI, Wang AY, Greferath U, Vessey

KA, Fletcher EL. The renin-angiotensin system and the retinal neurovascular unit: a role in vascular regulation and disease [Internet]. *Exp Eye Res.* 2019 Oct; 187:107753. doi: 10.1016/j.exer.2019.107753. Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408629/?from_term=Fletcher+The+renin-angiotensin+system&from_exact_term=Fletcher+The+renin+angiotensin+system&from_pos=1

170. Pilotto E, Nacci EB, Ferrara AM, Mojà GD, Zovato S, Midenà E. Macular perfusion impairment in von hippel-lindau disease suggests a generalized retinal vessel alteration. *J Clin Med.* 2020 Aug 18;9(8):2677. doi: 10.3390/jcm9082677.

171. Pinazo-Duran MD, Shoaie-Nia K, Zanon-Moreno Vicente, Sanz-Gonzalez SM, Del Castillo JB, Garcia-Medina JJ. Strategies to reduce oxidative stress in glaucoma patients. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(7):903-18. doi: 10.2174/1570159X15666170705101910

172. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018 Apr;93(4):803-13. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.034

173. Rajaraman B, Ramadas N, Krishnasamy S, Ravi V, Pathak A, Devasena CS, Swaminathan K et al. Hyperglycaemia cause vascular inflammation through advanced glycation end products/early growth response-1 axis in gestational diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem.* 2019 Jun;456(1-2):179-90. doi: 10.1007/s11010-019-03503-0

174. Rasoulinejad SA, Karkhah A, Paniri A, Saleki K, Pirzadeh M, Nouri HR. Contribution of inflammasome complex in inflammatory-related eye disorders and its implications for anti-inflammasome therapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* [Internet]. 2020 Aug 13;1-23. doi: 10.1080/08923973.2020.1808986. Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791926/

175. Rojas A, Añazco C, González I, Araya P. Extracellular matrix

glycation and receptor for advanced glycation end-products activation: a missing piece in the puzzle of the association between diabetes and cancer. *Carcinogenesis*. 2018 Apr 5;39(4):515-21. doi: 10.1093/carcin/bgy012

176. Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Dec;1864(12):3631-43. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.036

177. Ruan Y, Jiang S, Musayeva A, Gericke A. Oxidative stress and vascular dysfunction in the retina: therapeutic strategies. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Aug 17;9(8):761. doi:10.3390/antiox9080761

178. Rudraraju M, Narayanan SP, Somanath PR. Regulation of blood-retinal barrier cell-junctions in diabetic retinopathy [Internet]. *Pharmacol Res*. 2020;161:105115. doi:10.1016/j.phrs.2020.105115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32750417/>

179. Rykov SO, Korobov KV, Mogilevskyy SYu, Ziablitsev DS. Progression of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the connection with the blood endothelial monocyte-activating polypeptide-II level. *Медичні науки України*. 2020; 16 (4):15-21.

180. Safi H, Safi S, Ali H-M, Hamid A. Early detection of diabetic retinopathy. *Survey of Ophthalmology*. 2018 Apr;63(5):601-8. doi:10.1016/j.survophthal.2018.04.003

181. Sahajpal NS, Goel RK, Chaubey A, Aurora R, Jain SK. Pathological perturbations in diabetic retinopathy: hyperglycemia, AGEs, oxidative stress and inflammatory pathways. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(1):92-110. doi: 10.2174/1389203719666180928123449

182. Saleh I, Maritska Z, Parisa N, Hidayat R. Inhibition of Receptor for Advanced Glycation End Products as New Promising Strategy Treatment in Diabetic Retinopathy. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Oct 14;7(23):3921-4. doi: 10.3889/oamjms.2019.759

183. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattanzio R, Egan C, Olsen UF,

García-AJ et al. Functional and structural findings of neurodegeneration in early stages of diabetic retinopathy: cross-sectional analyses of baseline data of the EUROCONDOR project. *Diabetes*. 2017 Sep;66(9):2503-10. doi: 10.2337/db16-1453

184. Scarinci F, Varano M, Parravano M. Retinal sensitivity loss correlates with deep capillary plexus impairment in diabetic macular ischemia. *J Ophthalmol* 2019 Oct 13;2019:7589841. doi: 10.1155/2019/7589841

185. Scavello F, Zeni F, Tedesco CC, Mensà E, Veglia F, Procopio AD, Bonfigli AR et al. Modulation of soluble receptor for advanced glycation end-products (RAGE) isoforms and their ligands in healthy aging. *Aging (Albany NY)*. 2019 Mar 23;11(6):1648-63. doi: 10.18632/aging.101860

186. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, Wolf S et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the european society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;242(3):123-62. doi: 10.1159/000502041

187. Schmitz-Peiffer C, Biden TJ. Protein kinase c function in muscle, liver, and β -cells and its therapeutic implications for type 2 diabetes. *Perspectives in Diabetes*. 2008 Jul;57(7):1774-83 //doi.org/10.2337/db07-1769

188. Shi Q, Cheng Y, Dong X, Zhang M, Pei C, Zhang M. Effects of rhaponticin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through NRF2/HO-1/NF- κ B signaling. *J Biochem Mol Toxicol*. [Internet]. 2020 Jul 14;e22568. doi: 10.1002/jbt.22568. Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662907/

189. Simó-Servat O, Planas A, Ciudin A, Simó R, Hernández C. [Assessment of advanced glycation end-products as a biomarker of diabetic outcomes] [Article in English, Spanish]. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018 Nov;65(9):540-5. doi: 10.1016/j.endinu.2018.06.003

190. Skowronska-Krawczyk D, Chao DL. Long-chain polyunsaturated fatty acids and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol*.

2019;1185:39-43. doi: 10.1007/978-3-030-27378-1_7

191. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS grading of diabetic retinopathy: still the gold standard? *Ophthalmic Res.* 2019;62(4):190-5. doi: 10.1159/000501372

192. Song J, Yang X, Yan L-J. Role of pseudohypoxia in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Hypoxia (Auckl).* 2019 Jun 5;7:33-40. doi: 10.2147/HP.S202775

193. Tandle AT, Calvani M, Uranchimeg B, Zahavi D, Melillo G, Libutti SK. Endothelial monocyte activating polypeptide-II modulates endothelial cell responses by degrading hypoxia-inducible factor-1alpha through interaction with PSMA7, a component of the proteasome. *Exp Cell Res.* 2009 Jul 1;315(11):1850-9. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.03.021.

194. Tao D, Ni N, Zhang T, Li C, Sun Q, Wang L, Mei Y. Accumulation of advanced glycation end products potentiate human retinal capillary endothelial cells mediated diabetic retinopathy. *Mol Med Rep.* 2019 Oct;20(4):3719-27. doi: 10.3892/mmr.2019.10590

195. Thomas CJ, Cleland TP, Sroga GE, Vashishth D. Accumulation of carboxymethyl-lysine (CML) in human cortical bone. *Bone.* 2018 May;110:128-33. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.028

196. Tsujinaka H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Fujimura T, Shobatake R, Yoshikawa T et al. Human retinal pigment epithelial cell proliferation by the combined addition of hydroquinone and advanced glycation end-products via up-regulation of *VEGF* gene. [Internet]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2016 Sep;57(12):5796. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2563814>

197. Turpin C, Catan A, Guerin-Dubourg A, Debussche X, Bravo SB, Álvarez E, Elsen JVD et al. Enhanced oxidative stress and damage in glycated erythrocytes. *PLoS One.* 2020 Jul 6;15(7):237. doi: 10.1371/journal.pone.

0235335

198. Ulyte A, Bähler C, Schwenkglens M, von Wyl V, Gruebner O, Wei W, Blozik E, Brüngger B, Dressel H. Measuring diabetes guideline adherence with claims data: systematic construction of indicators and related challenges. *BMJ Open*. 2019 Apr 24;9(4):e027138. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027138

199. Vadheim LM, Patch K, Brokaw SM, Carpenedo D, Butcher MK, Helgerson SD et al. Telehealth delivery of the diabetes prevention program to rural communities. *Transl Behav Med*. 2017 Jun;7(2):286-91. doi: 10.1007/s13142-017-0496-y

200. van Deemter M, Bank RA, Vehof J, Hooymans JM, Los LI. Factors associated with pentosidine accumulation in the human vitreous. *Retina*. 2017 Apr;37(4):770-7. doi: 10.1097/IAE.0000000000001219

201. van Horssen R, Eggermont AM, ten Hagen TL. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II and its functions in (patho)physiological processes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006 Oct;17(5):339-48. doi: 10.1016/j.cytogfr.2006.08.001.

202. van Horssen R, Rens JA, Schipper D, Eggermont AM, ten Hagen TL. EMAP-II facilitates TNF-R1 apoptotic signalling in endothelial cells and induces TRADD mobilization. *Apoptosis*. 2006 Dec;11(12):2137-45. doi: 10.1007/s10495-006-0284-5.

203. Velayoudom-Cephise FL, Sanchez MC, Bercion S, Tessier F, Yu Y, Boulanger E, Neviere R. Receptor for advanced glycated end products modulates oxidative stress and mitochondrial function in the soleus muscle of high fat fed mice. [Internet]. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020 Apr 14. doi: 10.1139/apnm-2019-0936. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289236/>

204. Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, Köhler B, Kloos C, Voigt UA, Meller D, Wolf G, Müller UA, Müller N. Prevalence and Progression Rate of

Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Sep;126(9):570-6. doi: 10.1055/s-0043-120570.

205. Voyer LE, Alvarado C. [Maillard Reaction. Pathogenic Effects] [in Spanish]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(2):137-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31048279/>

206. Vujosevic S, Toma C, Villani E, Gatti V, Brambilla M, Muraca A, Ponziani MC et al. Early detection of microvascular changes in patients with diabetes mellitus without and with diabetic retinopathy: comparison between different swept-source OCT-A instruments. *J Diabetes Res*. 2019 Jun 12;254:7216. doi: 10.1155/2019/2547216

207. Wang W, Lo AC. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816

208. Wang Y, Hall LM, Kujawa M, Li H, Zhang X, O'Meara M, Ichinose T et al. Methylglyoxal triggers human aortic endothelial cell dysfunction via modulation of the K ATP/MAPK pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019 Jul 1;317(1):68-81. doi: 10.1152/ajpcell.00117.2018

209. Wang Y, Lin Z, Wen L, Rong SS, Ding XX, Li D, Feng KM et al. Rationale, design, methodology and baseline data of fushun diabetic retinopathy cohort study (FS-DIRECT). *Ophthalmic Epidemiol*. 2020 Feb;27(1):73-82. doi: 10.1080/09286586.2019.1680702

210. Wang Z, Zhao H, Guan W, Kang X, Tai X, Shen Y. Metabolic memory in mitochondrial oxidative damage triggers diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2018 Sep 24;18(1):258. doi: 10.1186/s12886-018-0921-0

211. Wanrooy BJ, Kumar KP, Wen SW, Qin CX, Ritchie RH, Wong CHY. Distinct contributions of hyperglycemia and high-fat feeding in metabolic syndrome-induced neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2018 Oct 22;15(1):293. doi: 10.1186/s12974-018-1329-8

212. Watanabe M, Toyomura T, Wake H, Liu K, Teshigawara K,

Takahashi H, Nishibori M et al. The c-terminal region of tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis is required for interaction with advanced glycation end products. *Biotechnol Appl Biochem*. 2019 Mar;66(2):254-60. doi: 10.1002/bab.1706

213. Wei W, Ehlerding EB, Lan X, Luo Q-Y, Cai W. Molecular imaging of β -cells: diabetes and beyond. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019 Jan 15;139:16-31. doi: 10.1016/j.addr.2018.06.022

214. WHO. Global Diabetes Report [Internet]. 2020 [cited 15.07.20]. Available on www.who.int/diabetes/ru/

215. Wu M-Y, Yiang G-T, Lai T-T, Li C-J. The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Feb;87(2):3420187. doi: 10.1155/2018/3420187/

216. Xu J, Chen LJ, Yu J, Wang HJ, Zhang F, Liu Q, Wu J. Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(2):705-17. doi: 10.1159/000491897.

217. Yang P, Feng J, Peng Q, Liu X, Fan Z. Advanced glycation end products: potential mechanism and therapeutic target in cardiovascular complications under diabetes [Internet]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:12. Article ID 9570616. doi.org/10.1155/2019/9570616. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/9570616/>

218. Zeng Y, Cao D, Yu H, Yang D, Zhuang X, Hu Y, Li J et al. Early retinal neurovascular impairment in patients with diabetes without clinically detectable retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2019 Dec;103(12):1747-52. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313582

219. Zhou Y, Qi C, Li S, Shao X, Ni Z. Investigation of the mechanism underlying calcium dobesilate-mediated improvement of endothelial dysfunction and inflammation caused by high glucose. [Internet]. *Mediators Inflamm*. 2019 Oct 21;2019:9893682. doi: 10.1155/2019/9893682

220. Zhuo J, Zeng Q, Cai D, Zeng X, Chen Y, Gan H, Huang X et al. Evaluation of type 2 diabetic mellitus animal models via interactions between insulin and mitogen activated protein kinase signaling pathways induced by a high fat and sugar diet and streptozotocin. *Mol Med Rep.* 2018 Apr;17(4):5132-42. doi: 10.3892/mmr.2018.8504

221. Zhuoshi W, Xi Xia Y, Ling Xu, Wei He. Relationship of lens advanced glycosylation end products with diabetic retinopathy. [Internet]. *Chin J Exp Ophthalmol.* 2017;35(1):64-8. Available from: <https://cjeo-journal.org/relationship-of-lens-advanced-glycosylation-end-products-with-diabetic-retinopathy/>

222. Zi-Sen Z, He-Nan Z, Shuang-Shuang H, Ming-Ying X, Tao L, Liang-Ming L. Research advances in pericyte function and their roles in diseases. *Chin J Traumatol.* 2020 Apr;23(2):89-95. doi: 10.1016/j.cjtee.2020.02.006

223. Zou T, Liu J, Song H, Liu Y. Discovery of Amadori-type conjugates in a peptide maillard reaction and their corresponding influence on the formation of pyrazines. *J Food Sci.* 2018 Jun;83(6):1588-95. doi: 10.1111/1750-3841.14156

ДОДАТКИ

Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
МОЗ України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Національного медичного академічного університету післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика
член-кореспондент ІАМН України
д.мед.н., професор Вдовиченко Ю.П.

«14» грудня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології, Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112).

Джерело інформації: Коробов КВ, Риков СО, Могілевський СЮ. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодні: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36.

Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7.

Базова установа, яка проводить впровадження: Національний університет охорони здоров'я імені П.Л.Шупика МОЗ України.

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2020 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Завідуючий кафедри офтальмології
д.мед.н., професор Риков С.О.

Продовження додатку 1
Дніпровського державного медичного університету МОЗ України



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з

науково-педагогічної роботи

Дніпровського державного

медичного університету

к.м.н. Сергій ЗАХАРОВ

«05» грудня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології, Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112).

Джерело інформації: Коробов К.В., Риков С.О., Могілевський С.Ю. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36.

Риков С.О., Коробов К.В., Могілевський С.Ю. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра офтальмології Дніпровського державного медичного університету

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2020 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Завідувач кафедри офтальмології
 д.мед.н., професор

Валерій СЕРІОК

Продовження додатку 1

ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України.



ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. ректора Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
академік НАМН України
Борис ЗІМЕНКОВСЬКИЙ

« 22 » лютого 20 22 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112).

Джерело інформації: Коробов КВ, Риков СО, Могілевський СЮ. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36.

Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра офтальмології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Форми впровадження: матеріали використовуються у навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, у лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2020 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення у програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів і лікарів-інтернів.

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО
ЛНМУ імені Данила Галицького
д.мед.н. професор

Андрій ГУДЗЬ

Продовження додатку 1**КЗ «Дніпровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня»**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна
офтальмологічна лікарня»

Світлана УСТИМЕНКО

«19» грудня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Діагностування непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології, Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112).

Джерело інформації: Коробов КВ, Риков С.О., Могілевський С.Ю. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36.

Риков С.О., Коробов К.В., Могілевський С.Ю. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7.

Базова установа, яка проводить впровадження: КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня».

Форми впровадження: матеріали застосовуються в клінічній та діагностичній практиці закладу.

Термін впровадження: з 2020 року.

Зауваження та пропозиції: Отримані результати дозволили покращити діагностування та прогнозування стадій непроліферативної ретинопатія при цукровому діабеті 2 типу.

Завідувач відділення офтальмології №1
КП «Дніпропетровська обласна клінічна
офтальмологічна лікарня»

Сергій ВОЛОК

Продовження додатку 1
Харківській клінічній лікарні № 14 ім. проф. Л.Л. Гіршмана

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Міська клінічна лікарня №14

імені проф. Л.Л.Гіршмана

Д.мед.н Ковтун М.І.

«25 червня 2022 р.»

П.П. ГІРШМАНА
 ХАРКІВСЬКОЇ
 МІСЬКОЇ РАДИ
 Код 02003681

УКРАЇНА * УКРАЇНА * УКРАЇНА

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Діагностика непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології, Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112).

Джерело інформації: Коробов КВ, Риков СО, Могілевський СЮ. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36.

Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7.

Базова установа, яка проводить впровадження: Міська клінічна лікарня №14 імені проф. Л.Л. Гіршмана.

Форми впровадження: матеріали застосовуються в клінічній та діагностичній практиці закладу.

Термін впровадження: з 2020 року.

Зауваження та пропозиції: Отримані результати дозволили покращити діагностування та прогнозування стадій непроліферативної ретинопатія при цукровому діабеті 2 типу.

Відповідальний за впровадження :
 Завідувач III відділенням

Денисов І.А.

Продовження додатку 1
Медичного центру «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор



ПП «Львів Сапфір» (м. Львів)

«Львів Сапфір»

3824356

УКРАЇНА

Куцин І.М.

09 січня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Діагностування та прогнозування непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології, Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112).

Джерело інформації: Коробов К.В., Риков С.О., Могілевський С.Ю. Маркери лікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36.

Риков С.О., Коробов К.В., Могілевський С.Ю. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7.

Базова установа, яка проводить впровадження: Медичний центр «Лазер Плюс» ПП «Львів Сапфір».

Форми впровадження: матеріали застосовуються в клінічній та діагностичній практиці закладу.

Термін впровадження: 2021-2022 роки.

Зауваження та пропозиції: Отримані результати дозволили покращити діагностування та прогнозування стадій непроліферативної ретинопатія при цукровому діабеті 2 типу.

Відповідальний за впровадження :

Головний лікар

Медичного центру «Лазер Плюс» ПП «Львів Сапфір»

Міцкевич Ю.Ф.

Продовження додатку 1
Офтальмологічній клініці ТОВ «Світ Зору» (м. Київ).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ТОВ «Світ Зору»

Безпалько Ю.Є.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Діагностування непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології, Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112).

Джерело інформації: Коробов КВ, Риков СО, Могілевський СЮ. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодні: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36.

Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021; 9 (1):21-7.

Базова установа, яка проводить впровадження: ТОВ «Світ Зору»

Форми впровадження: матеріали застосовуються в клінічній та діагностичній практиці закладу.

Термін впровадження: з 2020 року.

Зауваження та пропозиції: Отримані результати дозволили покращити діагностування та прогнозування стадій непроліферативної ретинопатія при цукровому діабеті 2 типу.

Відповідальний за впровадження :

Головний лікар

ТОВ Офтальмологічна клініка «Світ Зору»

Безпалько Ю.Є.

Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Rykov SO, Korobov KV, Mogilevskyy SYu, Ziablitsev DS. Progression of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the connection with the blood endothelial monocyte-activating polypeptide-II level. *Медичні науки України*. 2020; 16 (4):15-21.

2. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Прогресування початкової діабетичної ретинопатії: зв'язок зі станом вуглеводного обміну. *Архів офтальмології України*. 2020; 8 (3):8-14.

3. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. *Архів офтальмології України*. 2021; 9 (1):21-7.

4. Коробов КВ. Прогресування початкових стадій діабетичної непроліферативної ретинопатії та маркери глікування при цукровому діабеті 2-го типу. *Архів офтальмології України*. 2022; 10 (1):17-24.

5. Рыков СА, Коробов КВ, Могилевский СЮ, Варивончик ДВ. Прогнозирование развития начальной стадии непролиферативной диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2022; 12 (1):24-37.

6. Korobov K. Association of glycation markers with the progression of the initial stages of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Journal of education, health and sport*. 2021; 3:97-112.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Особливості ураження парних очей при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. В: Риков СО, редактор. *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 87-9. (Форма участі – публікація тез, усна доповідь)*

8. Коробов КВ, Риков СО, Могілевський СЮ. Маркери глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Лют 25-26; Київ; 2021, с. 36. *(Форма участі – публікація тез, усна доповідь)*

9. Коробов КВ. Утворення досконалих кінцевих продуктів глікування при непроліферативній діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 112-4. *(Форма участі – публікація тез)*

10. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Вміст у крові ендотеліального моноцитаактивууючого поліпептиду-II при непроліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса; 2021, с. 124-5. *(Форма участі – публікація тез)*