

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГОРЕЧА МАРТА ЮРІЇВНА

УДК: 617.735-002-02:616.379-008.64:616-008.9-078.73

**ДИСЕРТАЦІЯ
ІМУННІ ПРЕДИКТОРИ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ НА ТЛІ
МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

222 – медицина

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник
Лаповець Любов Євгенівна,
доктор медичних наук, професор

Львів – 2023

АНОТАЦІЯ

Гореча М.Ю. Імунні предиктори діабетичної ретинопатії на тлі метаболічного синдрому. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров'я) - Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Світова статистика останніх років свідчить про стрімкий ріст захворюваності на цукровий діабет серед населення. У зв'язку із цим, діабетична ретинопатія, основне ускладнення цукрового діабету з боку органу зору, займає одне з провідних місць серед відомих причин зниження зору та сліпоти, а число випадків втрати зору в результаті цього ускладнення зберігає стійку тенденцію до постійного зростання. Але найбільш значною та розповсюдженою причиною зниження зору при цукровому діабеті є патологія сітківки (діабетична ретинопатія).

Тому актуальним є вивчення імунологічних предикторів з метою своєчасної діагностики, попередження ускладнень та профілактики розвитку цього захворювання.

Дисертація присвячена дослідженню патогенезу діабетичної ретинопатії, поєднаної з метаболічним синдромом та виявлення патогенетичної ролі клітинного та гуморального імунітету.

Завданнями дослідження було: визначити показники гормонального, ліпідного, вуглеводного спектру сироватки крові, показники клітинного та гуморального імунітету, маркерів запалення та вивчити цитокінову дисфункцію, кореляційні зв'язки досліджуваних показників при діабетичній ретинопатії на тлі метаболічного синдрому.

Об'єктом дослідження були метаболічні та імунні порушення у хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому.

Предмет дослідження – маркери порушень ліпідного, вуглеводного обміну та системного запалення, імунний статус при діабетичній ретинопатії на тлі метаболічного синдрому та взаємозв'язок між досліджуваними параметрами.

Застосовані методи: біохімічні, імуноферментні, імунологічні, статистичні.

Для обстеження було відібрано 130 пацієнтів на базі офтальмологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні та відділення трансфузіології у ЛКЛШМД за період з 2019 по 2020 рр. Пацієнти були відібрані на основі клінічних даних у віці 35–65 років (середній вік $46,0 \pm 2,0$ років), чоловіків / жінок = 1/1. У 70 пацієнтів була верифікована діабетична ретинопатія, декомпенсований діабет II типу, на тлі метаболічного синдрому – група 1, у інших 60 пацієнтів була верифікована діабетична ретинопатія, компенсований діабет II типу, на тлі метаболічного синдрому – група 2. Отримані лабораторні показники порівнювали з контрольною групою, в яку ввійшли 40 практично здорових осіб чоловічої та жіночої статі у віці від 35 до 65 років без супутньої патології, які були донорами відділення трансфузіології Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

Виявили комплексні зміни показників гемограми та імунного статусу. У групі інсулінонезалежних хворих спостерігалось статистично вірогідне зростання вмісту еозинофілів від показника норми та від рівня у групі інсулінозалежних хворих ($5,5 \pm 0,2$ % проти $3,2 \pm 0,2$ % та $2,7 \pm 0,1$ % відповідно). ІСЛН у інсулінонезалежних хворих перевищував в 1,4 раза показник норми та був нижчим в 1,5 раза за рівень у інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). ІАР у інсулінонезалежних хворих був у 1,6 раза нижчим від рівня у інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). ІЛГ в групі інсулінонезалежних хворих був у 1,6 раза нижчим за рівень у групі інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$).

У групі інсулінозалежних хворих спостерігалась активація Т-лімфоцитів ($CD3^+$) (в 1,3 раза вище ніж у групі контролю). Рівень Т-хелперів в обох групах обстежених був нижчим норми в 1,2 раза. Вміст Т-супресорів у хворих з компенсованим діабетом був в 1,5 раза вищим за норму та в 1,3 раза нижчим за рівень у групі інсулінозалежних хворих. Рівень активованих Т-лімфоцитів в обох групах обстежених перевищував показник контролю в 2,8 раза. Абсолютна кількість В-лімфоцитів у групі інсулінонезалежних хворих була в 1,5 раза вища

за рівень у групі контролю та в 1,2 раза нижчою за рівень у групі інсулінозалежних хворих. Вміст активованих В-лімфоцитів у групі інсулінонезалежних хворих був у 2,8 раза вищим від рівня норми та в 1,5 раза нижчим від рівня у групі інсулінозалежних хворих. Рівень NK-клітин у хворих на компенсований ЦД втричі перевищував показник норми та в 1,5 раза був нижчим від рівня у групі хворих на декомпенсований ЦД.

Коефіцієнт співвідношення $CD3^+/CD19^+$ в обох групах обстежених був нижчим в 1,3 раза за рівень у групі контролю ($p < 0,05$). Співвідношення $CD3^+/CD56^+$ вірогідно знижене в обох групах обстежених порівняно з контролем відповідно в 3,39 та в 2,64 раза ($p < 0,05$). Імунорегуляторний індекс $CD4^+/CD8^+$ вірогідно знижений в обох групах обстежених порівняно з контролем відповідно в 1,43 та в 1,22 раза ($p < 0,05$). Співвідношення $CD3^+/CD25^+$ вірогідно знижене в обох групах обстежених порівняно з контролем відповідно: вдвічі та у 2,3 раза у групі 2 ($p < 0,05$). Індекс ($CD4^+/CD25^+$) знижений втричі в обох групах обстежених ($p < 0,05$). Індекс ($CD4^+/CD56^+$) в групах пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем відповідно: в 5,3 раза та в 3,9 раза ($p < 0,05$). Індекс ($CD8^+/CD25^+$) в обох групах обстежених вірогідно знижений порівняно з контролем відповідно: в 2,27 раза та в 2,79 раза ($p < 0,05$). Індекс ($CD8^+/CD56^+$) в групах пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем відповідно: в 3,71 раза та в 3,19 раза ($p < 0,05$). Індекс (співвідношення $CD19^+/CD23^+$) та ($CD19^+/CD56^+$) вірогідно знижений в обох групах обстежених у порівнянні з контролем.

В результаті наших досліджень ми виявили статистично вірогідне зростання рівня Ig A у групі інсулінонезалежних хворих у 2,5 раза проти групи контролю та в 1,5 раза порівняно з групою інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). Вміст Ig M теж перевищує показник контролю в 2,3 раза та в групі інсулінозалежних хворих – в 1,7 раза ($p < 0,05$). Рівень Ig G теж статистично вірогідно зростав порівняно з показником групи контролю в 1,4 раза ($p < 0,05$), та не відрізнявся від показника в групі інсулінозалежних хворих ($p > 0,05$).

Вміст ЦІК в групі інсулінонезалежних хворих перевищував показники в контрольній групі в 1,4 раза та в 2 рази показники в групі інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$).

Рівень С-реактивного протеїну у хворих на діабетичну ретинопатію, ми виявили його зростання в хворих із декомпенсованим цукровим діабетом (у 1,2 раза в порівнянні із контрольною групою).

Співвідношення Ig G / Ig A в контрольній групі перевищує показник групи інсулінозалежних хворих в 1,2 раза та показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,8 раза ($p < 0,05$). Показник в групі інсулінозалежних хворих перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,5 раза ($p < 0,05$). Співвідношення Ig G / Ig M в контрольній групі та групі інсулінозалежних хворих перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,7 раза ($p < 0,05$), що може свідчити про переважну активацію ранніх гуморальних імунних механізмів. Співвідношення Ig A / Ig M в групі інсулінозалежних хворих перевищує показник контролю і групи інсулінонезалежних хворих в 1,23 раза. Співвідношення СРП / Ig A в групі контролю перевищує показники групи інсулінозалежних хворих в 1,38 раза та показники групи інсулінонезалежних хворих в 2,44 раза ($p < 0,05$), показники групи інсулінозалежних хворих перевищують показники групи інсулінонезалежних хворих в 1,77 раза ($p < 0,05$). Співвідношення СРП / Ig M в групі контролю та групі інсулінозалежних хворих перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 2,3 раза ($p < 0,05$). Співвідношення СРП / Ig G в групі контролю та групі інсулінозалежних хворих перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Вміст IL 1 β в сироватці крові інсулінонезалежних хворих перевищував показники групи інсулінозалежних хворих та контрольної групи у 1,5 раза (відповідно: $2,28 \pm 0,05$ пг/мл, $1,52 \pm 0,05$ пг/мл, $1,59 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$). Інша тенденція спостерігалась щодо концентрації IL 8: рівень IL 8 в сироватці крові інсулінонезалежних пацієнтів перевищував показники контрольної групи в 5,6 раза (відповідно: $11,8 \pm 0,05$ пг/мл, $2,1 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$), але був нижчим від показників групи інсулінозалежних пацієнтів в 1,4 раза ($16,6 \pm 0,05$ пг/мл, p

$< 0,05$). Вміст IL 18 та IL 6 в сироватці крові обох груп обстежених статистично вірогідно не відрізнявся від контрольної групи ($p > 0,05$). Концентрація TNF- α в сироватці крові інсулінонезалежних хворих перевищує контрольні значення в 8 разів (відповідно: $4,0 \pm 0,1$ пг/мл, $0,5 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$), та не перевищує значення цього показника у інсулінозалежних пацієнтів ($3,8 \pm 0,1$ пг/мл).

При розрахунку коефіцієнту CRP/IL-1 β ми виявили його зростання в 1,3 раза ($2,4 \pm 0,04$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно) ($p < 0,05$) у групі інсулінозалежних хворих відносно рівня у групі контролю. У групі інсулінонезалежних хворих спостерігалось зниження співвідношення CRP/IL-1 β : відносно показника норми в 1,4 раза ($1,3 \pm 0,05$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно) ($p < 0,05$) та в 1,8 раза відносно рівня у групі хворих з декомпенсованим цукровим діабетом ($1,3 \pm 0,05$ та $2,4 \pm 0,04$ відповідно) ($p < 0,05$). При розрахунку індекса співвідношення IL 1 β / IL 18 виявлено підвищення в групі інсулінонезалежних хворих в 1,28 раза порівняно з контролем та в 1,35 раза порівняно з групою інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). Щодо співвідношення IL 1 β / IL 6 – виявлена така ж тенденція, як і у співвідношенні IL 1 β / IL 18. Співвідношення IL 1 β / IL 8 знижене в групі інсулінозалежних хворих в 8,4 раза порівняно з контролем, в 4 рази знижене в групі інсулінонезалежних хворих порівняно з контролем та в 2 рази перевищує показники групи інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). Співвідношення IL 1 β / TNF- α в контролі перевищує даний індекс в групі інсулінозалежних хворих в 7,95 раза та в групі інсулінонезалежних хворих – в 5,58 раза, даний індекс в групі інсулінонезалежних хворих перевищує його рівень в 1,43 раза порівняно з групою 1 ($p < 0,05$). Співвідношення IL 18 / IL 8 в групі інсулінозалежних хворих було нижче контролю в 8,5 раз та в групі інсулінонезалежних хворих нижче контролю в 5,7 раза, показник групи інсулінонезалежних хворих перевищував показник групи 1 в 1,5 раза ($p < 0,05$). Співвідношення TNF- α / IL 18 в групі інсулінозалежних хворих перевищувало контрольні значення в 7,54 раза та в групі інсулінонезалежних хворих – в 7,12 раза вище контролю ($p < 0,05$). Між собою в обох групах показник вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$). Співвідношення CRP / IL 18 в групі інсулінозалежних хворих перевищувало показник контролю

в 1,23 раза та групи інсулінонезалежних хворих – в 1,36 раза ($p < 0,05$). Показник групи інсулінонезалежних хворих вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$). Співвідношення IL 8 / IL 6 в групі інсулінозалежних хворих перевищувало контрольне значення в 8,7 раза та показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,4 раза, а в групі інсулінонезалежних хворих – в 6 раз перевищувало контроль ($p < 0,05$). Співвідношення IL 6 / TNF- α в контрольній групі перевищувало показник групи інсулінозалежних хворих в 8,3 раза, а показник групи інсулінонезалежних хворих – в 8,7 раза ($p < 0,05$). Між собою в обох групах показник статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$). Співвідношення CRP / IL 6 в групі інсулінозалежних хворих перевищує контроль в 1,37 раза та показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,23 раза ($p < 0,05$), показник в групі інсулінонезалежних хворих статистично вірогідно не відрізняється від контрольної групи ($p > 0,05$). Співвідношення IL 8 / TNF- α в групі інсулінозалежних хворих та контрольній групі перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,4 раза ($p < 0,05$). Співвідношення IL 8 / CRP в групі інсулінозалежних хворих перевищує контроль в 6,4 раза та показник групи інсулінонезалежних хворих в 5,6 раза ($p < 0,05$). Між собою в обох групах показник статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Співвідношення CRP / TNF- α в контрольній групі перевищувало показник групи інсулінозалежних хворих в 6,1 раза, а показник групи інсулінонезалежних хворих – в 7,8 раза ($p < 0,05$). Показник в групі інсулінозалежних хворих перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,28 раза ($p < 0,05$).

Рівень лептину в групі інсулінозалежних пацієнтів перевищував показники контролю: в жінок та чоловіків – утричі ($p < 0,05$). “Гендерний” показник лептину в цій групі становив 1,89 та вірогідно не відрізнявся від контрольного показника ($p > 0,05$). У жінок-пацієнток групи інсулінонезалежних пацієнтів рівень лептину перевищував контрольні показники на 35 % ($p < 0,05$) та був нижчим від показників жінок групи інсулінозалежних пацієнтів вдвічі ($p < 0,05$). У чоловіків групи інсулінонезалежних пацієнтів вміст лептину не відрізнявся від контрольних показників ($p > 0,05$) і був учетверо меншим від показників

лептину в чоловіків групи інсулінозалежних хворих. “Гендерний” показник лептину в групі інсулінонезалежних хворих становив 3,8, що вірогідно перевищувало показник контролю в 1,9 раза ($p < 0,05$), а показник групи пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом – вдвічі ($p < 0,05$).

Вміст глюкози у крові хворих на діабетичну ретинопатію з інсуліновою залежністю зріс відносно норми у 2,6 раза ($10,1 \pm 0,1$) ммоль/л проти ($3,80 \pm 0,10$) ммоль/л, $p < 0,05$). Рівень HbA1c у цій групі перевищував рівень у контролі у 2,4 раза ($9,87 \pm 0,20$ %) проти ($4,10 \pm 0,20$ %), $p < 0,05$). Вміст глюкози у пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом перевищував контрольні показники в 1,8 раза ($6,90 \pm 0,45$) ммоль/л проти ($3,80 \pm 0,10$) ммоль/л, $p < 0,05$), але вірогідно був меншим від показників групи інсулінозалежних хворих на 32 % ($p < 0,05$). Концентрація HbA1c у групі інсулінонезалежних хворих перевищувала контрольні показники в 1,7 раза ($7,00 \pm 0,50$ %), проти ($4,10 \pm 0,20$ %), $p < 0,05$), але була нижчою, ніж у групі інсулінозалежних хворих, на 29 % ($p < 0,05$).

Рівень С-пептиду свідчить про функціональний стан інкреторного апарату підшлункової залози, що особливо має значення при інсулінотерапії. В обстежених осіб обох груп виявлено зменшення вмісту С-пептиду: в 5,5 раза (група інсулінозалежних хворих) та в 3,0 рази (група інсулінонезалежних хворих) порівняно з контролем ($p < 0,05$). Спостерігали також зниження рівня С-пептиду в групі інсулінозалежних хворих в 1,8 раза порівняно з групою інсулінонезалежних хворих ($p < 0,05$).

Рівень холестеролу у пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом перевищував контрольні значення на 43 %, але був нижчим від показника у групі інсулінозалежних хворих в 1,23 раза ($p < 0,05$). Вміст триацилгліцеролів у крові пацієнтів групи інсулінонезалежних хворих перевищував контрольні значення в 1,6 раза, та був нижчим від показників групи інсулінозалежних хворих вдвічі ($p < 0,05$). Вміст HDL-холестеролу у крові інсулінонезалежних хворих на ДР вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$), але перевищував показники в групі інсулінозалежних хворих в 1,32 раза ($p < 0,05$). Показники LDL-холестеролу у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялись між собою, але

перевищували контрольні показники в 1,47 рази ($p < 0,05$). Така ж тенденція виявлялась і щодо коефіцієнта атерогенності.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, діабет II типу, метаболічний синдром, імунна система, дисліпідемія, лептин, запалення, цитокіни.

ANNOTATION

Horecha MY. Immunological predictors of diabetic retinopathy in the context of metabolic syndrome. Qualification of scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for attaining the Doctor of Philosophy degree in specialization 222 – Medicine (22 Health care)- Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2023.

Recent global statistics indicate a rapid increase in the incidence of diabetes among the population. Consequently, diabetic retinopathy, the primary eye-related complication of diabetes, ranks among the leading causes of vision impairment and blindness. The number of cases of vision loss due to this complication continues to exhibit a persistent upward trend. However, the most significant and prevalent cause of vision impairment in diabetes is retinal pathology (Diabetic Retinopathy).

Therefore, it is relevant to study immunological predictors for the purpose of timely diagnosis, prevention of complications, and the prevention of the development of this disease.

The dissertation is dedicated to the study of the pathogenesis of diabetic retinopathy combined with metabolic syndrome and the identification of the pathogenetic role of cellular and humoral immunity.

The research tasks included determining hormonal, lipid, carbohydrate spectrum parameters in serum, cellular and humoral immunity indicators, inflammation markers, and studying cytokine dysfunction, as well as exploring correlation links between the studied parameters in diabetic retinopathy in the context of metabolic syndrome.

The object of the study was metabolic and immune disorders in patients with diabetic retinopathy in the context of metabolic syndrome.

The subject of the study is markers of lipid and carbohydrate metabolism disorders, systemic inflammation, immune status in diabetic retinopathy in the context of metabolic syndrome, and the interrelation between the investigated parameters.

Methods employed: biochemical, immunoassay, immunological, statistical.

For the examination, 130 patients were selected from the Ophthalmology Department of Lviv Regional Clinical Hospital and the Transfusion Department at LKLSMD from 2019 to 2020. Patients were selected based on clinical data, aged 35-65 years (mean age 46.0 ± 2.0 years), with a gender ratio of men/women = 1/1. Among them, 70 patients had verified diabetic retinopathy, decompensated type II diabetes, in the context of metabolic syndrome - Group 1, while the other 60 patients had verified diabetic retinopathy, compensated type II diabetes, in the context of metabolic syndrome - Group 2. The obtained laboratory parameters were compared with a control group consisting of 40 practically healthy individuals of both genders aged 35 to 65 years without comorbidities, who were donors at the Transfusion Department of the Municipal Clinical Emergency Hospital in Lviv.

Comprehensive changes in hematological and immune status parameters were identified. In the group of insulin-independent patients, a statistically significant increase in eosinophil levels was observed compared to the normal range and the level in the insulin-dependent group ($5.5 \pm 0.2\%$ vs. $3.2 \pm 0.2\%$ and $2.7 \pm 0.1\%$, respectively). The absolute lymphocyte count (ALC) in insulin-independent patients exceeded the normal level by 1.4 times and was lower by 1.5 times compared to the level in insulin-dependent patients ($p < 0.05$). The absolute neutrophil count (ANC) in insulin-independent patients was 1.6 times lower than in the insulin-dependent group ($p < 0.05$). The absolute monocyte count (AMC) in the insulin-independent group was 1.6 times lower than in the insulin-dependent group ($p < 0.05$).

In the insulin-dependent patient group, activation of T-lymphocytes (CD3+) was observed (1.3 times higher than in the control group). The level of T-helper cells in both groups of patients was 1.2 times lower than the normal range. The content of T-suppressor cells in patients with compensated diabetes was 1.5 times higher than normal and 1.3 times lower than in the insulin-dependent patient group. The level of activated T-lymphocytes in both groups of patients exceeded the control group by 2.8 times. The absolute number of B-lymphocytes in the insulin-independent patient group was 1.5 times higher than the control group and 1.2 times lower than the insulin-dependent patient group. The content of activated B-lymphocytes in the insulin-

independent patient group was 2.8 times higher than the normal level and 1.5 times lower than in the insulin-dependent patient group. The level of NK cells in patients with compensated type II diabetes exceeded the normal range by threefold and was 1.5 times lower than in the group of patients with decompensated type II diabetes.

The CD3+/CD19+ ratio in both groups of patients was 1.3 times lower than in the control group ($p < 0.05$). The CD3+/CD56+ ratio was significantly reduced in both groups of patients compared to the control group, by 3.39 and 2.64 times, respectively ($p < 0.05$). The CD4+/CD8+ immunoregulatory index was significantly decreased in both groups of patients compared to the control, by 1.43 and 1.22 times, respectively ($p < 0.05$). The CD3+/CD25+ ratio was significantly reduced in both groups of patients compared to the control, by half and 2.3 times in group 2 ($p < 0.05$). The CD4+/CD25+ index was decreased threefold in both groups of patients ($p < 0.05$). The CD4+/CD56+ index in the patient groups was significantly reduced compared to the control, by 5.3 and 3.9 times, respectively ($p < 0.05$). The CD8+/CD25+ index in both groups of patients was significantly decreased compared to the control, by 2.27 and 2.79 times, respectively ($p < 0.05$). The CD8+/CD56+ index in the patient groups was significantly reduced compared to the control, by 3.71 and 3.19 times, respectively ($p < 0.05$). The CD19+/CD23+ and CD19+/CD56+ indices were significantly reduced in both groups of patients compared to the control.

As a result of our research, we observed a statistically significant increase in IgA levels in the insulin-independent patient group, which was 2.5 times higher than in the control group and 1.5 times higher than in the insulin-dependent patient group ($p < 0.05$). The content of IgM also exceeded the control group by 2.3 times and was 1.7 times higher in the insulin-dependent patient group ($p < 0.05$). The level of IgG also statistically significantly increased compared to the control group by 1.4 times ($p < 0.05$) and did not differ from the level in the insulin-dependent patient group ($p > 0.05$).

The content of CIC (circulating immune complexes) in the insulin-independent patient group exceeded the levels in the control group by 1.4 times and was twice as high as the levels in the insulin-dependent patient group ($p < 0.05$).

The level of C-reactive protein in patients with diabetic retinopathy showed an increase in those with decompensated diabetes (1.2 times higher compared to the control group).

The IgG/IgA ratio in the control group exceeds the value in the insulin-dependent patient group by 1.2 times and in the insulin-independent patient group by 1.8 times ($p < 0.05$). The value in the insulin-dependent patient group exceeds that in the insulin-independent patient group by 1.5 times ($p < 0.05$). The IgG/IgM ratio in the control group and the insulin-dependent patient group exceeds the value in the insulin-independent patient group by 1.7 times ($p < 0.05$), which may indicate the predominant activation of early humoral immune mechanisms. The IgA/IgM ratio in the insulin-dependent patient group exceeds the values in the control and insulin-independent patient groups by 1.23 times. The CRP (C-reactive protein)/IgA ratio in the control group exceeds the values in the insulin-dependent patient group by 1.38 times and in the insulin-independent patient group by 2.44 times ($p < 0.05$), with the values in the insulin-dependent patient group exceeding those in the insulin-independent patient group by 1.77 times ($p < 0.05$). The CRP/IgM ratio in the control group and the insulin-dependent patient group exceeds the value in the insulin-independent patient group by 2.3 times ($p < 0.05$). The CRP/IgG ratio in the control group and the insulin-dependent patient group exceeds the value in the insulin-independent patient group by 1.4 times ($p < 0.05$).

The content of IL-1 β in the serum of insulin-independent patients exceeded the levels in the insulin-dependent patient group and the control group by 1.5 times (respectively: 2.28 ± 0.05 pg/mL, 1.52 ± 0.05 pg/mL, 1.59 ± 0.05 pg/mL, $p < 0.05$). Another trend was observed in the concentration of IL-8: the level of IL-8 in the serum of insulin-independent patients exceeded the levels in the control group by 5.6 times (respectively: 11.8 ± 0.05 pg/mL, 2.1 ± 0.05 pg/mL, $p < 0.05$), but was lower than the levels in the insulin-dependent patient group by 1.4 times (16.6 ± 0.05 pg/mL, $p < 0.05$). The content of IL-18 and IL-6 in the serum of both groups of patients did not statistically differ from the control group ($p > 0.05$). The concentration of TNF- α in

the serum of insulin-independent patients exceeded the control values by 8 times (respectively: 4.0 ± 0.1 pg/mL, 0.5 ± 0.05 pg/mL, $p < 0.05$), and did not exceed the levels of this parameter in insulin-dependent patients (3.8 ± 0.1 pg/mL).

When calculating the CRP/IL-1 β ratio, we found an increase of 1.3 times (2.4 ± 0.04 and 1.8 ± 0.05 , respectively) ($p < 0.05$) in the insulin-independent patient group compared to the control group. In the insulin-dependent patient group, a decrease in the CRP/IL-1 β ratio was observed: relative to the norm by 1.4 times (1.3 ± 0.05 and 1.8 ± 0.05 , respectively) ($p < 0.05$) and by 1.8 times relative to the level in the group of patients with decompensated diabetes (1.3 ± 0.05 and 2.4 ± 0.04 , respectively) ($p < 0.05$).

When calculating the index of the IL-1 β /IL-18 ratio, an increase was found in the insulin-independent patient group by 1.28 times compared to the control group and by 1.35 times compared to the insulin-dependent patient group ($p < 0.05$). A similar trend was observed for the IL-1 β /IL-6 ratio as in the IL-1 β /IL-18 ratio. The IL-1 β /IL-8 ratio was reduced in the insulin-dependent patient group by 8.4 times compared to the control, 4 times reduced in the insulin-independent patient group compared to the control, and 2 times exceeded the values in the insulin-dependent patient group ($p < 0.05$). The IL-1 β /TNF- α ratio in the control group exceeded this index in the insulin-dependent patient group by 7.95 times and in the insulin-independent patient group by 5.58 times, and this index in the insulin-independent patient group exceeded its level by 1.43 times compared to group 1 ($p < 0.05$). The IL-18/IL-8 ratio in the insulin-dependent patient group was 8.5 times lower than the control, 5.7 times lower in the insulin-independent patient group than the control, and the value in the insulin-independent patient group exceeded the value in group 1 by 1.5 times ($p < 0.05$). The TNF- α /IL-18 ratio in the insulin-dependent patient group exceeded the control values by 7.54 times and in the insulin-independent patient group by 7.12 times higher than the control ($p < 0.05$). It did not differ significantly between the two groups ($p > 0.05$). The CRP/IL-18 ratio in the insulin-dependent patient group exceeded the control value by 1.23 times and in the insulin-independent patient group by 1.36 times ($p < 0.05$).

The value in the insulin-independent patient group did not significantly differ from the control ($p > 0.05$).

The IL-8/IL-6 ratio in the insulin-dependent patient group exceeded the control value by 8.7 times, and the ratio in the insulin-independent patient group was 1.4 times, while in the insulin-independent patient group, it exceeded the control by 6 times ($p < 0.05$). The IL-6/TNF- α ratio in the control group exceeded the ratio in the insulin-dependent patient group by 8.3 times, and in the insulin-independent patient group, it was 8.7 times higher ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$). The CRP/IL-6 ratio in the insulin-dependent patient group exceeded the control by 1.37 times, and in the insulin-independent patient group, it was 1.23 times higher ($p < 0.05$). The ratio in the insulin-independent patient group did not significantly differ from the control group ($p > 0.05$). The IL-8/TNF- α ratio in the insulin-dependent patient group and the control group exceeded the ratio in the insulin-independent patient group by 1.4 times ($p < 0.05$). The IL-8/CRP ratio in the insulin-dependent patient group exceeded the control by 6.4 times, and in the insulin-independent patient group, it was 5.6 times higher ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$).

The CRP/TNF- α ratio in the control group exceeded the ratio in the insulin-dependent patient group by 6.1 times, and in the insulin-independent patient group, it was 7.8 times higher ($p < 0.05$). The ratio in the insulin-dependent patient group exceeded the ratio in the insulin-independent patient group by 1.28 times ($p < 0.05$).

The level of leptin in the insulin-independent patient group exceeded the control group values: in women and men - threefold ($p < 0.05$). The 'gender' leptin indicator in this group was 1.89 and did not significantly differ from the control indicator ($p > 0.05$). In female patients of the insulin-independent patient group, the level of leptin exceeded control values by 35% ($p < 0.05$) and was lower than the levels in women of the insulin-dependent patient group by half ($p < 0.05$). In male patients of the insulin-independent patient group, the leptin content did not differ from control values ($p > 0.05$) and was four times lower than the leptin levels in male patients of the insulin-dependent patient group. The 'gender' leptin indicator in the insulin-independent

patient group was 3.8, which significantly exceeded the control indicator by 1.9 times ($p < 0.05$), and the indicator in the group of patients with decompensated diabetes was twice as high ($p < 0.05$).

The glucose content in the blood of patients with diabetic retinopathy and insulin dependence increased relative to the norm by 2.6 times (10.1 ± 0.1) mmol/L compared to (3.80 ± 0.10) mmol/L, $p < 0.05$). The level of HbA1c in this group exceeded the level in the control group by 2.4 times ($9.87 \pm 0.20\%$) compared to ($4.10 \pm 0.20\%$), $p < 0.05$). The glucose content in patients with compensated diabetes exceeded the control values by 1.8 times (6.90 ± 0.45) mmol/L compared to (3.80 ± 0.10) mmol/L, $p < 0.05$), but was likely lower than the values in the insulin-dependent patient group by 32% ($p < 0.05$). The concentration of HbA1c in the insulin-independent patient group exceeded the control values by 1.7 times ($7.00 \pm 0.50\%$), compared to ($4.10 \pm 0.20\%$), $p < 0.05$), but was lower than in the insulin-dependent patient group by 29% ($p < 0.05$).

The level of C-peptide indicates the functional status of the incretin apparatus of the pancreas, which is particularly important in insulin therapy. In the examined individuals of both groups, a decrease in C-peptide content was found: by 5.5 times (insulin-dependent patient group) and by 3.0 times (insulin-independent patient group) compared to the control ($p < 0.05$). A reduction in C-peptide levels was also observed in the insulin-dependent patient group by 1.8 times compared to the insulin-independent patient group ($p < 0.05$).

The cholesterol level in patients with compensated diabetes exceeded control values by 43%, but was lower than that in the insulin-dependent patient group by 1.23 times ($p < 0.05$). The content of triacylglycerols in the blood of patients in the insulin-independent patient group exceeded control values by 1.6 times and was lower than that in the insulin-dependent patient group by half ($p < 0.05$). The content of HDL cholesterol in the blood of insulin-independent diabetic patients did not significantly differ from the control ($p > 0.05$) but exceeded the values in the insulin-dependent patient group by 1.32 times ($p < 0.05$). The LDL cholesterol levels in patients in both groups did not statistically differ from each other but exceeded control values by 1.47

times ($p < 0.05$). The same trend was observed for the atherogenicity coefficient.

Keywords: diabetic retinopathy, type 2 diabetes, metabolic syndrome, immune system, dyslipidemia, leptin, inflammation, cytokines.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

• Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Гореча М. Ю., Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Лаповець Н. Є., Цимбала О. П. Особливості клітинного імунітету у хворих на діабетичну ретинопатію. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 2 (156): 96-98.
DOI: [10.29254/2077-4214-2020-2-156-96-98](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-96-98) *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*
2. Marta Horecha, Lubov Lapovets, Viorika Akimova, Natalija Bojkiv, Oksana Tsymbala, Sergii Tkachuk, Natalia Lisnianska. Levels of pro-inflammatory cytokines (IL1 β , IL18) and C-reactive protein in patients with diabetic retinopathy. The Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. - Vol 27 No 3 (2020): 251-156. Published: 2020-10-25 (SJRN 0,15)
<https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1037> *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*
3. Horecha M., Lapovets L., Akimova V., Lapovets N., Martianova O. Proinflammatory Cytokines in Patients With Diabetic Retinopathy. The Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. – 2021. – Issue 28 (3). – P. 296-300.
<https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1063> *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*
4. Гореча М. Ю., Лаповець Л. Є., Ткачук С. О., Степась Ю. М. Зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію. Медична та клінічна хімія. - 2022. Т. 24. № 2. – С. 39-42.
DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13204> *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Гореча М. Ю., Лаповець Л. Є. Показники вуглеводного обміну хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому із інсуліновою залежністю. Матеріали XVIII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ), 01-03 жовтня 2020р. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*
2. Гореча М. Ю., Лаповець Л. Є. Стан клітинного імунітету у хворих на діабетичну ретинопатію при інсулінозалежному цукровому діабеті. Зб. матер. Всеукр. наук.-практ. конф. із між нар. участю “YOUNG SCIENCE 2.0”; 2020 Лист.20; Київ. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2020. – Ст. 29. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*
3. Horecha M. Peculiarities of lipid exchange in patients with diabetic retinopathy. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YONG SCIENCE». Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 30 трав. 2022; Київ. С. 26-27. DOI: 10.5281/zenodo.6815255 *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

ЗМІСТ

| | |
|--|-----------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 30 |
| ВСТУП | 31 |
| РОЗДІЛ 1. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІМУННИХ ПРЕДИКТОРІВ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ | 36 |
| 1.1. Патогенетичні аспекти виникнення метаболічного синдрому | 36 |
| 1.2. Значення впливу метаболічних порушень на розвиток офтальмологічної патології | 43 |
| 1.3. Роль імунних порушень у розвитку діабетичної ретинопатії на тлі метаболічного синдрому | 46 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 57 |
| 2.1. Характеристика груп обстежених осіб | 57 |
| 2.2. Лабораторні методи дослідження | 59 |
| 2.3. Статистична обробка результатів | 70 |
| РОЗДІЛ 3. ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ | 71 |
| 3.1. Особливості клітинного імунітету інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому | 71 |
| 3.2. Особливості гуморального імунітету та показників запального стану в інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому | 78 |
| 3.3. Особливості показників вуглеводного обміну інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому | 85 |
| 3.4. Особливості показників ліпідного обміну інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому | 87 |

| | |
|---|------------|
| РОЗДІЛ 4. ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ | 91 |
| 4.1. Особливості клітинного імунітету інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому | 91 |
| 4.2. Особливості гуморального імунітету інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому | 100 |
| 4.3. Особливості показників вуглеводного обміну інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому | 110 |
| 4.4. Особливості показників ліпідного обміну інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому | 113 |
| РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ | 117 |
| ВИСНОВКИ | 138 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 141 |
| ДОДАТКИ | 171 |
| РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ | 117 |
| ВИСНОВКИ | 138 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 141 |
| ДОДАТКИ | 171 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|---------------|---|
| ДР | діабетична ретинопатія |
| КА | коефіцієнт атерогенності |
| ІМТ | індекс маси тіла |
| ІАР | індекс адаптаційних реакцій |
| ІЛГ | індекс лімфоцитарно-гранулоцитарний |
| ІР | інсулінорезистентність |
| ІСЛН | індекс співвідношення лімфоцити/нейтрофіли |
| ОЛ | острівці Лангерганса |
| ЛП | ліпопротеїди |
| ЛПВЩ / HDL-ХС | ліпопротеїди високої щільності / холестерол |
| | ліпопротеїдів високої щільності |
| ЛПДНЩ | ліпопротеїди дуже низької щільності |
| ЛПНЩ / LDL-ХС | ліпопротеїди низької щільності / холестерол |
| | ліпопротеїдів низької щільності |
| ЛЩ | лімфоцити |
| МС | метаболічний синдром |
| СРП | С-реактивний протеїн |
| ТГ | триацилгліцероли |
| ХС | холестерол |
| ЦК | циркулюючі імунні комплекси |
| ЦД | цукровий діабет |
| HbA1c | глікозильований гемоглобін |
| НОМА-ІР | індекс інсулінорезистентності НОМА |
| Ig | імуноглобуліни |
| ІЛ | інтерлейкіни |
| TNF- α | туморнекротичний фактор альфа |

ВСТУП

Актуальність теми. Метаболічний синдром (МС) є однією з актуальних проблем сучасної медицини, що спричинено трьома обставинами. По-перше, його розповсюдженість серед дорослого населення. Епідеміологічні дослідження показали, що в індустріально розвинених країнах 15-25 % осіб віком 40-70 років мають всі основні компоненти МС. За прогнозами до 2025 року очікується збільшення кількості хворих на МС до 50 % [29, 41, 57, 79, 196, 216, 228]. По-друге, ризик розвитку серцево-судинних захворювань, пов'язаних з атеросклерозом та цукровим діабетом у тричі більший порівняно як з окремо взятими чинниками ризику, так і з їх поєднанням [25, 28, 91, 201]. І по-третє, МС має причинно-наслідковий зв'язок та асоціацію з іншими частими захворюваннями (гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет та ін.) [31, 34, 89, 154, 195].

Основою МС є інсулінорезистентність, тобто зниження реакції інсуліночутливих тканин (жирової, м'язової, печінки) на фізіологічні концентрації інсуліну. Показано, що інсулінорезистентність (ІР) є результатом взаємодії генетичних і зовнішніх чинників [31, 43, 67, 95, 157, 212, 214].

Світова статистика останніх років свідчить про стрімкий ріст захворюваності на цукровий діабет серед населення [40, 65, 210]. У зв'язку із цим, діабетична ретинопатія, основне ускладнення цукрового діабету з боку органу зору, займає одне з провідних місць серед відомих причин зниження зору та сліпоти, а число випадків втрати зору в результаті цього ускладнення зберігає стійку тенденцію до постійного зростання [41, 55, 94, 101, 178, 207]. Але найбільш значною та розповсюдженою причиною зниження зору при цукровому діабеті є патологія сітківки (діабетична ретинопатія) [27, 95, 131, 156].

Патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії пов'язані з токсичним впливом гіперглікемії на розвиток окислювального стресу з наступною активацією стрес-чутливих систем [22, 86, 89, 123, 175, 207].

Одним із головних механізмів розвитку пошкоджень сітківки ока є поліоловий шлях, який пов'язаний з гіпоксією, гіперосмолярністю,

накопиченням сорбітолу. Внаслідок чого збільшується активність альдозоредуктази, яка активується NADPH та передбачає виснаження NADPH, що зменшує вміст внутрішньоклітинного глутатіону [7, 13, 54, 130].

Гіперглікемія стимулює продукцію активних форм кисню, активує протеїнкіназу C, що призводить до розвитку діабетичної мікроангіопатії – збільшення проникності судин, кровотоку, стимуляції ендотеліальної проліферації, апоптозу та утилізації рецепторів фактору росту. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) відіграє важливу роль в васкуляризації сітківки [30, 63, 143].

Збільшення потоку глюкози по гексозаміновому шляху може зумовити апоптоз нейронів сітківки бімодальним чином, тобто, за допомогою індукції апоптозу, глікозилювання білків і через зменшення нейропротекторного ефекту інсуліну. Хронічний вплив гіперглікемії на сітківку призводить до накопичення кінцевих продуктів глікозування (AGE), які відіграють важливу роль у ретинопатії. Вони сприяють розвитку різних мікросудинних і макросудинних ускладнень. AGE викликають збільшення прокоагулянтної активності, підвищення проникності судин. Ступінь накопичення AGE корелює зі ступенем ретинопатії. Існують дані, що AGE можуть ініціювати протеїнкіназу C і окислювальний стрес [49, 53, 142, 198].

Отже, беручи до уваги частоту захворюваності та втрату працездатності від такої поширеної патології як діабетична ретинопатія на тлі метаболічного синдрому роблять надзвичайно важливим вивчення імунологічних предикторів з метою своєчасної діагностики, попередження ускладнень та профілактики розвитку цього захворювання.

Мета дослідження: з'ясувати особливості обміну ліпідів, вуглеводів, гормональних змін, імунної дисфункції, активності маркерів запалення та цитокінового статусу у пацієнтів з діабетичною ретинопатією на тлі метаболічного синдрому.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Визначити популяційний склад лімфоцитів (CD 3⁺, CD 4⁺, CD 8⁺, CD 19⁺, CD 56⁺, CD 23⁺, CD 25⁺) та рівень прозапальних інтерлейкінів у хворих на діабетичну ретинопатію.
2. Провести дослідження С-реактивного білка, як маркера гострофазних запальних процесів у хворих на діабетичну ретинопатію.
3. Дослідити особливості вуглеводного обміну, відхилення ліпідного обміну та проявів інсулінорезистентності у хворих на діабетичну ретинопатію (шляхом визначення: глікозильованого гемоглобіну, глюкози, інсуліну, С-пептиду).
4. Виявити глибину метаболічних порушень у хворих на діабетичну ретинопатію шляхом вивчення ліпідного обміну у хворих на діабетичну ретинопатію.
5. Проаналізувати кореляційні взаємозв'язки досліджуваних показників та маркерів інсулінорезистентності з показниками маркерів імунної системи.

Об'єкт дослідження: метаболічні та імунні порушення у хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому.

Предмет дослідження: маркери системного запалення, імунний статус, показники вуглеводного обміну, вміст лептину, ліпідного обміну при діабетичній ретинопатії на тлі метаболічного синдрому та взаємозв'язок між досліджуваними параметрами.

Методи дослідження: біохімічні, імуноферментні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше з'ясовано, що для імунного статусу хворих на діабетичну ретинопатію є характерними більш виражені зміни клітинного імунітету у інсулінозалежних хворих - активація неспецифічної кілерної ланки імунітету, супресорного потенціалу та гуморального імунітету, ніж у інсулінонезалежних хворих. Отримані результати дозволяють проводити патогенетичну корекцію діабетичної ретинопатії з урахуванням імунного дисбалансу.

У інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію із метаболічним синдромом спостерігається значне зростання рівнів досліджуваних

прозапальних інтерлейкінів. Наявність метаболічного синдрому у таких хворих призводить до посилення запальних процесів, через що спостерігається посилений синтез прозапальної групи інтерлейкінів та переважання гострого запального процесу в даній групі хворих на ДР. У інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому зниження співвідношення гострофазного маркера та прозапального чинника свідчить про переважання хронічного запального процесу в даній групі хворих на ДР.

Отже, аналіз співвідношень показників свідчать про переважаючу активацію специфічної ланки гуморального імунітету та вказують на хронізацію процесу, в групі інсулінонезалежних пацієнтів виражена активація гуморального захисту на слизових, а також переважну активацію ранніх гуморальних імунних механізмів. Отримані дані свідчать про більш виражені зміни показників специфічного гуморального імунітету – імуноглобулінів у хворих на діабетичну ретинопатію, порівняно з показником системного запалення – СРП.

Для хворих на ДР із інсуліновою залежністю характерним є зростання рівнів лептину, глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, знижений вміст С-пептиду та наявність гострого запального процесу. Для хворих на ДР без інсулінової залежності характерним є зростання рівнів лептину (вірогідно у жінок цієї групи), глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, знижений вміст С-пептиду та переважання хронічного запального процесу.

У інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію виражене підвищення рівня триацилгліцеролів, загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнту атерогенності порівняно з контрольною групою, що вказує на дисліпідемію. У інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію більш виражене підвищення рівня триацилгліцеролів у порівнянні із інсулінонезалежними хворими, що вказує на дисліпідемію.

При аналізі кореляційних зв'язків досліджуваних показників інсулінозалежних пацієнтів виявлено багаточислені зв'язки: 13 вірогідних сильних позитивних і 9 вірогідних сильних негативних кореляційних зв'язків. При аналізі кореляційних зв'язків досліджуваних показників

інсулінонезалежних пацієнтів виявлено багаточислені зв'язки: 22 вірогідних сильних позитивних і 17 вірогідних сильних негативних кореляційних зв'язків.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати проведених досліджень розширюють існуючі уявлення про патогенез розвитку діабетичної ретинопатії, поєднаної з метаболічним синдромом та виявлення патогенетичної ролі клітинного та гуморального імунітету, неспецифічної ланки, що дозволить покращити діагностику захворювання та попередити виникнення ускладнень, сприятиме розробці профілактичних засобів та методичних рекомендацій. Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології, кафедрі клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, кафедрі функціональної та лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, що підтверджено актами впровадження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри офтальмології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення нових біохімічних, молекулярно-генетичних, біофізичних та клінічних механізмів захворювань ока і розробка нових методів профілактики, лікування і прогнозування очних хворіб» 2018р.-2022р. (державний реєстраційний номер 0118U000103). Дисертантка є співвиконавцем цієї теми.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 2 – у фахових виданнях рекомендованих ДАК України, 2 – у наукометричних базах Scopus та 3 – у матеріалах наукових конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота виконана на 170 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 110 сторінок), містить вступ, 5 розділів, висновки, список використаних джерел (всього 267 бібліографічних описів), додатки.

РОЗДІЛ 1

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІМУННИХ ПРЕДИКТОРІВ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

1.1. Патогенетичні аспекти виникнення метаболічного синдрому .

Метаболічний синдром є важливим фактором ризику виникнення серцево-судинних захворювань та ранньої смертності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і осіб не хворих на діабет [70, 181, 199]. Для нього є характерним об'єднання незалежних серцево-судинних факторів ризику, включаючи порушення вуглеводного обміну, центральне ожиріння, дисліпідемію та підвищення артеріального тиску. При цукровому діабеті 2-го типу загальний серцево-судинний ризик, який відноситься до синдрому, перевищує суму ризику від кожного з окремо взятих компонентів. Крім цього ризик виникнення інсулінорезистентності як частини метаболічного синдрому зростає із збільшенням числа компонентів метаболічного синдрому [71, 127, 151, 238]. Інші порушення, такі як мікроальбумінурія, ендотеліальна дисфункція, відхилення в системі фібринолізу та коагуляції, неалкогольний гепатоз печінки та зростання маркерів хронічного запалення як правило пов'язані з метаболічним синдромом [68, 89, 124].

Згідно до сучасних уявлень, об'єднуюча основа всіх проявів метаболічного синдрому – первинна інсулінорезистентність та супутня системна гіперінсулінемія. Гіперінсулінемія, з одного боку, є компенсаторною, тобто необхідною для подолання інсулінорезистентності та підтримки нормального транспортування глюкози в клітини; з іншого – патологічною, що сприяє виникненню і розвитку метаболічних, гемодинамічних та органних порушень, які призводять до розвитку цукрового діабету 2-го типу, ішемічної хвороби серця та інших проявів атеросклерозу. Це твердження доведено великою кількістю експериментальних та клінічних досліджень [36, 84, 87, 106, 111, 249].

До теперішнього часу остаточно не вивчені всі можливі причини та механізми розвитку інсулінорезистентності при абдомінальному ожирінні, не всі

складові метаболічного синдрому можна чітко пов'язати та пояснити інсулінорезистентністю. Інсулінорезистентність – це зниження реакції інсуліночутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації. Вивчення генетично детермінованих факторів, які зумовлюють розвиток інсулінорезистентності, показало її полігенний характер. В розвитку порушень чутливості до інсуліну можуть мати значення мутації генів інсулінового рецептора, глікогенсинтетази, гормончутливої ліпази, адренорецепторів, фактору некрозу пухлини- α , а також молекулярні дефекти білків, що передають сигнали інсуліну [33, 35, 152, 158, 265].

Важливу роль у розвитку та прогресуванні інсулінорезистентності та пов'язаних з нею метаболічних розладах відіграє жирова тканина абдомінальної ділянки, нейрогормональні порушення, що є супутніми до абдомінального ожиріння, підвищена активність симпатичної нервової системи. Застосування комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволили вивчити топографію жирової тканини в абдомінальній ділянці та розділити її на вісцеральну (інтраабдомінальну) та підшкірну. Вдалось підтвердити взаємозв'язок між вісцеральною жировою тканиною, інсулінорезистентністю та порушенням метаболізму. Дослідження показали, що значне збільшення маси вісцеральної жирової тканини (за даними КТ відповідне площі 130 см²), як правило, пов'язане з метаболічними порушеннями [47, 60, 64, 221]. Встановлена чітка кореляція між ступенем розвитку вісцеральної жирової тканини та об'ємом талії. Вісцеральній жировій тканині, яка має площу 130 см² як у чоловіків, так і у жінок віком 40 років, відповідає об'єм талії 100 см, у віці 40-60 років – 90 см. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від іншої локалізації, більш іннервована, має більш широкую сітку капілярів і безпосередньо з'єднана з портальною системою. Вісцеральні адіпоцити мають високу щільність b-адренорецепторів, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно низьку α_2 -адренорецепторів та рецепторів до інсуліну. Ці рецептори визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до лі політичної дії катехоламінів і низьку – до антиліполітичної дії інсуліну, забезпечуючи хороше сприйняття

гормональних змін, які часто супроводжують ожиріння. Серед гормональних порушень, які супроводжують вісцерально-абдомінальне ожиріння є: зростання кортизолу, тестостерону і андростендіона у жінок, зниження прогестерону, зниження тестостерону у чоловіків, зниження соматотропного гормону, зростання інсуліну та норадреналіну. Гормональні порушення першочергово сприяють відкладанню жиру переважно у вісцеральній області, а також безпосередньо або опосередковано – розвитку інсулінорезистентності та метаболічних зрушень [44, 59]. Експериментальні та клінічні дослідження із застосуванням клемп-методу показали пряму залежність між ступенем розвитку абдомінально-вісцеральної жирової тканини та проявами інсулінорезистентності. Інтенсивний ліполіз у вісцеральних адіпоцитах призводить до виділення великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК), переважно в портальну циркуляцію та печінку. В печінці ВЖК перешкоджають зв'язуванню інсуліну гепатоцитами, зумовлюючи розвиток інсулінорезистентності на рівні печінки, зниження екстракції інсуліну печінкою та розвиток системної гіперінсулінемії [69, 103, 263]. В свою чергу, гіперінсулінемія через порушення ауторегуляції інсулінових рецепторів підсилює периферичну інсулінорезистентність. ВЖК пригнічують гальмівну дію інсуліну на глюконеогенез, сприяючи зростанню продукції глюкози печінкою. В м'язевій тканині, ВЖК, конкуруючи із субстратом в циклі глюкоза-жирні кислоти, перешкоджають утилізації глюкози міоцитами, що також сприяє розвитку гіперглікемії та компенсаторної гіперінсулінемії [72, 92]. Як показали дослідження, жирова тканина має ауто-, пара- і ендокринну функції та секретує велику кількість речовин, які мають різноманітні біологічні ефекти, які можуть сприяти розвитку супутніх ожирінню ускладнень, в тому числі і інсулінорезистентності [85, 134, 148]. Найбільш вивченими на сьогоднішній день є фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) та лептин. Багато дослідників розглядають ФНП- α , як медіатор інсулінорезистентності при ожирінні [138, 160, 261]. Експресія ФНП- α більш всього виражена в адіпоцитах вісцеральної жирової тканини. ФНП- α знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептору та

фосфорилювання тирозину субстрату інсулінового рецептору, а також гальмує експресію внутріклітинних переносників глюкози в м'язевій та жировій тканині [79, 241, 264]. Як показано *in vivo*, ФНП- α може діяти синергічно з іншими цитокінами, які синтезуються адипоцитами – інтерлейкінами 1 та 6, а також стимулювати секрецію лептину. Лептин, синтезується переважно адипоцитами, здійснює свою дію на рівні гіпоталамусу, регулюючи харчову поведінку та активність симпатичної нервової системи, а також ряд нейроендокринних функцій. Участь лептину в регулюванні обміну глюкози інтенсивно вивчається. Багатьма дослідниками показано, що в печінці він може гальмувати дію інсуліну на глюконеогенез, шляхом впливу на активність фосфоенолпіруваткарбоксикінази – ферменту, який обмежує швидкість глюконеогенезу [99]. В деяких дослідженнях було виявлено, що лептин може гальмувати фосфорилювання тирозину субстрату інсулінового рецептору в м'язевій тканині. В жировій тканині лептин може пригнічувати стимульований інсуліном транспорт глюкози (аутокринна дія) [17]. Із зовнішніх факторів, несприятливо впливаючих на чутливість тканин до інсуліну, найбільше значення має гіподинамія та надлишкове вживання жиру. Гіподинамія супроводжується зниженням транс локації транспортерів глюкози в м'язевих клітинах. За даними літератури, у 25 % осіб, що ведуть малорухливий спосіб життя, можна виявити інсулінорезистентність [169, 173, 218, 247]. Надлишкове вживання тваринних жирів, які містять насичені жирні кислоти, призводить до структурних змін фосфоліпідів мембран клітин та порушенню експресії генів, що контролюють поведінку інсулінового сигналу всередину клітини, тобто до розвитку інсулінорезистентності [186, 213, 257]. Гіпертригліцеридемія, яка часто спостерігається у осіб з абдомінальним типом ожиріння, супроводжується надлишковим відкладенням ліпідів в м'язах, яке порушує активність ферментів, які беруть участь в метаболізмі глюкози. Тобто, викликає інсулінорезистентність [170, 222, 253]. Це далеко не повний перелік можливих механізмів розвитку інсулінорезистентності при абдомінально-вісцеральному ожирінні, що диктує необхідність подальших досліджень в цій галузі.

Основними проявами та симптомами метаболічного синдрому є: абдомінально-вісцеральне ожиріння, інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, дисліпідемія (ліпідна тріада), артеріальна гіпертонія, порушення толерантності до глюкози/цукровий діабет 2 типу, ранній атеросклероз/ІХС, порушення гемостазу, гіперурикемія та подагра, мікроальбумінурія, гіперандрогенія [9, 246, 267].

Практично всі складові метаболічного синдрому є встановленими факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а їх поєднання багатократно прискорює їх розвиток. Причому поєднання окремих компонентів синдрому може розглядатись в рамках метаболічного синдрому тільки при наявності інсулінорезистентності. Порушення, які входять в рамки метаболічного синдрому, довгий час перебігають безсимптомно, часто формуються в підлітковому та юнацькому віці, задовго до клінічної маніфестації цукрового діабету 2 типу та атеросклеротичного ураження судин. Найбільш ранніми проявами метаболічного синдрому є дисліпідемія та артеріальна гіпертензія. Зрозуміло, що не всі компоненти метаболічного синдрому зустрічаються одночасно. Яким фенотипом проявляється метаболічний синдром, залежить від взаємодії факторів генетичних та зовнішнього середовища. В умовах інсулінорезистентності при абдомінально-вісцеральному ожирінні, внаслідок зміни активності ліпопротеїнкінази та печінкової тригліцеридліпази, сповільнюється розпад ліпопротеїдів, багатих на тригліцериди, розвивається гіпертригліцеридемія, що призводить до збагачення тригліцеридами ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ); відбувається збільшення концентрації дрібних щільних частинок ЛПНЩ та зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) плазми. Надлишкове надходження вільних жирних кислот (ВЖК) в печінку сприяє підсиленню синтезу тригліцеридів та секреції ліпідів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та аполіпротеїну В. У загальному дисліпідемія та абдомінально-вісцеральне ожиріння характеризується: підвищеним рівнем ВЖК, гіпертригліцеридемією, зниженням ХС ЛПВЩ, зростанням ХС ЛПНЩ,

зростанням вмісту малих щільних частинок ЛПНЩ, зростанням рівня аполіпротеїну В, зростанням вмісту ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ, вираженим постпрандіальним зростанням рівня ліпопротеїдів багатих на тригліцериди [50, 159, 162, 220].

Найбільш розповсюдженим варіантом дисліпідемії при метаболічному синдромі є ліпідна тріада: поєднання гіпертригліцеридемії, низького рівня ХС ЛПВЩ та підвищений вміст фракції дрібних щільних частинок ЛПНЩ [93, 232]. Наявність такої тріади у пацієнтів без ЦД 2 типу підвищує ризик коронарної хвороби серця в 3-5 разів. Для осіб з вісцеральним ожирінням характерне також поєднання гіперінсулінемії, зростання аполіпротеїну В та фракції дрібних щільних частинок ЛПНЩ, яке вирізняють під назвою атерогенної метаболічної тріади [78, 168]. Дослідження Quebec Cardiovascular Study позначили, що наявність такої тріади збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань в 20 разів. Маркерами такої тріади є об'єм талії > 90 см та рівень тригліцеридів > 2,3 ммол/л. Порушення метаболізму ліпопротеїдів в постпрандіальний період, яке супроводжує абдомінальне ожиріння, як показали дослідження, сприяє ранньому розвитку ІХС [81, 215].

Останнім часом багато дослідників надають гіпертригліцеридемії великого значення, особливо в постпрандіальний період, як фактору, що прискорює розвиток серцево-судинних захворювань. Існують повідомлення про наявність незалежної кореляції між гіпертригліцеридемією та атеросклерозом сонних артерій [39, 260]. Багато досліджень, свідчать про те, що гіпертригліцеридемія, особливо в пострандіальний період, сприяє зниженню рівня ХС ЛПВЩ, утворенню малих щільних частинок ЛПНЩ та порушенню гомеостатичної системи та порушенню реологічних властивостей крові [76]. Порушення з боку згортання крові при метаболічному синдромі характеризується зростанням рівня фібриногену та вмісту рівня інгібіторів фібринолізу – фактора VII та інгібітору активатора плазміногену 1 (ПАІ-1). Високий рівень ПАІ-1, який секретується переважно вісцеральною жировою тканиною, розглядається, як один з важливих параметрів метаболічного синдрому. Високий рівень ПАІ-1, як

свідчать дослідження, є незалежним пре диктором інфаркту у чоловіків з ІХС [236]. Передбачається, що у підвищенні рівня ПАІ-1 у хворих з метаболічним синдромом має значення також гіперінсулінемія, гіпертригліцеридемія та високий рівень ФНП-α [174, 224]. Показано також, що зменшення маси вісцерального жиру супроводжується зниженням рівня ПАІ-1.

Артеріальна гіпертензія часто є одним з перших клінічних проявів метаболічного синдрому. Хоча взаємозв'язок між артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією при метаболічному синдромі досі активно обговорюється. В розвитку артеріальної гіпертензії при синдромі інсулінорезистентності провідне значення має комплексний вплив гіперінсулінемії та супутні метаболічних порушень [73, 84, 254]. Головні механізми впливу хронічної гіперінсулінемії на артеріальний тиск полягають у наступному: блокує трансмембранні іонообмінні механізми (Na^+ , K^+ і Ca^{2+} -залежної АТФази), підвищуючи тим самим вміст внутріклітинного Na^+ і Ca^{2+} , зменшуючи вміст K^+ , що приводить до збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів; підвищує реабсорбцію Na^+ в проксимальних та дистальних каналцях нефрона, сприяючи затримці рідини та розвитку гіперволемії, а також підвищенню вмісту Na^+ та Ca^{2+} в стінках судин; стимулює проліферацію гладенько м'язевих клітин судинної стінки, що призводить до звуження артеріол та зростання судинного опору; стимулює активність симпатичної нервової системи, що призводить до посилення судинного тону; стимулює активність ренін-ангіотензивної системи. Всі ці ефекти разом сприяють підвищенню артеріального тиску [174, 219].

Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є одними із головних факторів, що призводять до розвитку цукрового діабету 2 типу, особливо у осіб із спадковою схильністю [90, 165]. Відомо, що одними з важливих наслідків інсулінорезистентності є гіперінсулінемія та гіперглікемія. В умовах інсулінорезистентності відбувається зниження утилізації глюкози периферичними тканинами, підвищується продукція глюкози печінкою, що сприяє розвитку гіперглікемії. При адекватній здатності β-клітин реагувати на

зростання глюкози в крові компенсаторною гіперінсулінемією зберігається стан нормоглікемії. Однак постійна стимуляція β -клітин в поєднанні із можливими генетичними порушеннями, які впливають на їх функціональні можливості, і впливом підвищеної концентрації ВЖК на β -клітини (феномен ліпотоксичності), сприяють розвиткові секреторної дисфункції β -клітин, прогресуючому порушенні секреції інсуліну. З часом розвивається цукровий діабет 2 типу. Під час розвитку цукрового діабету 2-го типу, гіперглікемія, що розвивається сприяє подальшому прогресуванню порушень секреції інсуліну β -клітинами (феномен глюкозотоксичності) та поглибленню периферичної інсулінорезистентності. При наявності синдрому інсулінорезистентності розвивається дисфункція ендотелію судин і, зокрема, порушується синтез оксиду азоту в судинній стінці (оксид азоту є потужним вазодилататором). Він має стримуючий вплив на проліферацію гладенько м'язевих клітин, гальмує адгезію моноцитів до ендотелію судинної стінки, знижує перекисне окислення ліпідів, тобто оберігає судинні стінки від пошкоджень. Тому прогресуюча дисфункція ендотелію сприяє прискореному розвитку атеросклеротичних пошкоджень судин, що і підтверджують багато численні дослідження [167, 244]. За даними літератури, серед хворих на метаболічний синдром смертність від ІХС в 2-3 рази вище ніж загалом у популяції [161, 184].

Таким чином, інсулінорезистентність та гіперінсулінемія при метаболічному синдромі самостійно або опосередковано (через супутні метаболічні порушення), має патологічний вплив на серцево-судинну систему.

1.2. Значення впливу метаболічних порушень на розвиток офтальмологічної патології

Компенсація вуглеводного обміну та артеріальна гіпертензія мають ключовий вплив на розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) – специфічного для цукрового діабету ускладнення, розповсюдженість якого прямо корелює з тривалістю хвороби. Серед дорослого населення віком від 20 до 75 років ДР є

найбільш частою причиною виникнення сліпоти. Глаукома, катаракта та інші офтальмологічні захворювання також зустрічаються раніше та частіше серед хворих на цукровий діабет [91, 254]. Серед інших причин, пов'язаних з розвитком ДР є хронічна гіперглікемія, наявність нефропатії та артеріальної гіпертензії. Спочатку для ДР характерними є поява мікроаневризм капілярів сітківки, потім – макулярний набряк та неоваскуляризація. Ці клінічні ознаки об'єднують в непроліферативну діабетичну ретинопатію [193, 259]. Аномальний ріст нових кровоносних судин, який часто призводить до преретинальних та інтравітреальних крововиливів, характерних для проліферативної діабетичної ретинопатії. Ранні скарги пацієнтів, симптоми або ознаки є відсутніми, але в кінці кінців розвиваються вогнищеві порушення, відшарування скловидного тіла та сітківки і часткова або повна втрата зору.

Вважають, що від моменту виникнення порушень вуглеводного обміну до появи ДР проходить коло 5 років, що визначає доцільний час для скринінгу при цукровому діабеті 1 типу, який неодмінно повинен включати в себе детальне офтальмологічне обстеження з оглядом очного дна при розширеному зрачку. Цукровий діабет 2 типу не рідко діагностують через роки від первинного порушення вуглеводного обміну. Відповідно, у пацієнтів з цією формою цукрового діабету ретинопатію слід виключати відразу після постановки діагнозу, проводячи таке ж детальне обстеження, як і при цукровому діабеті 1 типу [95, 265].

Тривалість діабету та недостатній глікемічний контроль є двома найбільш важливими факторами у розвитку ретинопатії [82, 145]. Однак ці фактори самі собою не пояснюють виникнення судинних ускладнень. Крім того, у деяких пацієнтів із поганим глікемічним контролем навіть протягом тривалого часу ретинопатія не розвивається, в той же час як у деяких пацієнтів з хорошим глікемічним контролем ретинопатія розвивається вже протягом декількох років. У цьому зв'язку важливу роль відіграють генетичні фактори у розвитку діабетичної ретинопатії [149, 265].

На теперішній час вважають, що однією з можливих причин аберації кровотоку в сітківці на початку діабету є дисфункція ендотелію [105, 254]. Ретинальний кровообіг позбавлений зовнішньої іннервації і тому повністю залежить від ендотеліальної саморегуляції, а значить, ендотеліальна дисфункція у хворих на цукровий діабет може мати суттєвий вплив на локальну гемодинаміку у сітківці.

Фактор росту ендотелія судин (VEGF) є специфічним ангіогенним та індукуючим проникливість судин фактором ендотеліальних клітин, який залучений у патогенез діабетичної ретинопатії. Неоретинальна васкуляризація пов'язана з ретинальною ішемією та гіпоксією, які індукують продукування VEGF [30, 126]. Ряд клінічних досліджень виявив кореляцію між розвитком діабетичної ретинопатії та внутрішньоочним рівнем VEGF. Концентрація VEGF була значно підвищена в скловидному тілі і водянистій волозі пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією в порівнянні з показником у пацієнтів, не хворих на діабет, і пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією [160, 202].

У дослідженнях останніх років сформульовано декілька концепцій щодо безпосередніх причин структурно-функціональних порушень судинної стінки у хворих на цукровий діабет. Серед них: феномен глюкозо токсичності, активація перекисного окислення ліпідів при наявності блокування антиоксидантного захисту, порушення імуногенезу із імунокомпетентним ураженням базальних мембран мікросудин та індукції процесів ангіогенезу та фібриногенезу. Виділяють два незалежних один від одного шляхи стимуляції ангіогенезу. Перший механізм це патологічні зміни в матриксі сітківки, які підсилюють адгезію та міграцію ендотеліоцитів та впливають на їх поділ. Другий механізм це вплив цитокінів, які ініціюють проліферативні зміни в ендотеліоцитах [189].

При циркуляції крові із підвищеною концентрацією глюкози по мікроциркулярному руслу, діабетичних порушеннях обміну речовин та імунному дисбалансі виникають структурно-функціональні зміни капілярів сітківки з порушенням гематоретинального бар'єру [1, 254].

1.3. Роль імунних порушень у розвитку діабетичної ретинопатії на тлі метаболічного синдрому

При цукровому діабеті патологічних змін зазнають гемореологічні та гемоагрегаційні властивості крові, а також локальна гемодинаміка. Мікроциркуляторне русло ока є функціональною підсистемою, яка з одного боку є частиною специфічної біосистеми органу зору, а з другого – частиною загальної системи кровопостачання, що дозволяє розглядати проблему патогенезу з позицій функціонального стану крові [185, 234].

Цукровий діабет по суті трактується лікарями як аутоімунний процес, що перебігає з участю про- та протизапальних цитокінів, в тому числі інтерлейкінів 6, 8, 10 [19, 188]. Поява аутоантитіл (аАТ) у більшості випадків розглядається як злам у роботі механізмів, що відповідають у нормі за імунологічну толерантність до аутологічних структур. У переважній більшості випадків аАТ викликають пошкодження клітин-мішеней [114]. Однак, можливий захисно-приспосувальний характер аАт, скерований на збереження антигенної стабільності, зниження цитотоксичності лімфоцитів та гальмування синтезу інших антитіл [256]. Вірогідно, в період запалення відбувається не тільки продукування вузько специфічних антитіл, характерних для даної патології, але й розвивається поліспецифічна реакція, що супроводжується збільшенням кількості аАТ, скерованих проти інтерлейкінів, що, можливо, пов'язано з необхідністю контролю їх рівня [233]. Вивчення рівнів аАТ у сироватці крові та сльозній рідині у хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію при цукровому діабеті 2 типу є перспективним напрямком досліджень з метою вивчення ланок патогенезу розвитку даної патології, діагностики, та можливого прогнозу захворювання.

Механізм міграції різних видів лейкоцитів з циркуляції в різні органи та тканини, вогнища запалення та аутоімунного процесу, в тому числі і в острівки Лангерганса підшлункової залози – процес дуже складний та багатоступінчастий. В ньому, окрім хемокінів та їх рецепторів, беруть участь

багато інших біологічно активних речовин: CD 54, CD 102, CD 106 та ін. Процес міграції схематично включає: 1) міграцію лейкоцитів, 2) швидку активацію інтегринів на лейкоциті, 3) адгезію лейкоцитів до ліганда судинної стінки через інтегрини та селектини. У міграції лейкоцитів розрізняють дві стадії: адгезію циркулюючих клітин до судинного ендотелію; діapedез лейкоцитів через ендотелій між епітеліальними клітинами або через них з наступним їх переміщенням у вогнища інфекції або аутоімунного процесу які залучаються хемотаксичними стимулами. Міграція різних видів лейкоцитів з периферичної крові, їх адгезивність і накопичення в різних компартментах організму не однакова. Вона залежить як від особливостей судинної стінки так і від виду лейкоцитів. Нейтрофільні гранулоцити, як правило переміщаються тільки в одному напрямку, оскільки вони є «кінцевими клітинами». Моноцити ж потім перетворюються в макрофаги та мігрують в лімфоїдні органи, частина з яких стає антиген-презентуючими клітинами [10]. Лімфоцитарний хомінг, також є багатоступінчатим. Шлях їх міграції частково визначається рівнем активації: сплячі або ще не знайомі з антигеном лімфоцити мають тенденцію мігрувати в лімфоїдні тканини з наступною рециркуляцією, тоді як активовані лімфоцити скеровуються у вогнища запалення або аутоімунного процесу. Ряд субпопуляцій лімфоцитів є довго живучими клітинами, постійно рециркулюючи по всьому організму людини протягом багатьох років [10, 96]. Хемокини крім ключової ролі в процесах міграції різних видів лейкоцитів в організмі беруть участь в регуляції гемопоезу, кисневої недостатності, ангіогенезу, реконструкції судин, пошкоджених при цукровому діабеті, мають захисну дію проти інфекцій [217]. За останні роки встановлено, що хемокини та їх рецептори беруть активну участь у виникненні ряду злоякісних новоутворів та їх метастазуванні, що відкриває нові можливості у створенні цілеспрямованого виду терапії онкологічних захворювань [13, 18]. Особливо важливу роль відіграють хемокини в патогенезі різних видів запалення, в тому числі хронічного системного субклінічного (low-grade), до якого останнім часом зачисляють атеросклероз, а також ряд інших захворювань аутоімунної природи, в противірусному захисті [23].

Ряд вчених виявили значну роль хемокінів в патогенезі інсулінової резистентності, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та тісно пов'язаних з цією патологією таких важких захворювань, як атеросклероз, артеріальна гіпертензія, серцево-судинна недостатність та ін. Встановлено, що між рівнем ряду цитокінів в периферичній крові та інсуліновою резистентністю, вираженістю метаболічного синдрому, ризиком розвитку атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань, цукровий діабет 2 типу має пряму залежність [23, 176, 206]. В той же час інформація про роль різних видів хемокінів у осіб хворих на цукровий діабет 1 типу доволі незначна та фрагментарна [193]. Отримані дані свідчать про велике значення цих біологічно активних сполук у початкових механізмах розвитку цукрового діабету 1 типу, які до недавнього часу були прогалиною в розумінні патогенезу цього захворювання у людини. Тепер є зрозумілим, що на ранніх етапах утворення інсулітів завдяки хемокінам відбувається цілеспрямована міграція з циркуляції в островки Лангерганса антиген залежних лейкоцитів (моноцитів, Th1 CD4⁺- клітин, CD8⁺- клітин), які пізніше локально секретують цілий спектр прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-18, TNF- α , інтерферон- γ та ін.), а також цитотоксичні ферменти (перфорин та гранзім В), що викликають апоптоз та некроз β -клітин [51, 96, 113]. Доведено також участь хемокінів у виникненні таких важких ускладнень як мікро- та макроангіопатії в більш віддалених термінах лікування цукрового діабету 1 типу [235].

В роботах присвячених вивченню ролі хемокінів та їх рецепторів у хворих на цукровий діабет, найбільш часто вивчали: моноцитарний хемоаттрактантний протеїн-1 (CCL2/MCP-1), макрофагальний запальний протеїн-1 (CCL4/MIP-1), регулятор активності нормальної експресії та секреції Т-клітин (CCL5/RANTES), IL-8, інтерферон γ -індукований протеїн-10 (CXCL10/IP-10) [24].

CCL2/MCP-1 – один з найбільш вивчених низькомолекулярних хемокінів, який належить до β -родини CC-хемокінів, який налічує декілька видів: MCP-1,-2,-3,-4,-5. При цукровому діабеті 1 типу вивчався в основному ендотоксин (MCP-

1). MCP-1 проявляє найбільш сильну хемотаксичну активність по відношенню до моноцитів та Т-лімфоцитів. Є промотором міграції циркулюючих лімфоцитів з периферичної крові в тканини та вогнища запалення, одночасно впливаючи на їх активацію та прилипання до судинної стінки. MCP-1 стимулює моноцити до продукування прозапальних цитокінів і утворення аніона перекису водню [75] та сприяє окисленню ліпопротеїнів низької щільності в моноцитах, ендотеліальних та васкулярних клітинах гладкої мускулатури людини, в тому числі і хворих на цукровий діабет [119]. MCP-1 відіграє ключову роль при різного роду запальних процесах, має прогностичне значення при сепсисі [116]. Є дані, що MCP-1 бере участь в механізмах розвитку інсулінової резистентності, ожирінні, метаболічному синдромі, цукровому діабеті 2 типу, атеросклерозі, серцево-судинній недостатності, є попередником їх виникнення [42]. Виявлено також участь MCP-1 у розвитку злоякісних пухлин та їх метастазуванні [75]. Ряд робіт присвячених вивченню ролі MCP-1 і при цукровому діабеті. Доведено, що для хворих на цукровий діабет 1 типу є характерним зростання рівня MCP-1 в периферичній крові в порівнянні із здоровими людьми [120].

Особливо велике значення надається ролі MCP-1 в патогенезі діабетичної нефропатії. Як відомо, лейкоцитарний інфільтрат в уражених гломеруло-тубулярних інтерстиціальних ділянках нирок діабетиків майже повністю складається із макрофагів. В той же час, встановлено, що тубулярні та мезенхімальні клітини нирок секретують у великих кількостях MCP-1, який є головним тригером, скеровуючим потік моноцитів/макрофагів та їх адгезію в цей орган, які в свою чергу виділяють комплекс прозапальних цитокінів, що викликають в кінці кінців склероз гломерул і фіброз інтерстиціальної тканини [121].

Виявлено, що у хворих на діабетичну нефропатію існують кореляції між підвищенням рівня MCP-1 в периферичній крові та сечі і виразністю альбумінурії, ступенем пошкодження нирок, а також тривалістю хвороби. При цьому блокування рецептора до MCP-1 (CCR2) покращує перебіг гломерулонефрозу. Існують також повідомлення про підвищений рівень MCP-1

в периферичній крові і скловидному тілі при діабетичній ретинопатії [140]. Таким чином, є всі підстави рахувати, що хемокін MCP-1 відіграє ключову роль при цукровому діабеті, особливо у розвитку таких важких ускладнень, як діабетичні ретинопатія та нефропатія.

Макрофагальний запальний протеїн-1 (CCL4/MIP-1) це низькомолекулярний протеїн, що належить до β -родини CC-хемокінів. Існують три ізоформи MIP-1: α , β , γ біологічні властивості яких подібні. Продукується стимульованими макрофагами, Th1 і Th2 CD4⁺-клітинами та ін. MIP-1 β поряд із властивостями хемоатрактанту (переважно для CD8⁺) індукує прилипання циркулюючих лімфоцитів людини до ендотелію. Є інгібітором стовбурових кровотворних клітин [164].

Існують дані про підвищення рівня MIP-1 α у осіб із захворюваннями коронарних артерій і при раці молочної залози [164]. Значне зростання концентрації MIP-1 α в периферичній крові описано при цукровому діабеті 2 типу [164].

Дані літератури про роль MIP-1 у хворих на цукровий діабет 1 типу дуже обмежені: у хворих з початковою формою цукрового діабету спостерігається зростання концентрації MIP-1 β в периферичній крові, яке має від'ємну кореляцію з рівнем С-пептиду. Описано також значне зростання вмісту MIP-1 α та MIP-1 β в периферичній крові хворих на діабетичний гломерулонефрит [217]. Однак за іншими даними, у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, вміст MIP-1 α та MIP-1 β знижений, але стрімко зростає при їх лікуванні вакциною до GADA [glutamic acid decarboxylase antibodies] [179].

Регулятор активності нормальної експресії та секреції Т-клітин (CCL5/RANTES) це низькомолекулярний протеїн (молекулярна маса у людей коливається між 7,8 та 8,7 кДа). Належить до β -родини CC-хемокінів. Регулює активність та секрецію Т-лімфоцитів. Хемоаттрактант, селективний по відношенню до субпопуляцій CD4⁺/CD45RO⁺- Т-лімфоцитів, а також моноцитів та еозинофільних гранулоцитів. RANTES – невід'ємний модулятор багатьох імунологічних, алергічних та запальних реакцій, бере участь у міграції та

накопиченні лімфоцитів, моноцитів та еозинофільних гранулоцитів у запальних та патологічно урадених ділянках тканин та органів, є медіатором ангиогенезу [110]. Описані значні зміни рівня RANTES в периферичній крові при аутоімунних захворюваннях у людини – астмі, субклінічному хронічному запаленні, вогнищевій алопеції, пухлинах, а також при СНІДі [147].

Є також роботи, які стосуються вивчення ролі RANTES при цукровому діабеті 1 типу. Так, значне зростання рівня RANTES виявлено у 256 хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу. При цьому таке зростання корелювало із рівнем в периферичній крові глікозильованого гемоглобіну та інтерфероном- γ – прозапального цитокіну, що викликає деструкцію β -клітин [179]. Велике значення відводиться участі RANTES, поряд з іншими хемокінами (MCP-1, MIP-1, IL-8) у виникненні діабетичної нефропатії. На сьогодні механізм розвитку цього ускладнення цукрового діабету схематично представлено наступним. В результаті тривалої, погано контрольованої гіперглікемії, оксидантного стресу та інших, поки невідомих факторів, відбувається порушення фільтрувальної здатності нирок, виникає мікроальбумінурія. Одночасно з цим відбувається зростання експресії рецепторів хемокінів, а потім і продукції самих хемокінів, в тому числі і RANTES, в ниркових каналцях і мезенхімальних елементах нирок. В результаті цього в запалені ділянки нирок мігрує велика кількість лейкоцитів, переважно моноцитів/макрофагів, які продукують спектр прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІНФ- γ , IL-2 та -12 і ін.), що викликають деструкцію клітин каналців та оточуючих їх сполучнотканинних елементів, призводячи до склерозу гломерул та фіброзу інтерстиціальної тканини [152].

Інтерлейкін-8 є одним з активних прозапальних α -хемокінів родни СХС, які мають властивість контролювати переміщення циркулюючих Т-лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів, еозинофільних гранулоцитів та базофілів з периферичної крові в тканини та вогнища запалення. Початкова його назва – моноцитарно-творчий нейтрофільний хемотаксичний фактор. IL-8 є потужним лейкоцитів, їх адгезію до судинної стінки і діapedез через неї. Утворюється

макрофагами, ендотеліальними та епідермальними клітинами. Молекула IL-8 складається із 72 амінокислот CXCR-1. Він вивільняється у вогнищі запалення та експресує на поверхні ендотелію, взаємодіючи із сульфатними групами присутнього там гепарину [172].

Є окремі публікації про підвищення рівня IL-8 в крові хворих із системними запаленнями, в тому числі бронхіальною астмою, первинно прогресуючому розсіяному склерозі, із хворобою Бехчета [180]. Причому у цих хворих спостерігались кореляційні зв'язки між підвищеним рівнем IL-8 та збільшенням кількості нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів у крові та бронхах [202]. Повідомляється також, що зростання рівня IL-8 в периферичній крові людини часто є попередником розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, а також цукрового діабету 2 типу, тобто є їх біомаркером [183].

Інформація про участь IL-8 в патогенезі цукрового діабету 1 типу у людини досить обмежена. Згідно даних ряду авторів, які вивчали це питання, виявлено у сироватці крові хворих на цукровий діабет 1 типу значне підвищення рівня циркулюючого IL-8 порівняно із здоровими особами. Найбільш високий вміст IL-8 в крові описано у хворих на цукровий діабет 1 типу з ускладненнями, особливо при діабетичній нефропатії та проліферативній формі діабетичної ретинопатії. Підвищений вміст IL-8 виявлено також в скловидному тілі хворих на цукровий діабет 1 типу, ускладнений проліферативною формою ретинопатії [180].

IL-16 належить до протизапальних імунорегуляторних цитокінів, що має широкий спектр біологічної дії, в тому числі є потужним хемоаттрактантом. IL-16 є природнім розчинним лігандом CD4 молекули. Селективно індукує хемотаксис $CD4^+$ Th1-клітин, еозинофільних гранулоцитів, базофілів, моноцитів/макрофагів. IL-16 також індукує рецептор до IL-2 та бере участь в реактивності IL-2. Через вплив на моноцити IL-16 стимулює продукцію інших прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1 β , IL-15; TNF- α). Головним джерелом утворення IL-16 в організмі людини є $CD4^+$ та $CD8^+$ -Т-лімфоцити, В-лімфоцити,

еозинофільні гранулоцити, опасисті клітини, легеневі та бронхіальні епітеліальні клітини, фібробласти та дендритні клітини. Показано, що TNF- α може значно підсилювати синтез IL-16 в клітинах після їх стимуляції антигенами, міогенами, гістаміном та серотоніном [249].

IL-16 поряд із властивістю контролювати міграцію клітин, що мають до нього рецептори, здатен моделювати дозрівання та активність лімфоцитів та клітин, експресуючих CD25⁺, брати участь в CD4⁺ Th1-клітинному запаленні. Має гальмівний вплив на продукування IgE В-лімфоцитами та антигензалежну проліферацію, прискорює перехід клітин в стадію G1 та відіграє ключову роль в механізмах розвитку багатьох інфекцій та имунообумовлених запальних захворювань [197]. Відомі дослідження [193] завдяки яким встановлено значення IL-16 в патогенезі метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу. У сироватці крові хворих на метаболічний синдром, особливо а поєднанні із цукровим діабетом 2 типу, виявляли значне зростання рівня циркулюючого IL-16, яке корелювало із зростанням об'єму талії та вмістом тригліцеридів у периферичній крові.

Про роль IL-16 при цукровому діабеті 1 типу свідчить те, що в сироватці крові дітей з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу спостерігався більш низький рівень циркулюючого IL-16 ніж у здорових дітей. В подальших дослідженнях встановлено, що у практично здорових нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю цукровим діабетом 1 типу, які мали підвищений титр автоантитіл, спостерігались протилежні хворим на цукровий діабет 1 типу зміни вмісту IL-16 в периферичній крові. В цій групі обстежених відмічається статистично вірогідне зростання рівня IL-16 в периферичній крові в порівнянні як із хворими на цукровий діабет 1 типу, так і із здоровими нормоглікемічними дітьми без генетичної схильності до цього захворювання, а також із генетично схильними дітьми, але із нормальним титром ауто антитіл. Отримані дані свідчать, що в латентну до клінічну стадію розвитку цукрового діабету 1 типу, тобто в період активного автоімунного руйнування β -клітин, IL-16, як і ряд хемокінів, сприяє підвищеній міграції в інсуліти антиген залежних клітин-

ефекторів, які декретують спектр прозапальних цитокінів, що призводять до апоптозу та некрозу інсулін продукуючих клітин. Коли автоімунний процес затихає або припиняється зовсім, вміст ІЛ-16 різко знижується нижче норми і відповідно хемотаксис у вогнище запалення послаблюється. Роботи багатьох авторів [153, 179] підтверджують той факт, що в доклінічний період розвитку цукрового діабету 1 типу рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1,-6, ФНП- α , ІФН- γ та ін.) значно вищий, ніж при вже клінічно вираженому цукровому діабеті 1 типу.

На клітинах-мішенях (різних популяцій Т-лімфоцитів, моноцитах, нейтрофільних гранулоцитах, еозинофільних гранулоцитах, фібробластах та ін.) виявлені специфічні рецептори до хемокінів. Скорочено хемокінові рецептори позначають так як і хемокіни, тільки додають літеру R. Ці рецептори мають особливу змієвидну структуру та володіють різною специфічною вибірковістю. На приклад CD4⁺-Th1-клітини несуть рецептор CCR5, CXCR3, в той час як CD4⁺-Th2 — CCR3, CCR4 і CCR8. Механізм участі хемокінових рецепторів у розпізнаванні клітин-мішеней дуже складний, однак слід відмітити, що рецептори до хемокінів на відміну від цитокінових, не мають строго селективної вибірковості по відношенню до певного фенотипу клітин. Хемокінові рецептори відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу лейкоцитів в організмі з допомогою регуляції їх міграції та адгезії [180, 193].

За даними досліджень у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу спостерігається значне зниження експресії CCR5 і CXCR3 на наївних Th1-клітинах, що не відмічається при тривалому перебіганню чому захворюванню. В той же час рівень CCR1 і CCR2, експресованих на Th2-клітинах, при цукровому діабеті 1 типу суттєво не змінювався. Автори висловлюють думку, що виявлені зміни у хворих на цукровий діабет 1 типу зумовлені міграцією Th1-клітин з крові у підшлункову залозу. Описано підвищення експресії CCR5 на Th1-лімфоцитах та зниження експресії CCR3 на Th2-лімфоцитах у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу, що супроводжувалось підвищеним вмістом прозапального продіабетичного цитокіну ІФН- γ та зниження вмісту антидіабетичного цитокіну ІЛ-10 [239, 243]. Отримані дані, за думкою авторів,

підтверджують гіпотезу, що Th1-лімфоцити відіграють ключову роль в автоімунній деструкції β -клітин.

В наукових працях показано, що рецептори CCR5, CCR1, CCR2 и CXCR3 відіграють значну роль в механізмах розвитку діабетичної ретинопатії, скеровуючи хемокіни MCP-1, MIP-1, RANTES та IL-8 у ділянки запалення, за якими слідує міграція макрофагів, які декретують прозапальні цитокіни. Блокада рецептора до MCP-1 (CCR2), який має критичне значення в прогресуванні діабетичної нефропатії, приводить до значного покращення гломерулонефроза. Хемокінкові рецептори відіграють суттєву роль в механізмах відторгнення трансплантованих острівців Лангерганса (ОЛ) у хворих на цукровий діабет 1 типу. Виявлено, що після пересадки ОЛ реципієнту з них вивільняється значна кількість таких хемокінкових рецепторів, як CCR5, CCR3, CCR1 и CXCR1, завдяки чому відбувається міграція в ОЛ макрофагів, які декретують прозапальні макрофагальні цитокіни, особливо IL-1 β , ФНП- α та ІФН- γ , що призводять до руйнування трансплантата. При застосуванні моноклональних антитіл до рецепторів згаданих вище хемокінів відбувається блокада відторгнення трансплантата. Що доводить їз важливу роль у механізмах відторгнення та відкриває нові шляхи в стратегії специфічної імуносупресивної терапії в трансплантології ОЛ [239].

Таким чином, з вище описаного видно, що різні хемокіни та їх рецептори відіграють важливу роль в патогенезі цукрового діабету у людини. Вони беруть участь в автоімунному процесу в ОЛ підшлункової залози, починаючи з ранньої латентної до клінічної стадії захворювання, скеровуючи з крові в інсуліти потік різних антиген залежних клітин-ефекторів, які декретують спектр прозапальних цитокінів, що призводить до апоптозу та некрозу β -клітин. В той же час в подальшому, у віддалені терміни розвитку цукрового діабету, хемокіни можуть брати участь у виникненні запальних ускладнень, характерних для цього захворювання, особливо мікро- та макроангіопатій: ретино- та нефропатій, атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Існування такої наукової інформації та подальше вивчення даного питання відкривають нові шляхи у створенні методів цілеспрямованої імунотерапії та профілактики цукрового діабету та його ускладнень шляхом специфічної блокади певних ланок імунних механізмів, в яких беруть участь хемокіни та їх рецептори.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальноклінічні та функціональні методи дослідження

2.1.1. Загальна характеристика груп обстежених хворих.

Обстеження хворих проведене на базі офтальмологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні та відділення трансфузіології у ЛКЛШМД за період з 2019 по 2020 рр. Лабораторні дослідження – на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики ЛНМУ ім. Данила Галицького. Під час виконання даного дослідження було набрано 3 групи пацієнтів:

- 1) Перша група (1) - хворі на діабет II типу, яким в лікуванні застосовують інсулін (70 осіб);
- 2) Друга група (2) - хворі на діабет II типу, яким в лікуванні інсулін не застосовують (60 осіб);
- 3) Контрольна група – добровольці донори крові, які не хворіють діабетом і не мають метаболічного синдрому (40 осіб).

Критерієм включення пацієнтів у дослідження був вік 35-65 років. Заплановані лабораторні обстеження проведені у трьох групах пацієнтів.

Пацієнти першої і другої групи знаходились на стаціонарному лікуванні в офтальмологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні. При плановому заборі крові у цих пацієнтів для лабораторного дослідження додатково було взято 5,0 мл крові для виконання наукового дослідження.

Пацієнти третьої групи (контрольна група) знаходились у відділенні трансфузіології ЛКЛШМД. При плановому заборі крові у цих пацієнтів для визначення груп крові, було додатково взято 5,0 мл крові для виконання наукового дослідження.

Розподіл хворих за віком і статтю. Вік пацієнтів коливався в межах від 35 до 65 років, чоловіків / жінок = 1/1.

Оцінку результатів клінічних досліджень здійснювали за даними загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних, імунологічних методів обстеження пацієнтів.

2.1.2. Загальноклінічні методи дослідження.

Обов'язкові офтальмологічні методи діагностики ДР:

- Визначення гостроти зору (візометрія) і полів зору (периметрія);
- Вимірювання внутрішньоочного тиску (тонометрія);
- Біомікроскопія кришталика і скловидного тіла з допомогою щілинної лампи;
- Офтальмоскопія з розширенням зіниці.

Додаткові офтальмологічні методи діагностики ДР:

- Фотографування судин очного дна з допомогою фундус-камери;
- Флюоресцентна ангіографія судин сітківки;
- Електрофізіологічні методи дослідження для визначення функціонального стану зорового нерва та сітківки;
- УЗД за наявності значних помутнінь у скловидному тілі та кришталику;
- Гоніоскопія (огляд кута передньої камери ока).

Групи ризику розвитку ДР:

Хворі на ЦД типу 1 (віком >18 років) при тривалості діабету понад 3 років;

Хворі на ЦД типу 1 діти і підлітки (віком <18 років) незалежно від тривалості захворювання;

Хворі на ЦД типу 2 незалежно від тривалості діабету.

Діагностику включати наступні кроки:

1. Огляд очей: лікар оглядає очі пацієнта з використанням офтальмоскопа або іншого спеціального приладу, щоб перевірити наявність будь-яких ознак діабетичної ретинопатії. Включає огляд судинного русла та оптичного диску.
2. Вимірювання зору: лікар проводить тест на вимірювання зору, щоб визначити, чи впливає діабетична ретинопатія на зіницю пацієнта.

3. Фотографування сітківки: зображення сітківки зроблені за допомогою фотокамери, що дозволяє лікарю отримати детальні зображення для діагностики та моніторингу стану сітківки.
4. Оптична когерентна томографія: ОКТ може бути використана для діагностики та моніторингу діабетичної ретинопатії. Вона дозволяє отримати тривимірне зображення структури тканин ока з високою роздільною здатністю, що допомагає визначити стан сітківки та рівень пошкодження.
5. Флюоресцеїнографія: використовується спеціальний барвник, що вводиться в вену руки пацієнта, що дозволяє лікарю відслідковувати кровообіг в судинах сітківки та виявити будь-які аномалії.

2.2. Лабораторні методи дослідження

Для загального аналізу крові та визначення показників клітинного імунітету використовували цільну кров, забрану з ліктьової вени та стабілізовану K_2EDTA .

Визначення показників гемограми [10].

Для визначення показників гемограми використовували гематологічний аналізатор Swelab Alfa Plus, принцип методу – протічна цитометрія.

Для дослідження морфофункціональних параметрів лейкоцитів переглядали мазки крові і підраховували лейкоцитарну формулу. Кількість та морфофункціональні параметри клітин периферичної крові оцінювали за допомогою світлового мікроскопу.

Для оцінки адаптаційного і загального реактивного потенціалу хворих на використані інтегральні імуногематологічні коефіцієнти: індекс співвідношення лімфоцитів та нейтрофілів (ІСЛН), індекс адаптаційних реакцій (ІАР), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ).

Вичислення інтегральних індексів [11, 12]: Індекс співвідношення лімфоцитів та нейтрофілів (ІСЛН) крові вираховується за формулою: Лімфоцити %/нейтрофіли %.

Індекс адаптаційних реакцій (ІАР) вираховується за формулою: Лімфоцити %/сегментоядерні нейтрофіли%.

Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ) вираховується за формулою: лімфоцити $\times 10$ /мц+ммц+п+с+е+б, де мц – мієлоцити; ммц – метамієлоцити; п – паличкоядерні нейтрофіли; с – сегментоядерні нейтрофіли; е – еозинофіли; б – базофіли.

Фенотипування лімфоцитів периферичної крові проводили за методом Пінчука, 1990 [10].

Принцип методу. Для дослідження системи клітинного імунітету використовувався метод непрямой імунофлюоресцентної реакції з моноклональними антитілами до диференційних антигенів поверхні лімфоцитів.

Виділяли суспензію лімфоцитів із периферичної крові людини в градієнті фікол-верографіну (густина – 1,076-1,077). Виготовляли цитологічні препарати типу «висушеної краплі» для імуноцитохімічних досліджень.

Кількісне визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів проводили непрямым флюоресцентним методом, використовуючи моноклональні антитіла (мкАТ) до CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD56⁺, CD25⁺ антигенів лімфоцитів фірми “Dako”. CD3⁺ є маркером усіх Т-лімфоцитів; CD4⁺ – для моніторингу Т-хелперів; CD8⁺ – для виявлення цитотоксичних лімфоцитів; CD19⁺ – для моніторингу В-лімфоцитів; CD56⁺ – маркер NK-клітин; CD25⁺ – для визначення активованих Т-лімфоцитів. Підрахунок популяцій та субпопуляцій лімфоцитів проводили за допомогою люмінесцентного мікроскопу з фазовоконтрасною приставкою (Люмам-8).

Для дослідження ліпідного та вуглеводного обміну, рівнів С-реактивного протеїну, прозапальних та протизапальних цитокінів, циркулюючих імунних

комплексів, імуноглобулінів А, М, G використовували сироватку крові [8, 10]. Забір крові у пацієнтів проводили натще вранці з ліктьової вени у кількості 5 мл при поступленні, або на наступний день після поступлення на стаціонарне лікування.

Після утворення згустку кров центрифугували протягом 10 хв при 1500 обертів за хвилину. Одну частину сироватки використовували відразу для визначення показників, а іншу відбирали в 5 пластикових пробірок по 0,3 мл, заморожували та зберігали при температурі -20°C для подальшого проведення досліджень.

Вміст С-реактивного протеїну (СРП) визначали за допомогою набору реактивів CRPLX «Roche Diagnostics» на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus.

Принцип методу полягає у тому, що людський СРП аглютинує з латексними частинками, на яких закріплені антитіла до людського СРП. Ступінь помутніння розчину визначали турбідиметрично при $\lambda = 552 \text{ нм}$.

Концентрацію С-реактивного протеїну виражали у мг/л.

Кількісне визначення імуноглобулінів сироватки крові проводили у біологічних рідинах за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення імуноглобулінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до Ig A, Ig G, Ig M, сорбовані на поверхні лунок розбірного планшету, кон'югати поліклональних антитіл до Ig з біотином та калібрувальні зразки, що містять Ig. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію Ig у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у г/л.

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові [10]

Принцип методу ґрунтується на преципітації імунних комплексів, що циркулюють у крові, високомолекулярним поліетиленгліколем (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да та подальшим обліком результатів прямим спектрофотометруванням при довжині хвилі 450 нм.

Для визначення середньо молекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) використовували відповідно 4% розчин поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да. В контролі - 2,7 мл боратного буферу, в досліді - 2,7 мл розчину ПЕГ-6000 відповідної концентрації. В пробірки додавали по 0,3 мл розведеної в 3 рази досліджуваної сироватки, пробірки струшували та інкубували 60 хв. при +22°C. Визначення концентрації проводили на спектрофотометрі СФ-46 проти контролю при довжині хвилі 450 нм. Концентрацію ЦІК визначали множенням показника екстинкції на 1000 і виражали в умовних одиницях (ум. од.).

Визначення рівнів інтерлейкіну IL-1 β у сироватці крові [10].

Визначення рівнів інтерлейкінів IL-1 β проводили у біологічних рідинах за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до IL-1 β , сорбовані на поверхні лунок розбірної планшети, кон'югати поліклональних антитіл до IL-1 β з біотином та калібрувальні зразки, що містять IL-1 β . Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену

– тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію IL-1 β у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення рівня інтерлейкіну IL-6 у сироватці крові [10]

Визначення рівня інтерлейкіну IL-6 проводили у сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до IL-6, сорбовані на поверхні лунок розбірної планшети, кон'югати поліклональних антитіл до IL-6 з біотином та калібрувальні зразки, що містять IL-6. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію IL-6 у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення рівня інтерлейкіну IL-8 у сироватці крові [10]

Визначення рівня інтерлейкіну IL-8 проводили у сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до IL-8, сорбовані на поверхні лунок розбірної планшети, кон'югати поліклональних антитіл до IL-8 з біотином та калібрувальні зразки, що містять IL-8. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену –

тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію ІЛ-8 у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення рівня інтерлейкіну ІЛ-18 у сироватці крові [10]

Визначення рівня інтерлейкіну ІЛ-18 проводили у сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до ІЛ-18, сорбовані на поверхні лунок розбірного планшету, кон'югати поліклональних антитіл до ІЛ-18 з біотином та калібрувальні зразки, що містять ІЛ-18. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію ІЛ-18 у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення рівня інтерлейкіну TNF- α у сироватці крові [10].

Визначення рівнів інтерлейкінів TNF- α проводили у біологічних рідинах за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до TNF- α , сорбовані на поверхні лунок розбірного планшету, кон'югати поліклональних антитіл TNF- α з біотином та калібрувальні зразки, що містять TNF- α . Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену

– тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію TNF- α у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення вмісту глюкози у сироватці крові [8]

Вміст глюкози визначали ензиматичним методом на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus.

Принцип методу. Метод ензиматичний (з гексокіназою). Гексокіназа каталізує фосфорилування глюкози в результаті чого утворюється глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа, яка взаємодіє з NAD утворює NADH.

Концентрація NADH прямо пропорційна концентрації глюкози.

Концентрацію глюкози виражали у ммоль/л.

Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну в крові (HbA_{1c}) [8].

Вміст глікозильованого гемоглобіну визначали колориметричним методом на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus.

Принцип методу. Цільна кров пацієнта взята з антикогулянтном, попередньо обробляється лізуючим розчином. При цьому проходить руйнування і окислення молекул гемоглобіну.

У гемолізаті визначається гемоглобін (ціанідним колориметричним методом). Метод визначення глікозильованого гемоглобіну в цьому гемолізаті базується на зміні оптичної густини середовища, зв'язаної з утворенням великих комплексів із фрагментів глікозильованого гемоглобіну і прикріплених до них антитіл до глікозильованого гемоглобіну. Антитіла закріплені на латексних частинках. Антитіла знаходяться в надлишку, тому залишившись вільними, зв'язуються з синтетичним полімером, подібним по своїй структурі з справжнім глікозильованого гемоглобіну. Чим більший вміст глікозильованого гемоглобіну в гемолізаті, тим менше вільних антитіл

залишається в розчині, тим нижча концентрація «штучних» комплексів, тим менша мутність розчину.

Концентрацію глікозильованого гемоглобіну виражали у %.

Визначення концентрації інсуліну у сироватці крові [8].

Визначення концентрації інсуліну проводили у сироватці крові за допомогою набору DRG Інсулін ELISA, що базується на принципі сандвіча, на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу. Мікропланшетні комірки покриті моноклональним антитілом, спрямованим проти унікальної антигенної сторони на молекулі інсуліну. Аліквот сироватки пацієнта, що містить ендогенний інсулін, інкубується в лунках, покритих ензимним кон'югатом, що є анти-інсулін антитілом, кон'югованим біотином. Після інкубації незв'язаний матеріал вимивається.

Під час другої інкубації стрептавідин пероксидази ензимний комплекс зв'язується з біотин-анти-інсулін антитілом. Кількість пов'язаного HRP комплексу пропорційна концентрації інсуліну в зразку. Після додавання розчину субстрату, інтенсивність забарвлення, що розвинувся, пропорційна концентрації інсуліну в зразку пацієнта.

Концентрацію інсуліну виражали у $\mu\text{U/ml}$.

Визначення вмісту С-пептиду у сироватці крові [8].

Вміст С-пептиду визначали на автоматичному електрохемілюмінісцентному аналізаторі COBAS e 411.

Принцип методу. В основі тесту лежить конкурентний електрохемілюмінісцентний імуноаналіз (сандвіч) з використанням біотинільованого моноклонального С-пептидного специфічного антитіла та моноклонального С-пептидно-специфічного антитіла, міченого комплексним комплексом рутенію, для формування сандвіч-комплексу.

Концентрацію С-пептиду виражали у нг/мл.

Визначення індексу HOMA-IR [8]

Вираховується математичним шляхом по формулі:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} * \text{інсулін натще (мкОД/мл)}) / 22,5$$

Визначення рівня загального холестеролу (ХС) у сироватці крові [8]

Для визначення загального холестеролу застосовували колориметричний ензиматичний метод з ліпідвисвітлюючим фактором.

Принцип методу: холестерол виявляється після його ензиматичного гідролізу і окиснення. Індикаторна речовина, за допомогою якої визначається холестерол – хінонімін, утворюється з пероксиду гідрогену та 4-амінофеназону в присутності фенолу і пероксидази.

- 1) Ефір холестеролу + H₂O (холестеролестераза) → холестерол + жирні кислоти
- 2) Холестерол + O₂ (холестеролоксидаза) → холестен-3-ОН + H₂O₂
- 3) H₂O₂ + 4-амінофеназон + фенол (пероксидаза) → хінонімін + 4H₂O

Вимірювання проводять при довжині хвилі 500 нм та температурі 20 – 25°C проти бланк-реагенту.

Концентрацію загального ХС виражали у ммоль/л.

Визначення триацилгліцеролів (ТГ) у сироватці крові [8]

Триацилгліцероли визначали колориметричним ензиматичним методом (GPO-PAF).

ТГ виявляються після їхнього ензиматичного гідролізу ліпазами по кількості хіноніміну, який утворюється з 4-амінопірину, 4-хлорфенолу і пероксиду гідрогену під впливом пероксидази.

Принцип методу полягає в ініційованому триацилгліце­ролами послідовному протіканні чотирьох ферментативних реакцій, що відбуваються за участю ліпопротеїнової ліпази (ЛПЛ), гліцеролкінази (ГК), гліцеролфосфатоксидази (ГФО) і пероксидази:

- 1) Триацилгліцероли (ЛПЛ) → Гліцерол + Жирні кислоти;

- 2) Гліцерол + АТФ (ГК) \rightarrow Гліцерол + 3-фосфат + АДФ;
- 3) Гліцерол + 3-фосфат + O₂ (ГФО) \rightarrow Дигідроксифцетонфосфат + H₂O₂.

Пероксид гідрогену в присутності пероксидази вступає в реакцію з р-хлорфенолом і р-амінофеназоном (р-аміноантипірин) з утворенням хінонімінового залишку червоного кольору:



Інтенсивність забарвлення хіноніміну (червоного кольору) прямо пропорційна концентрації триацилгліцеринів у пробі.

Виміри проводять при 37°C, при довжині хвилі 578 нм, 593 нм.

Концентрацію триацилгліцеролів виражали у ммоль/л.

Визначення рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (HDL) [8]

ЛПВЩ виявляли ензиматичним тестом у сироватці крові. HUMANs HDL Cholesterol liquicolor є гомогенним ензиматичним тестом для визначення ЛПВЩ.

Принцип методу полягає у проведенні двох специфічних етапів:

- 1) хіломікрони, ЛПДНЩ, ЛПНЩ холестерол є специфічними елементами і руйнуються під час ферментативної реакції;
- 2) визначення холестеролу з ЛПВЩ фракції виконується шляхом проведення специфічної ензиматичної реакції в присутності специфічного для ЛПВЩ субстрату.

Дане поєднання етапів робить пробу більш специфічною для визначення ХС-ЛПВЩ, ніж інші методи.

Розрахунок проводиться при довжині хвилі 578 нм, 593 нм проти бланк-реагенту при температурі 37°C.

Концентрацію ХС ЛПВЩ виражали у ммоль/л.

Визначення рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності у сироватці крові (LDL) [8].

Для виявлення рівня ХС-ЛПНЩ проводили ензиматичний кольоровий тест (LDL Cholesterol liquicolor компанії HUMAN). Він застосовується для кількісного визначення ХС-ЛПНЩ і є гомогенним ензиматичним тестом.

ЛПНЩ розглядається як ліпід-компонент, що збільшує ризик коронарно-серцевих захворювань.

Принцип методу базується на двох етапах. На 1-му етапі хіломікрони, ЛПВЩ і ЛПДНЩ направлено видаляються за допомогою ферментних реакцій. На 2-му - залишковий ЛПНЩ визначається за допомогою добре відомих ензиматичних реакцій з застосуванням ЛПНЩ-специфічних сурфактантів (поверхнево-активних речовин). Завдяки наявності цих 2 етапів даний тест є більш специфічний, ніж інші методи.

Концентрацію ХС ЛПНЩ виражали у ммоль/л.

Визначення індексу атерогенності (ІА) [8]

Індекс атерогенності відображає відношення циркулюючих атерогенних і неатерогенних ліпопротеїнів.

Вираховується за формулою:

$$IA = (XC - XC \text{ ЛПВЩ}) / XC \text{ ЛПВЩ}$$

ІА виражали в умовних одиницях.

Вміст лептину в сироватці крові [25].

Визначення рівня лептину проводили у сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення лептину базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до лептину, сорбовані на поверхні лунок розбірного планшету, кон'югати поліклональних антитіл до лептину з біотином та калібрувальні зразки, що містять лептин. Інтенсивність кольорової реакції з

використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту лептину у досліджуваних зразках.

Концентрацію лептину у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у нг/мл.

2.3. Статистичний аналіз результатів досліджень

Результати досліджень аналізували методом варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 8.0 (Statsoft, USA). Значення представлені у вигляді середньоарифметичних чисел (M), стандартних похибок середнього (m), n – об'єм вибірки. Результати у таблицях та на рисунках представляли у вигляді $M \pm m$. Кожен показник тестували на нормальний розподіл за допомогою критерію Шапіро-Вілсона. У залежності від умов експерименту та розподілу даних відмінності між групами оцінювали за допомогою парного або непарного t критерію і непараметричних критеріїв Манна-Уїтні.

З метою виявлення кореляційних зв'язків визначали коефіцієнт лінійної кореляції $|r|$ між усіма досліджуваними показниками. Силу зв'язку оцінювали за абсолютним значенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона, вважаючи, що при $r \leq 0,25$ взаємозв'язок слабкий, $0,25 < r < 0,75$ – взаємозв'язок середньої сили, $r \geq 0,75$ – кореляційний зв'язок сильний [20].

РОЗДІЛ 3

ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

3.1 Особливості клітинного імунітету інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому

Для оцінки імунного статусу обстежених пацієнтів ми проаналізували функціональну активність клітинного та гуморального імунітету.

У крові інсулінозалежних хворих на ДР абсолютна кількість лейкоцитів статистично вірогідно не відрізнялась від рівня у групі контролю (рис.3.1).

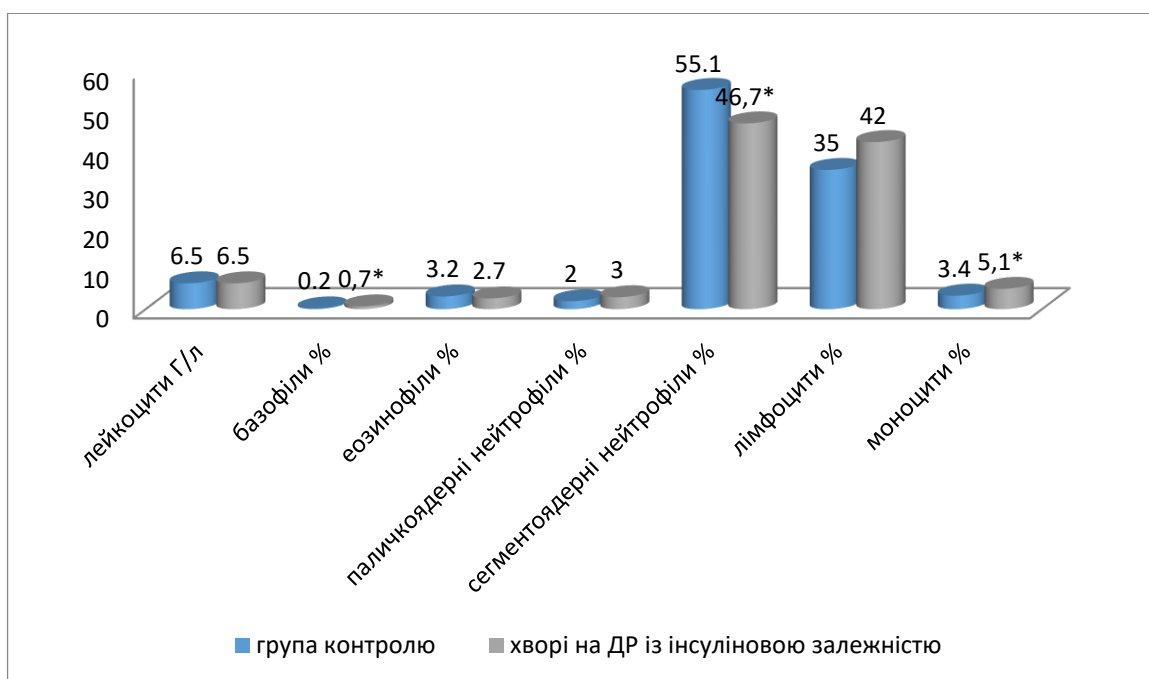


Рисунок 3.1 – Показники загального аналізу крові інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію

Примітки (тут та в наступних таблицях і рисунках) розділу 3: * - вірогідність відмінності у порівнянні із показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Як видно з рисунку 3.1 у обстеженої групи хворих на ДР статистично вірогідно відносно контролю зазнали змін три показники гемограми: кількість

базофілів, лімфоцитів та моноцитів. Кількість базофілів та моноцитів була суттєво вищою за показник норми у 20 % хворих на ДР із інсуліновою залежністю. Хоч відносний вміст базофілів і моноцитів у даної групи обстежених в цілому був вищим за рівень у групі контролю, все ж відповідав межам популяційної норми. Відносна кількість лімфоцитів зросла в 1,2 раза відносно рівня у групі контролю.

Виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки популяцій лейкоцитів хворих групи 1 з іншими досліджуваними показниками: відносного рівня базофілів з відносним рівнем паличкоядерних нейтрофілів – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,99$, $p < 0,05$); відносного вмісту еозинофілів з відносним вмістом популяції NK-клітин ($CD\ 56^+$) – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,96$, $p < 0,05$) та негативний сильний кореляційний зв'язок з концентрацією HbA_{1c} ($r = - 0,80$, $p < 0,05$); відносний рівень сегментоядерних нейтрофілів – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,98$, $p < 0,05$) з вмістом в сироватці крові $IL\ 6$ та індексом атерогенності; вмісту моноцитів з вмістом в сироватці крові $IL\ 1$ та триацилгліцеролів – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,94$, $p < 0,05$).

Для оцінки адаптаційного та загального реактивного потенціалу хворих на ДР із інсуліновою резистентністю ми вичислили деякі інтегральні індекси, а саме індекс співвідношення лімфоцитів та нейтрофілів (ІСЛН), індекс адаптаційних реакцій (ІАР) та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Інтегральні імуногематологічні індекси інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Індекс | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) |
|--------|---------------------------|-------------------|
| ІСЛН | $0,41 \pm 0,03$ | $0,88 \pm 0,02^*$ |
| ІАР | $0,60 \pm 0,05$ | $0,94 \pm 0,05^*$ |
| ІЛГ | $4,56 \pm 0,5$ | $8,17 \pm 0,5^*$ |

ІСЛН у групі хворих на ДР із інсуліновою залежністю був вдвічі вищим за показник норми. Таке співвідношення свідчить про переважання специфічної імунної відповіді у хворих даної групи. Специфічна імунна відповідь характерна для хворих на аутоімунні захворювання та при наявності імунодефіциту або імуносупресивного захворювання.

Індекс адаптаційних реакцій в обстеженій групі хворих був у 1,5 раза вищим за показник у контрольній групі. Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс зріс в 1,8 раза в порівнянні із нормою. Такі зміни співвідношення клітин крові, свідчить про напруженість адаптаційних процесів та наявність запального процесу у інсулінозалежних хворих на ДР.

Виявлено негативний сильний кореляційний зв'язок ІСЛН з концентрацією лептину в сироватці крові та відносним вмістом активованих Т-кілерів (CD 25) ($r = -0,80$, $r = -0,98$ відповідно, $p < 0,05$); позитивний сильний кореляційний зв'язок ІЛГ з процентним вмістом в крові популяції Т-лімфоцитів ($r = 0,96$, $p < 0,05$) та вмістом холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС-HDL) ($r = 0,98$, $p < 0,05$).

Популяційний склад Т-лімфоцитів представлений в табл. 3.2.

Досліджуючи субпопуляції Т-лімфоцитів периферичної крові інсулінозалежних хворих на ДР ми виявили статистично вірогідні відмінності від показників контрольної групи. У даній групі хворих спостерігалась підвищення абсолютної кількості лімфоцитів (в 1,35 раза вище ніж у групі контролю, $p < 0,05$), абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺) (в 1,36 раза вище ніж у групі контролю, $p < 0,05$). Відносний вміст CD3⁺ статистично вірогідно не відрізнявся від рівня норми ($p > 0,05$).

Абсолютний вміст субпопуляції Т-хелперів (CD 4⁺) був в 1,2 раза нижчим за показник норми ($p < 0,05$), а абсолютна кількість Т-супресорів (CD 8⁺) зросла вдвічі порівняно із групою контролю ($p < 0,05$). Відносна кількість CD 4⁺ була в 1,3 раза нижче норми, а CD 8⁺ в 1,5 раза перевищував показник контролю. Вміст активованих Т-лімфоцитів (CD 25⁺) як у відносному, так і у абсолютному значенні був у 2,8 раза вищим за норму ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2 – Популяційний склад Т-лімфоцитів периферичної крові інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Показник | Контрольна група (n = 40) | Інсулінозалежні хворі на ДР (n =70) |
|-------------------------------------|------------------------------|--|
| ЛЦ (Г/л) | $2,0 \pm 0,08$ | $2,7 \pm 0,1^*$ |
| Т-ЛЦ CD3 ⁺ , % | $58,34 \pm 1,09$ | $53,8 \pm 1,0$ |
| Т-ЛЦ CD3 ⁺ , Г/л | $1,09 \pm 0,08$ | $1,48 \pm 0,05^*$ |
| Т-ЛЦ CD4 ⁺ , % | $37,31 \pm 0,91$ | $29,5 \pm 0,5^*$ |
| Т-ЛЦ CD4 ⁺ , Г/л | $0,93 \pm 0,03$ | $0,81 \pm 0,02^*$ |
| Т-ЛЦ CD8 ⁺ , % | $16,07 \pm 0,23$ | $24,2 \pm 0,2^*$ |
| Т-ЛЦ CD8 ⁺ , Г/л | $0,34 \pm 0,04$ | $0,67 \pm 0,03^*$ |
| Т-ЛЦ актив. CD25 ⁺ , % | $6,7 \pm 0,5$ | $18,0 \pm 0,9^*$ |
| Т-ЛЦ актив. CD25 ⁺ , Г/л | $0,16 \pm 0,01$ | $0,45 \pm 0,03^*$ |

В групі 1 виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки популяцій Т-лімфоцитів з іншими показниками: позитивний сильний кореляційний зв'язок відносного вмісту Т-лімфоцитів (CD3⁺) з ІЛГ ($r = 0,96$, $p < 0,05$) та вмістом холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (HDL) ($r = 0,98$, $p < 0,05$); позитивний сильний кореляційний зв'язок відносного вмісту Т-лімфоцитів активованих (CD25⁺) з вмістом в сироватці крові лептину ($r = 0,96$, $p < 0,05$).

При дослідженні популяції В-лімфоцитів периферичної крові інсулінозалежних хворих на ДР ми виявили статистично вірогідні відмінності від показників контрольної групи (табл. 3.3).

Рівень абсолютного вмісту В-лімфоцитів (CD 19⁺) у хворих на ДР із інсуліновою залежністю був вищим за норму в 1,8 раза ($p < 0,05$). Відсоткове значення CD 19⁺ статистично вірогідно не відрізнялось від рівня у групі контролю. Субпопуляція активованих В-лімфоцитів (CD 23⁺) в абсолютній кількості зростала в 4 рази в порівнянні із вмістом у групі контролю, а у відносному значенні в тричі ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3 – Популяційний склад В-лімфоцитів периферичної крові хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю ($M \pm m$)

| Показник | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------|
| В-ЛЦ CD19 ⁺ , % | 20,32 \pm 0,8 | 24,3 \pm 0,5 |
| В-ЛЦ CD19 ⁺ , Г/л | 0,37 \pm 0,02 | 0,66 \pm 0,02* |
| В-ЛЦ актив. CD23 ⁺ , % | 6,0 \pm 0,3 | 18,6 \pm 0,9* |
| В-ЛЦ актив. CD23 ⁺ , Г/л | 0,14 \pm 0,01 | 0,57 \pm 0,02* |

При аналізі кореляційних зв'язків В-ланки імунітету виявлено позитивний сильний кореляційний зв'язок відносного вмісту В-лімфоцитів (CD19⁺) з ЦІК ($r = 0,96$, $p < 0,05$).

Рівень абсолютного значення НК-клітин (CD 56⁺) у даній групі обстежених був в 4,6 раза вищим показника норми ($p < 0,05$). Відносна кількість CD 56⁺ була вищою в 2,3 раза за рівень у групі контролю (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – НК-клітини периферичної крові хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю ($M \pm m$)

| Показник | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) |
|------------------------------------|---------------------------|------------------|
| НК-клітин CD 56 ⁺ , % | 9,4 \pm 0,5 | 22,0 \pm 1,5* |
| НК-клітин CD 56 ⁺ , Г/л | 0,13 \pm 0,01 | 0,60 \pm 0,04* |

Виявлено позитивний сильний кореляційний зв'язок відносного вмісту НК-клітин (CD 56⁺) з відносним вмістом еозинофілів ($r = 0,86$, $p < 0,05$) та негативний сильний кореляційний зв'язок з концентрацією HbA_{1c} ($r = - 0,90$, $p < 0,05$).

Коефіцієнт співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів (CD4⁺/CD8⁺), який є імунорегуляторним індексом статистично вірогідно не відрізнявся від показника у групі контролю (рис. 3.2).

Коефіцієнт співвідношення Т-лімфоцитів до В-лімфоцитів ($CD3^+/CD19^+$) був нижчим за коефіцієнт у групі контролю в 1,3 раза, за рахунок активації В-клітинної ланки імунітету ($p < 0,05$).

Таким чином, для імунного статусу інсулінозалежних хворих із діабетичною ретинопатією характерні реакції гіперчутливості IV типу та виражена активація кілерної та В-ланки імунітету.

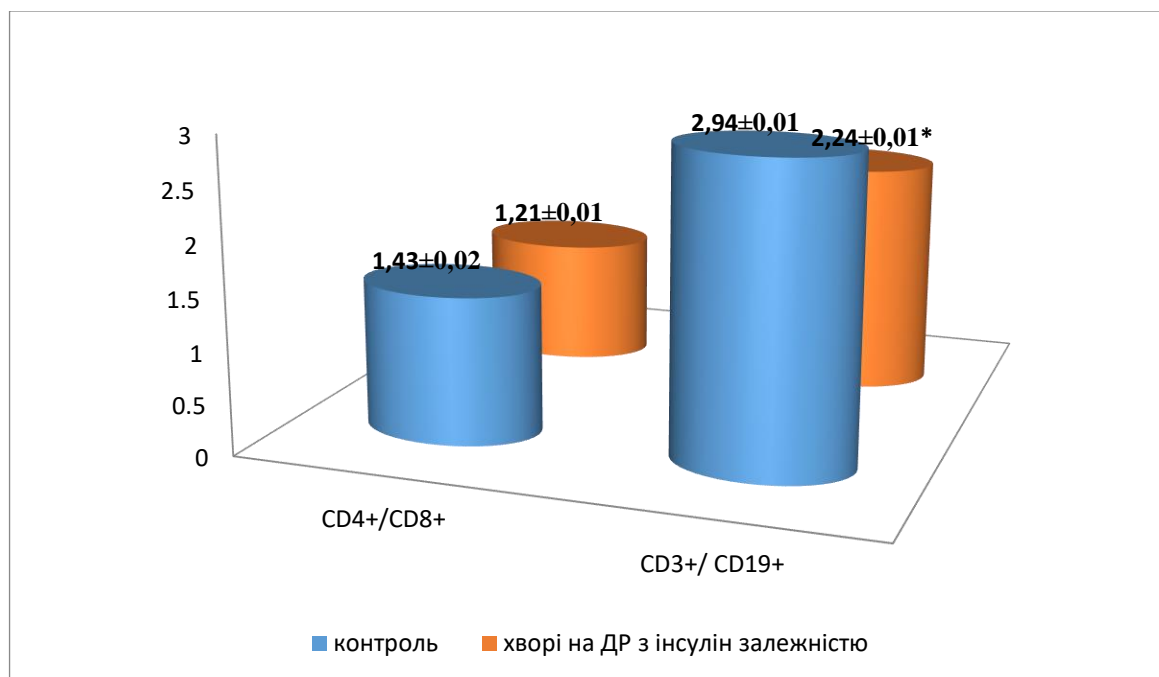


Рисунок 3.2 – Коефіцієнти співвідношення деяких субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові інсулінозалежних хворих на ДР ($M \pm m$)

В результаті наших досліджень, ми виявили вірогідні зміни показників клітинного імунітету у групах обстежених осіб.

Важливу інформацію отримали при аналізі співвідношень популяцій та субпопуляцій лімфоцитів (табл. 3.5).

Коефіцієнт співвідношення $CD3^+/CD19^+$ у хворих на ДР із інсуліновою залежністю був нижчим в 1,3 раза за рівень у групі контролю ($p < 0,05$), що свідчить про активацію гуморальної ланки імунітету при діабетичній ретинопатії.

Співвідношення $CD3^+ / CD56^+$ вірогідно знижене у пацієнтів групи 1 порівняно з контролем в 3,39 раза ($p < 0,05$). Такі зміни вказують на виражену активацію неспецифічної кілерної ланки імунітету.

Імунорегуляторний індекс $CD4^+/CD8^+$ вірогідно знижений у пацієнтів групи 1 порівняно з контролем відповідно в 1,43 раза ($p < 0,05$). Отже, виявлена активація супресорної та більш виражене пригнічення хелперної ланки імунітету у хворих на ДР, в групі інсулінозалежних хворих.

Таблиця 3.5 – Співвідношення (індекси) популяцій і субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові у інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Індекси | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n =70) |
|-------------------|---------------------------|-------------------|
| $CD3^+ / CD19^+$ | $2,95 \pm 0,20$ | $2,24 \pm 0,21^*$ |
| $CD3^+ / CD56^+$ | $8,38 \pm 0,50$ | $2,47 \pm 0,22^*$ |
| $CD4^+ / CD8^+$ | $1,73 \pm 0,10$ | $1,21 \pm 0,10^*$ |
| $CD3^+ / CD25^+$ | $6,81 \pm 0,50$ | $3,29 \pm 0,25^*$ |
| $CD4^+ / CD25^+$ | $5,81 \pm 0,35$ | $1,80 \pm 0,12^*$ |
| $CD4^+ / CD56^+$ | $7,15 \pm 0,50$ | $1,35 \pm 0,10^*$ |
| $CD8^+ / CD25^+$ | $3,38 \pm 0,15$ | $1,49 \pm 0,10^*$ |
| $CD8^+ / CD56^+$ | $4,15 \pm 0,20$ | $1,12 \pm 0,08^*$ |
| $CD19^+ / CD23^+$ | $2,64 \pm 0,23$ | $1,16 \pm 0,10^*$ |
| $CD19^+ / CD56^+$ | $2,85 \pm 0,20$ | $1,10 \pm 0,10^*$ |

Співвідношення $CD3^+ / CD25^+$ вірогідно знижене у пацієнтів групи 1 вдвічі відносно контролю ($p > 0,05$). Даний індекс показує підвищений ступінь активації Т-клітинної ланки імунітету.

Індекс співвідношення Т-хелперів та активованих Т-лімфоцитів ($CD4^+ / CD25^+$) знижений втричі в групі 1 відносно контролю ($p < 0,05$). Зміни даного індексу вказують не тільки на активацію Т-клітинної ланки імунітету, а й пригнічення Т-хелперного потенціалу.

Індекс співвідношення Т-хелперів до НК-клітин ($CD4^+ / CD56^+$) в групі 1 вірогідно знижений порівняно з контролем в 5,3 раза ($p < 0,05$). Виявлені зміни свідчать про значну активацію кілерної ланки імунітету.

Індекс співвідношення Т-ефекторів та активованих Т-лімфоцитів ($CD8^+ / CD25^+$) в групі пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем в 2,27 раза ($p < 0,05$), що вказує на активацію Т-клітинної ланки імунітету.

Індекс співвідношення Т-ефекторів до НК-клітин ($CD8^+ / CD56^+$) в групі 1 вірогідно знижений порівняно з контролем в 3,71 раза ($p < 0,05$), що свідчить про переважаючу активацію кілерної ланки неспецифічного імунітету.

Індекс активації гуморального імунітету (співвідношення $CD19^+ / CD23^+$) вірогідно знижений в групі 1 в порівнянні з контролем в 2,28 раза ($p < 0,05$).

Індекс співвідношення специфічної гуморальної та неспецифічної кілерної ланок імунітету ($CD19^+ / CD56^+$) в групі 1 пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем в 2,60 раза ($p < 0,05$), що вказує на переважну активацію неспецифічної кілерної ланки, порівняно зі специфічною гуморальною ланкою імунітету.

3.2 Особливості гуморального імунітету та показників запального стану в інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому

Щоб оцінити стан гуморальної ланки імунітету хворих на ДР із інсуліновою залежністю ми вивчали вміст Ig A, Ig M, Ig G, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та рівень IL 1 β , IL 6, IL 8, IL 18 та TNF- α в сироватці крові.

В результаті наших досліджень ми виявили статистично вірогідне зростання рівня Ig A ($2,9 \pm 0,05$ г/л проти $1,7 \pm 0,05$ г/л в групі контролю, $p < 0,05$) (табл. 3.6, рис. 3.3). Вміст Ig M та Ig G теж статистично вірогідно зростав порівняно з показником групи контролю ($1,67 \pm 0,05$ г/л проти $1,2 \pm 0,05$ г/л та

$11,75 \pm 0,1$ г/л проти $8,3 \pm 0,1$ г/л відповідно, $p < 0,05$), але не перевищували межі популяційної норми.

Таблиця 3.6 – Рівні імуноглобулінів А, М, G та ЦК в сироватці крові інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Показник | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
|--------------|---------------------------|-------------------|-----------------------|
| Ig A, г/л | $1,7 \pm 0,05$ | $2,9 \pm 0,05^*$ | $4,24 \pm 0,05^{*}\#$ |
| Ig M, г/л | $1,2 \pm 0,05$ | $1,67 \pm 0,05^*$ | $2,80 \pm 0,03^{*}\#$ |
| Ig G, г/л | $8,3 \pm 0,1$ | $11,75 \pm 0,1^*$ | $11,7 \pm 0,7^*$ |
| ЦК, од.екст. | $55,0 \pm 0,5$ | $36,0 \pm 0,5^*$ | $75,0 \pm 0,8^{*}\#$ |

Середнє значення рівня ЦК у даної групи хворих становило $36 \pm 0,5$ од. екст., що є в 1,5 рази нижче від показника групи контролю ($55 \pm 0,5$ од. екст., $p < 0,05$), але знаходиться в межах референтних значень. Виявлено позитивний сильний кореляційний зв'язок рівня ЦК з відносним вмістом В-лімфоцитів (CD 19⁺) ($r = 0,76$, $p < 0,05$).

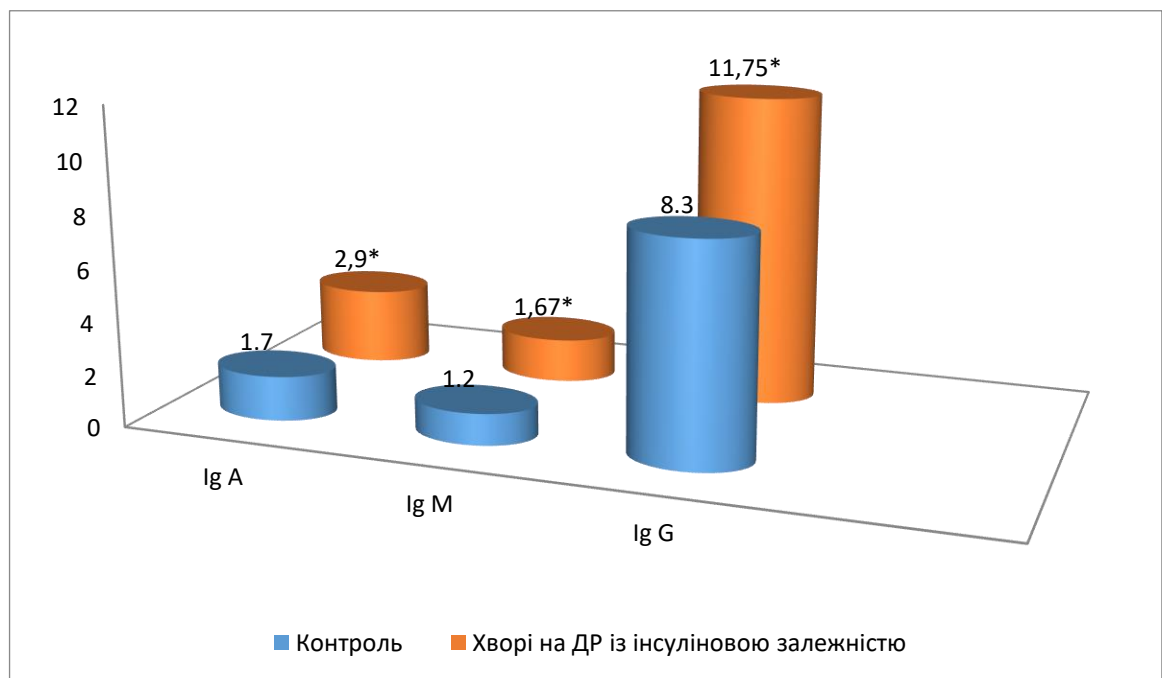


Рисунок 3.3 – Рівні імуноглобулінів А, М, G сироватки крові інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

Для визначення активності системного запалення нами проведено дослідження рівня С-реактивного протеїну (СРП), який є маркером гострого запального процесу, а його зростання є фактором прогресування діабетичної ретинопатії.

Вивчаючи рівень С-реактивного протеїну у хворих на діабетичну ретинопатію, ми виявили його зростання в інсулінозалежних хворих (у 1,2 раза в порівнянні із контрольною групою).

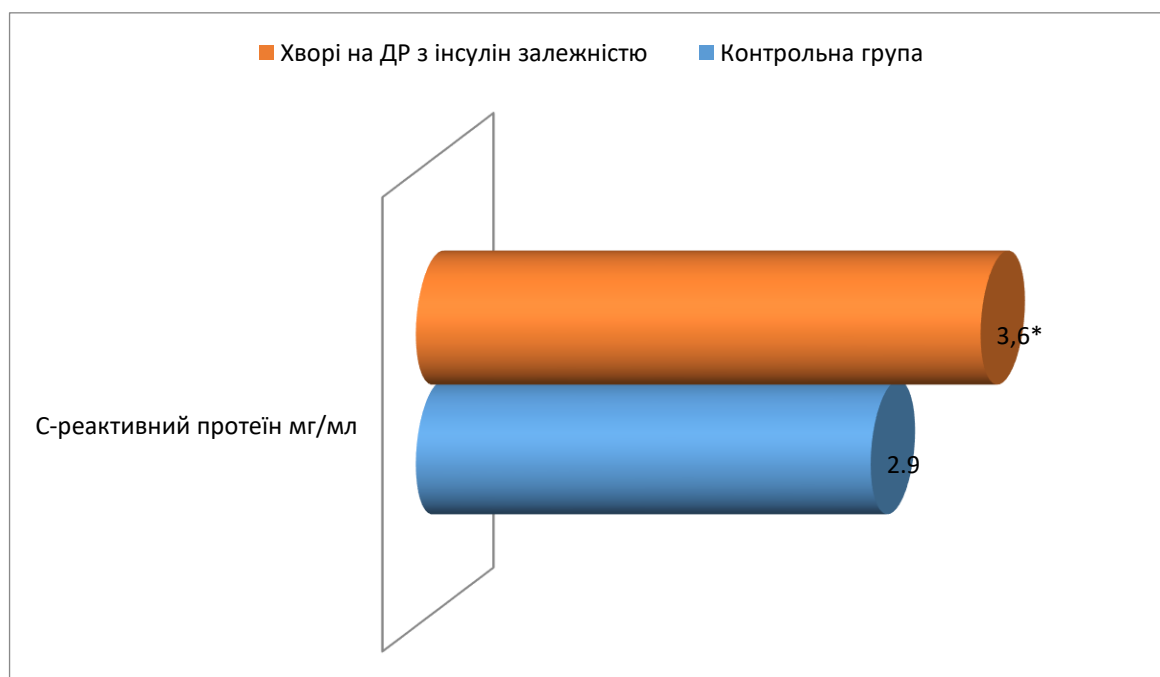


Рисунок 3.4 – Рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю ($M \pm m$)

У групі 1 не виявлено вірогідних сильних кореляційних зв'язків вмісту СРП з іншими показниками.

Визначення вмісту гуморальних факторів імунітету в сироватці крові часто не виявляє вірогідної відмінності. Тому доцільно визначати співвідношення показників (табл. 3.7).

Співвідношення Ig G / Ig A в контрольній групі перевищує показник групи 1 в 1,2 раза ($p < 0,05$), що свідчать про переважаючу активацію специфічної ланки гуморального імунітету та вказують на хронізацію процесу.

Таблиця 3.7 – Співвідношення рівнів імуноглобулінів А, М, G та СРП в сироватці крові інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Індекси | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n =70) |
|-------------|---------------------------|-------------------|
| Ig G / Ig A | $4,88 \pm 0,25$ | $4,05 \pm 0,20^*$ |
| Ig G / Ig M | $6,92 \pm 0,30$ | $7,04 \pm 0,32$ |
| Ig A / Ig M | $1,42 \pm 0,10$ | $1,74 \pm 0,12^*$ |
| СРП / Ig A | $1,71 \pm 0,10$ | $1,24 \pm 0,09^*$ |
| СРП / Ig M | $2,42 \pm 0,15$ | $2,16 \pm 0,13$ |
| СРП / Ig G | $0,35 \pm 0,02$ | $0,31 \pm 0,02$ |

Співвідношення Ig G / Ig M в контрольній групі та групі 1 вірогідно не відрізняється ($p > 0,05$).

Співвідношення Ig A / Ig M в групі 1 перевищує показник контролю в 1,23 раза ($p < 0,05$), що свідчить про переважну активацію високоспецифічних гуморальних імунних реакцій на слизових у інсулінозалежних хворих.

Співвідношення СРП / Ig A в групі контролю перевищує показники групи 1 в 1,38 раза ($p < 0,05$), що вказує на переважаючу активацію специфічного гуморального імунного захисту на слизових у групі інсулінозалежних хворих.

Співвідношення СРП / Ig M в групі контролю та групі 1 вірогідно не відрізняється ($p > 0,05$).

Співвідношення СРП / Ig G в групі контролю та групі 1 вірогідно не відрізняється ($p > 0,05$).

У групі хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю рівень ІЛ 1 β , ІЛ 6 та ІЛ 18 статистично вірогідно не відрізнялися від показника норми ($p > 0,05$) (табл. 3.8), а рівні ІЛ 8 та TNF- α в даній категорії хворих значно перевищував показники у контрольній групі ($p < 0,05$).

Концентрація прозапального ІЛ 8 у даній групі хворих перевищувала показник норми в 7,9 раза ($p < 0,05$). Вміст TNF- α у сироватці крові хворих на ДР

із інсуліновою залежністю перевищував в 7,6 раза показник у групі контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 3.8 – Рівні інтерлейкінів 1 β , 6, 8, 18 та TNF- α у сироватці крові інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Досліджувані показники | Групи обстежених | |
|------------------------|---------------------------|------------------|
| | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) |
| ІЛ 1 β , пг/мл | 1,59 \pm 0,05 | 1,52 \pm 0,05 |
| ІЛ 6, пг/мл | 2,0 \pm 0,05 | 1,82 \pm 0,05 |
| ІЛ 8, пг/мл | 2,1 \pm 0,05 | 16,6 \pm 0,05* |
| ІЛ 18, пг/мл | 365 \pm 5,0 | 368 \pm 5,0 |
| TNF- α , пг/мл | 0,5 \pm 0,05 | 3,8 \pm 0,05* |

За даними літератури, допускається, що ІЛ 8 різноспрямовано впливає на активацію та функціонування різних Т-клітинних популяцій: з одного боку ІЛ 8 блокує розвиток надлишкових Т-клітинних реакцій на периферії, з іншого – може сприяти розвитку адаптивних Т-клітинних процесів, які формують імунну пам'ять.

Виявлено 6 пар вірогідних сильних кореляційних зв'язків концентрації цитокінів з іншими досліджуваними показниками у групі 1: рівня ІЛ 1 β з вмістом триацилгліцеролів – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,95$, $p < 0,05$) та негативний сильний кореляційний зв'язок з відносним вмістом моноцитів ($r = 0,85$, $p < 0,05$); рівня ІЛ 6 з вмістом сегментоядерних нейтрофілів – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,95$, $p < 0,05$); рівня ІЛ 8 з концентрацією глюкози та холестеролу ліпопротеїдів низької щільності – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,95$, $r = 0,85$ відповідно, $p < 0,05$); вмісту TNF- α з С-пептидом – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,87$ відповідно, $p < 0,05$).

Таким чином, для стану гуморальної ланки імунітету інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію характерне зростання рівня сироваткових

імуноглобулінів А, М і G, ЦК (p < 0,05) та нормальних рівнів групи прозапальних цитокінів 1 β , 6, 18 (p > 0,05). Наявність підвищеного вмісту антитіл класу Ig A у даної категорії хворих свідчить про присутність інфекційного агенту на слизових.

Отже, у хворих на діабетичну ретинопатію із метаболічним синдромом спостерігається значне зростання рівнів досліджуваних прозапальних інтерлейкінів. Наявність метаболічного синдрому у таких хворих призводить до посилення запальних процесів, через що спостерігається посилений синтез прозапальної групи інтерлейкінів.

При розрахунку індекса співвідношення ІЛ 1 β / ІЛ 18 показник групи 1 вірогідно не відрізнявся від контролю (p > 0,05) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Співвідношення (індекси) рівнів цитокінів та СРП у сироватці крові хворих на діабетичну ретинопатію (M \pm m)

| Індекси | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n =70) |
|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| ІЛ 1 β / ІЛ 18 | 4,36 \pm 0,15 | 4,13 \pm 0,10 |
| ІЛ 1 β / ІЛ 6 | 0,80 \pm 0,02 | 0,84 \pm 0,03 |
| ІЛ 1 β / ІЛ 8 | 0,76 \pm 0,03 | 0,09 \pm 0,001* |
| ІЛ 1 β / TNF- α | 3,18 \pm 0,15 | 0,40 \pm 0,02* |
| СРП/ІЛ-1 β | 1,8 \pm 0,05 | 2,4 \pm 0,04* |
| ІЛ 18 / ІЛ 6 | 0,18 \pm 0,01 | 0,20 \pm 0,01 |
| ІЛ 18 / ІЛ 8 | 0,17 \pm 0,01 | 0,02 \pm 0,001* |
| TNF- α / ІЛ 18 | 1,37 \pm 0,09 | 10,33 \pm 0,30* |
| СРП / ІЛ 18 | 7,95 \pm 0,10 | 9,78 \pm 0,20* |
| ІЛ 8 / ІЛ 6 | 1,05 \pm 0,09 | 9,12 \pm 0,30* |
| ІЛ 6 / TNF- α | 4,0 \pm 0,10 | 0,48 \pm 0,02* |
| СРП / ІЛ 6 | 1,45 \pm 0,10 | 1,98 \pm 0,15* |
| ІЛ 8 / TNF- α | 4,2 \pm 0,20 | 4,37 \pm 0,24 |
| ІЛ 8 / СРП | 0,72 \pm 0,02 | 4,61 \pm 0,02* |
| СРП / TNF- α | 5,8 \pm 0,25 | 0,95 \pm 0,02* |

Щодо співвідношення IL 1 β / IL 6 – виявлена така ж тенденція, як і у співвідношенні IL 1 β / IL 18: показник групи 1 вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$).

Співвідношення IL 1 β / IL 8 знижене в групі 1 в 8,4 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Співвідношення IL 1 β / TNF- α в контролі перевищує даний індекс в групі 1 в 7,95 раза ($p < 0,05$).

При розрахунку коефіцієнту співвідношення СРП/IL-1 β ми виявили його підвищення в 1,3 раза порівняно з контролем ($2,4 \pm 0,04$ проти $1,8 \pm 0,05$ відповідно) ($p < 0,05$) у групі хворих на ДР із інсуліновою залежністю відносно рівня у групі контролю, за рахунок активації гострофазного пептиду (рис. 3.6). Зростання співвідношення гострофазного маркера та прозапального чинника свідчить про переважання гострого запального процесу в даній групі хворих на ДР.

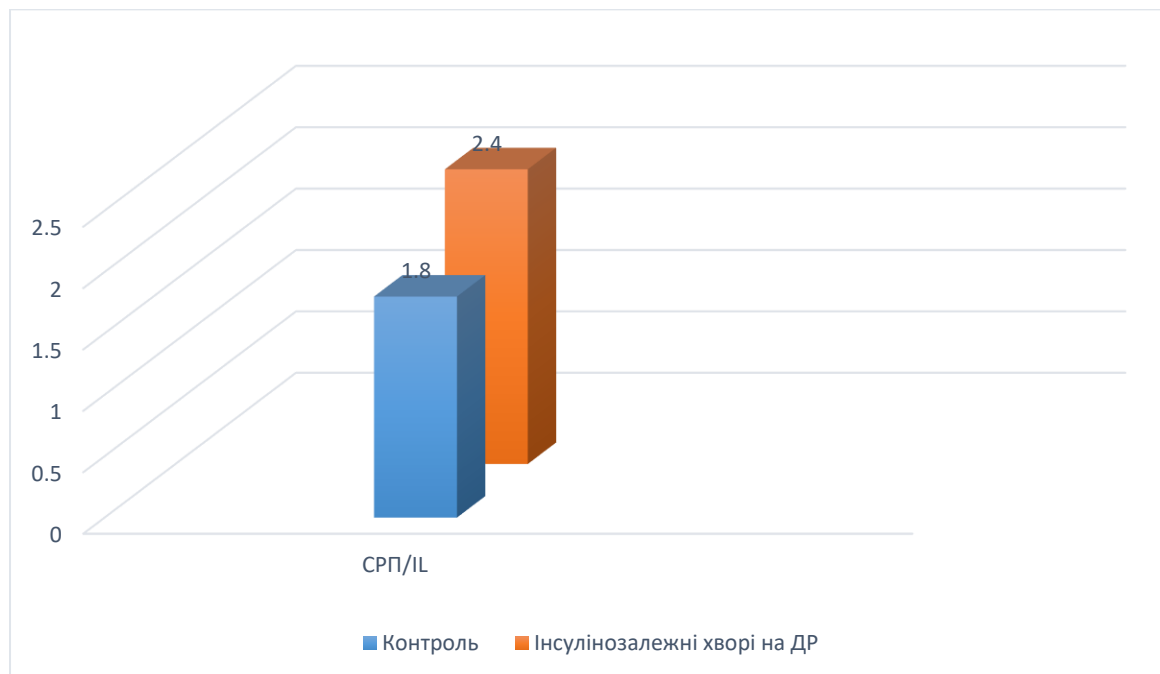


Рисунок 3.6 – Коефіцієнт співвідношення СРП/IL-1 β у хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю ($M \pm m$)

Співвідношення IL 18 / IL 6 статистично вірогідно не відрізняється в групі обстежених та контролі ($p > 0,05$). Співвідношення IL 18 / IL 8 в групі 1 було

нижче контролю в 8,5 раз ($p < 0,05$). Співвідношення $\text{TNF-}\alpha$ / IL 18 в групі 1 перевищувало контрольні значення в 7,54 раза ($p < 0,05$). Співвідношення CRP / IL 18 в групі 1 перевищувало показник контролю в 1,23 раза ($p < 0,05$).

Співвідношення IL 8 / IL 6 в групі 1 перевищувало контрольне значення в 8,7 раза ($p < 0,05$). Співвідношення IL 6 / $\text{TNF-}\alpha$ в контрольній групі перевищувало показник групи 1 в 8,3 раза ($p < 0,05$).

Співвідношення CRP / IL 6 в групі 1 перевищує контроль в 1,37 раза ($p < 0,05$). Співвідношення IL 8 / $\text{TNF-}\alpha$ в групі 1 та контрольній групі не відрізняється ($p > 0,05$).

Співвідношення IL 8 / CRP в групі 1 перевищує контроль в 6,4 раза ($p < 0,05$). Співвідношення CRP / $\text{TNF-}\alpha$ в контрольній групі перевищувало показник групи 1 в 6,1 раза ($p < 0,05$).

3.3 Особливості показників вуглеводного обміну хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому із інсуліновою залежністю

Особливо важливе значення для хворих на ДР є дослідження вуглеводного обміну з метою підбору вірної тактики лікування, оскільки тривала гіперглікемія та інсулінорезистентність ускладнює перебіг захворювання.

При вивченні показників вуглеводного обміну (табл. 3.6, рис. 3.4) у обстежених осіб виявлено статистично вірогідні відмінності від групи контролю.

Згідно з результатами досліджень, рівень лептину у групі 1 вірогідно перевищував показник контрольної групи у жінок у 3,16 рази ($p < 0,05$), а у чоловіків у 3,29 раза ($p < 0,05$).

Виявлена гіперлептинемія при метаболічному синдромі замикає хибне коло, яке призводить до клінічних проявів.

Можна вирахувати «гендерний» показник лептину (ГПЛ): співвідношення рівнів лептину у жінок та чоловіків в контрольній групі та при патології (рис. 3.4).

Таблиця 3.6 – Рівні показників вуглеводного обміну у крові інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Група контролю (n = 40) | | Група 1 (n = 70) | |
|----------------------------------|------------|------------------|---------------|
| Лептин (нг/мл) | | | |
| жінки | чоловіки | жінки | чоловіки |
| 7,30 ± 0,80 | 3,70 ± 0,3 | 23,08 ± 2,20* | 12,16 ± 0,03* |
| Гендерний показник лептину (ГПЛ) | | | |
| 1,97 ± 0,15 | | 1,90 ± 0,10 | |
| Глюкоза (ммоль/л) | | | |
| 3,8 ± 0,1 | | 10,1 ± 0,1* | |
| HbA1c, % | | | |
| 4,1 ± 0,2 | | 8,87 ± 0,2* | |
| С-пептид (нг/мл) | | | |
| 3,20 ± 0,24 | | 0,32 ± 0,05 * | |

ГПЛ в групі 1 становив $1,90 \pm 0,10$, що статистично вірогідно не відрізнялося від показника контролю ($1,97 \pm 0,15$; $p > 0,05$).

Отримані дані свідчать про однаково виражену гіперлептинемію у жінок і чоловіків.

Вміст глюкози в крові хворих на ДР із інсуліновою залежністю перевищує показники норми в 2,6 раза ($10,1 \pm 0,1$ ммоль/л, проти $3,8 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,05$). Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) зростав вище рівня у групі контролю в 2,16 раза ($8,87 \pm 0,2$ %, проти $4,1 \pm 0,2$ % відповідно, $p < 0,05$).

В результаті наших досліджень ми з'ясували, що вміст С-пептиду був нижчим за норму в 5,6 раза ($0,32 \pm 0,05$ нг/мл проти $1,8 \pm 0,1$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$). Рівень С-пептиду характеризує функціональний стан інкреторного апарату підшлункової залози та має важливе значення при інсулінотерапії.

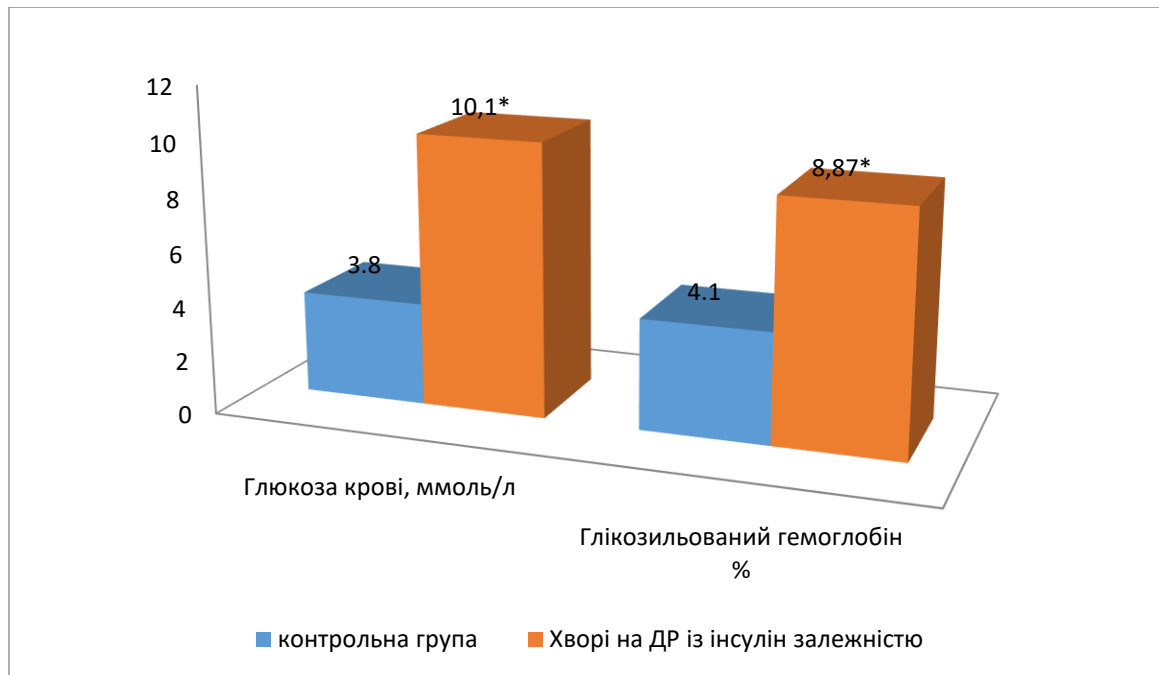


Рисунок 3.4 – Вміст глюкози та глікованого гемоглобіну в крові хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю ($M \pm m$)

При вивченні показників вуглеводного обміну у інсулінозалежних хворих на ДР (група 1) виявлено вірогідні сильні кореляції: рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) корелює негативно ($r = -0,87$, $p < 0,05$) з відносними рівнями еозинофілів та NK-клітин (CD 56⁺); рівень С-пептиду негативно корелює з вмістом у сироватці TNF- α ($r = -0,77$, $p < 0,05$); рівень лептину позитивно сильно корелює з CD 25⁺ ($r = 0,87$, $p < 0,05$) та негативно корелює з ІСНЛ ($r = -0,96$, $p < 0,05$).

Отже, для хворих на ДР із інсуліновою залежністю є характерним зростання рівнів лептину, глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, знижений вміст С-пептиду та наявність гострого запального процесу.

3.4 Особливості показників ліпідного обміну хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому із інсуліновою залежністю

Однією з головних причин розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на діабет 2 типу є глибокі порушення метаболізму. Рівні холестеролу та

триацилгліцеролів у крові є найбільш важливими показниками стану ліпідного обміну.

Встановлено, у хворих на ДР спостерігається дисбаланс показників ліпідного обміну (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Рівні показників ліпідного обміну у крові інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Група контролю (n = 40) | Група 1 (n = 70) |
|--------------------------|-------------------|
| ХС (ммоль/л) | |
| $3,70 \pm 0,12$ | $6,47 \pm 0,43^*$ |
| ТГ (ммоль/л) | |
| $1,0 \pm 0,09$ | $3,23 \pm 0,2^*$ |
| HDL-холестерол (ммоль/л) | |
| $1,62 \pm 0,08$ | $1,11 \pm 0,05^*$ |
| LDL-холестерол (ммоль/л) | |
| $2,16 \pm 0,13$ | $3,16 \pm 0,15^*$ |
| КА | |
| $0,96 \pm 0,10$ | $3,13 \pm 0,10^*$ |

У хворих 1 групи рівень загального холестеролу перевищує показники контрольної групи в 1,75 раза ($6,47 \pm 0,43$ ммоль/л проти $3,70 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Виявлено значно вищий рівень триацилгліцеролів: перевищує в 3,23 рази у пацієнтів групи 1 порівняно з контролем ($3,23 \pm 0,2$ ммоль/л проти $1,0 \pm 0,09$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Вміст антиатерогенної фракції HDL- ХС у інсулінозалежних хворих на ДР в 1,46 раза нижчий за показник контролю ($1,11 \pm 0,05$ ммоль/л проти $1,62 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,05$).

I, навпаки, вміст атерогенної фракції LDL-XC у інсулінозалежних хворих на ДР в 1,46 раза є вищим за показник контролю ($3,16 \pm 0,15$ ммоль/л проти $2,16 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Внаслідок таких змін, виявлено вірогідне підвищення коефіцієнту атерогенності у інсулінозалежних хворих на ДР, який в 3,26 раза перевищує контрольний показник ($3,13 \pm 0,1$ ум.од проти $0,96 \pm 0,10$ ум.од., $p < 0,05$) порівняно із показниками контрольної групи.

Виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки концентрації показників ліпідного обміну з іншими досліджуваними показниками у пацієнтів групи 1: рівня холестеролу з індексом атерогенності – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,90$, $p < 0,05$); концентрації триацилгліцеролів з концентрацією ІЛ 1 – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,90$, $p < 0,05$) та негативний сильний кореляційний зв'язок з відносним вмістом моноцитів ($r = - 0,95$, $p < 0,05$); вміст холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (HDL-XC) з відносним вмістом Т-лімфоцитів (CD 3⁺) та ІЛГ – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,90$, $r = 0,85$ відповідно, $p < 0,05$); вміст холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (LDL-XC) з рівнем глюкози – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,90$, $p < 0,05$) та з рівнем ІЛ 8 – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,87$ відповідно, $p < 0,05$); індексу атерогенності з відносним вмістом сегментоядерних нейтрофілів та рівнем холестеролу – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,93$, $r = 0,80$ відповідно, $p < 0,05$).

У інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію виражене підвищення рівня триацилгліцеролів, загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнту атерогенності порівняно з контрольною групою, що вказує на виражену дисліпідемію.

На основі одержаних нами результатів дослідження, що подані у цьому розділі були зроблені проміжні висновки:

1. Виявлено, що для імунного статусу інсулінозалежних хворих із діабетичною ретинопатією характерні реакції гіперчутливості IV типу та виражена активація кілерної та В-ланки імунітету.

2. У хворих на діабетичну ретинопатію із метаболічним синдромом спостерігається значне зростання рівнів досліджуваних прозапальних інтерлейкінів. Наявність метаболічного синдрому у таких хворих призводить до посилення запальних процесів, через що спостерігається посилений синтез прозапальної групи інтерлейкінів. Зростання співвідношення гострофазного маркера та прозапального чинника свідчить про переважання гострого запального процесу в даній групі хворих на ДР.
3. Для хворих на ДР із інсуліновою залежністю характерним є зростання рівнів лептину, глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, знижений вміст С-пептиду та наявність гострого запального процесу.
4. У інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію виражене підвищення рівня триацилгліцеролів, загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнту атерогенності порівняно з контрольною групою, що вказує на дисліпідемію.
5. При аналізі кореляційних зв'язків досліджуваних показників пацієнтів групи 1 виявлено багаточислені зв'язки: 13 вірогідних сильних позитивних і 9 вірогідних сильних негативних кореляційних зв'язків.

Результати проведених нами досліджень, що висвітлені у третьому розділі дисертації, відображені у публікаціях [2, 3, 4, 5, 112, 113, 114].

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

4.1. Особливості клітинного імунітету інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому

В результаті наших досліджень, ми виявили вірогідні зміни показників гемограми у групах обстежених осіб (рис.4.1).

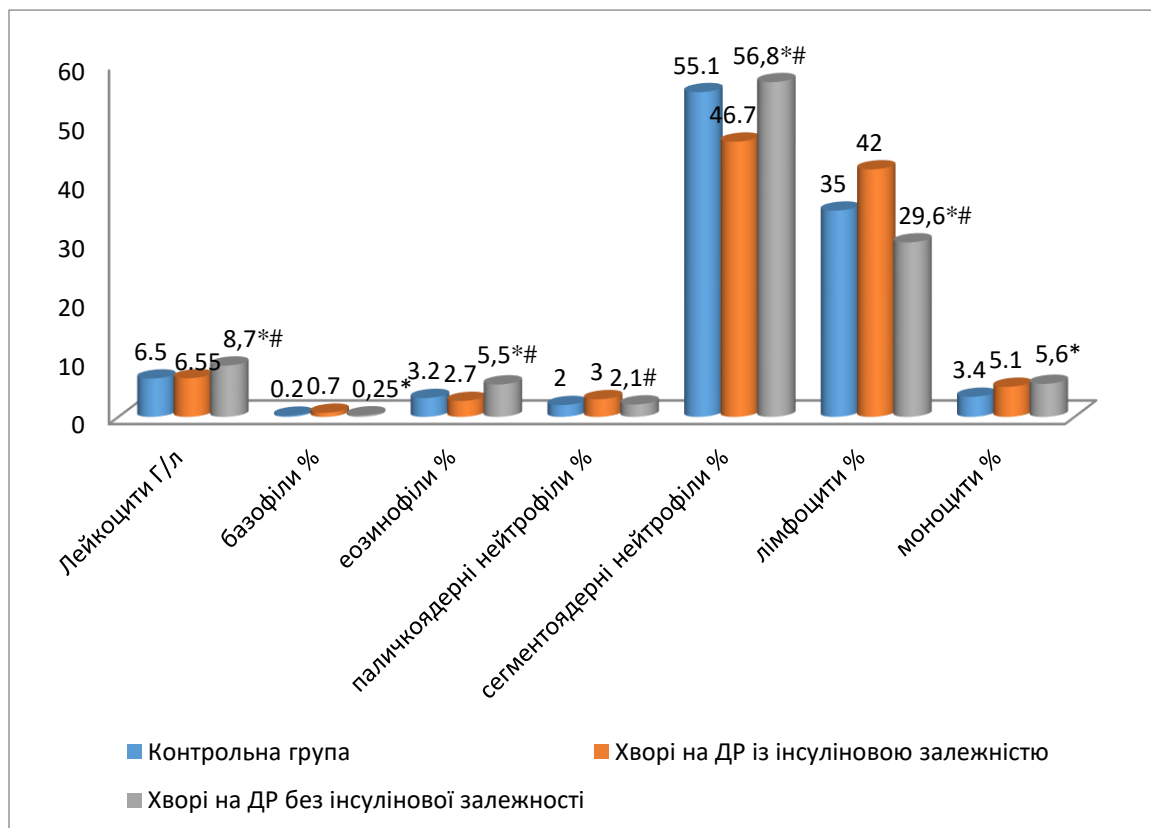


Рисунок 4.1 – Показники загального аналізу крові інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$).

Примітки (тут та в наступних таблицях і рисунках) розділу 4:

- 1) * - вірогідність відмінності у порівнянні із показниками контрольної групи ($p < 0,05$);
- 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні із показниками інсулінозалежних хворих (групи 1) на ІХС ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість лейкоцитів у групі інсулінонезалежних хворих на ДР була на межі верхньої границі фізіологічної норми ($8,7 \pm 0,2$ Г/л). У даної групи хворих спостерігалось статистично вірогідне зростання вмісту еозинофілів від показника норми та від рівня у групі інсулінозалежних хворих на ДР ($5,5 \pm 0,2$ % проти $3,2 \pm 0,2$ % та $2,7 \pm 0,1$ % відповідно, $p > 0,05$).

Відносний вміст базофілів, паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів і моноцитів у хворих групи 2 був у межах фізіологічної норми.

Виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки популяцій лейкоцитів хворих групи 2 з іншими досліджуваними показниками: відносного рівня базофілів з відносним рівнем популяції NK-клітин (CD 56⁺) – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,97$, $p < 0,05$) та з вмістом ЦК, лейкоцитів і рівнем триацилгліцеролів – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = -0,90$, $r = -0,86$, $r = -0,94$, $p < 0,05$); відносного вмісту еозинофілів з відносним вмістом популяції активованих Т-лімфоцитів (CD 25⁺), рівнем холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС-HDL) – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,97$, $p < 0,05$) та з ІРІ – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,90$, $p < 0,05$); відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів з вмістом в сироватці крові ІЛ 18 – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,95$, $p < 0,05$) та з рівнем С-пептиду, рівнем ХС-LDL – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = -0,80$, $r = -0,90$, $p < 0,05$); відносного рівня моноцитів з відносним та абсолютним вмістом лімфоцитів, рівнем ІЛ 1, індексом атерогенності – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = -0,95$, $r = -0,98$, $r = -0,80$, $r = -0,90$, $p < 0,05$); відносний рівень лімфоцитів з рівнем ІЛ 1, індексом атерогенності – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,95$, $r = 0,90$, $p < 0,05$); рівень лейкоцитів з рівнем ЦК, тригліцеридів – позитивний сильний кореляційний зв'язок (відповідно: $r = 0,94$, $r = 0,92$, $p < 0,05$) та з відносним вмістом базофілів – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,90$, $p < 0,05$). Всього 19 вірогідних сильних кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками у групі 2, на відміну від 5 вірогідних сильних кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками у групі 1.

Щоб оцінити загальну реактивність та стан адаптаційного імунітету інсулінонезалежних хворих на ДР ми вчисляли інтегральні індекси, а саме індекс співвідношення лімфоцитів та нейтрофілів (ІСЛН), індекс адаптаційних реакцій (ІАР) та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Інтегральні імуногематологічні індекси інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Індекс | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
|--------|---------------------------|------------------|-------------------|
| ІСЛН | 0,41 \pm 0,03 | 0,88 \pm 0,02* | 0,57 \pm 0,02*# |
| ІАР | 0,60 \pm 0,05 | 0,94 \pm 0,05* | 0,59 \pm 0,03# |
| ІЛГ | 4,56 \pm 0,5 | 8,17 \pm 0,5* | 5,2 \pm 0,3# |

ІСЛН у інсулінонезалежних хворих на ДР перевищував в 1,4 раза за показник норми та був нижчим в 1,5 раза за рівень у інсулінозалежних хворих на ДР ($p < 0,05$). Таке співвідношення відображає поліпшення функціонування неспецифічної та специфічної ланки імунного захисту організму.

Індекс адаптаційних реакцій у інсулінонезалежних хворих на ДР статистично вірогідно не відрізнявся від рівня у групі контролю та був у 1,6 раза нижчим від рівня у інсулінозалежних хворих на ДР ($p < 0,05$).

ІЛГ в групі інсулінонезалежних хворих на ДР знаходився практично у межах нормальних величин, та був у 1,6 раза нижчим за рівень у групі інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$).

Виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки імуногематологічних індексів з іншими досліджуваними показниками в групі 2: ІСЛН з індексом адаптаційних реакцій – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,94$, $p < 0,05$) та з вмістом у сироватці ІЛ 8 – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,90$, $p < 0,05$); індексу адаптаційних реакцій з вмістом у сироватці ІЛ 8 – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,95$, $p < 0,05$). У групі 1 було виявлено більше вірогідних сильних кореляційних зв'язків імуногематологічних індексів (4) з іншими досліджуваними показниками, ніж у групі 2.

Вивчаючи популяційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих на ДР із інсуліновою залежністю ми виявили статистично вірогідні відмінності (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Популяційний склад Т-лімфоцитів периферичної крові хворих на діабетичну ретинопатію з інсуліновою залежністю та без залежності до інсуліну (M \pm m)

| Показник | Контрольна група (n=40) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------|
| ЛЦ (Г/л) | 2,0 \pm 0,08 | 2,7 \pm 0,1 | 2,22 \pm 0,02 |
| Т-ЛЦ CD3 ⁺ , % | 58,34 \pm 1,09 | 53,8 \pm 1,0 | 57,0 \pm 1,0 |
| Т-ЛЦ CD3 ⁺ , Г/л | 1,09 \pm 0,08 | 1,48 \pm 0,05* | 1,27 \pm 0,05# |
| Т-ЛЦ CD4 ⁺ , % | 37,31 \pm 0,91 | 29,5 \pm 0,5* | 31,8 \pm 0,5* |
| Т-ЛЦ CD4 ⁺ , Г/л | 0,93 \pm 0,03 | 0,81 \pm 0,02* | 0,74 \pm 0,02*# |
| Т-ЛЦ CD8 ⁺ , % | 16,07 \pm 0,23 | 24,2 \pm 0,2* | 25,1 \pm 0,2* |
| Т-ЛЦ CD8 ⁺ , Г/л | 0,34 \pm 0,04 | 0,67 \pm 0,03* | 0,52 \pm 0,03*# |
| Т-ЛЦ актив. CD25 ⁺ , % | 6,7 \pm 0,5 | 18,0 \pm 0,9* | 18,9 \pm 0,9* |
| Т-ЛЦ актив. CD25 ⁺ , Г/л | 0,16 \pm 0,01 | 0,45 \pm 0,03* | 0,43 \pm 0,02* |

Абсолютна кількість лімфоцитів в обох групах хворих на діабетичну ретинопатію статистично вірогідно не відрізнялись від показника норми.

У групі інсулінонезалежних хворих на ДР вміст відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів був в межах показника норми та статистично вірогідно не відрізнявся від вмісту в групі хворих із інсуліновою залежністю ($p > 0,05$).

Відносний вміст CD4⁺ у групі інсулінонезалежними хворих був нижчим норми в 1,17 рази та статистично вірогідно не відрізнявся від вмісту у хворих з інсуліновою залежністю. Абсолютний рівень Т-хелперів у групі хворих без залежності до інсуліну був нижчим норми в 1,2 раза та в 1,1 раза меншим за рівень у групі із інсуліновою залежністю ($p < 0,05$).

Абсолютний та відносний вміст Т-ефекторів у хворих на ДР без інсулінової залежності був в 1,5 раза вищим за норму ($p < 0,05$). Абсолютний рівень CD8⁺ був в 1,3 раза нижчим за рівень у хворих із інсуліновою залежністю ($p < 0,05$). Відносний рівень Т-ефекторів у обстежених групах хворих не відрізнявся статистично вірогідно ($p > 0,05$).

Абсолютний та відносний рівень активованих Т-лімфоцитів у хворих обох груп перевищував показник контролю в 2,8 раза ($p < 0,05$). Рівень CD25⁺ як відносний так і абсолютний у групах обстежених хворих статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Абсолютний вміст В-лімфоцитів (CD 19⁺) у хворих на ДР без інсулінової залежності був в 1,5 раза вищим за рівень у групі контролю та в 1,2 раза нижчим за рівень у групі хворих із залежністю до інсуліну ($p < 0,05$) (табл. 4.3). Показники відносного рівня CD 19⁺ в обстежених групах хворих на ДР не змінювались статистично вірогідно ($p > 0,05$).

Таблиця 4.3 – Популяційний склад В-лімфоцитів периферичної крові хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому (M±m)

| Показник | Контрольна група (n=40) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------|
| В-ЛЦ CD19 ⁺ , % | 20,32±0,8 | 24,3±0,5 | 23,6±0,5 |
| В-ЛЦ CD19 ⁺ , Г/л | 0,37±0,02 | 0,66±0,02* | 0,54±0,02*# |
| В-ЛЦ актив. CD23 ⁺ , % | 6,0±0,3 | 18,6±0,9* | 17,6±0,9* |
| В-ЛЦ актив. CD23 ⁺ , Г/л | 0,14±0,01 | 0,57±0,02* | 0,39±0,02*# |

Вміст активованих В-лімфоцитів в абсолютних величинах у хворих на ДР без інсулінової залежності був у 2,8 раза вищим від рівня норми та в 1,5 раза нижчим від рівня у групі хворих із інсуліновою залежністю ($p < 0,05$). У відносних значеннях рівень CD23⁺ у інсулінонезалежних хворих на ДР був в 2,9 раза вищим показника норми та статистично вірогідно не відрізнявся від рівня у хворих із інсуліновою залежністю ($p > 0,05$).

Відносні значення НК-клітин у інсулінонезалежних хворих на ДР були вдвічі вищими за нормальні величини ($p < 0,05$) (табл. 4.4). Абсолютний рівень CD 56⁺ у даній групі обстежених був втричі більшим за показник норми та в 1,5 раза нижчим від рівня у групі хворих з інсуліновою залежністю ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4 – НК-клітини периферичної крові хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю та без залежності до інсуліну ($M \pm m$)

| Показник | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------|------------------|
| НК-клітини CD 56 ⁺ , % | 9,4±0,5 | 22,0±1,5* | 19,5±1,5* |
| НК-клітини CD 56 ⁺ , Г/л | 0,13±0,01 | 0,60±0,04* | 0,40±0,04*# |

Коефіцієнт співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів (CD4⁺/CD8⁺) у хворих на ДР без інсулінової залежності статистично вірогідно не відрізнявся від показника у групі контролю ($p > 0,05$) (рис. 3.2).

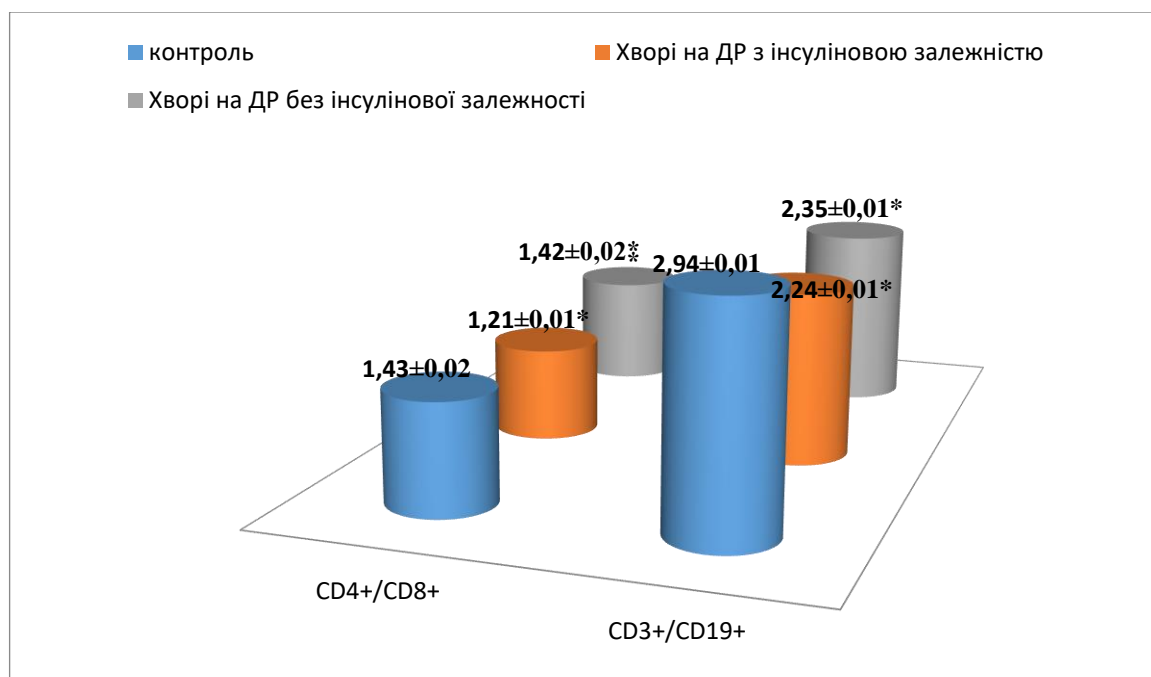


Рисунок 4.2 – Коефіцієнти співвідношення деяких субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю та без залежності до інсуліну ($M \pm m$)

Інсулінзалежні хворі мали знижений індекс $CD4^+/CD8^+$ відносно інших груп обстежених, але його значення було в межах нормальних величин ($p > 0,05$).

Коефіцієнт співвідношення $CD3^+/CD19^+$ у хворих на ДР із інсуліновою залежністю так і без неї був нижчим в 1,3 раза за рівень у групі контролю ($p < 0,05$).

Виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки популяцій та субпопуляцій лімфоцитів з іншими досліджуваними показниками у групі 2: вміст популяції Т-лімфоцитів хелперів ($CD 4^+$) з рівнем ХС-LDL – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,95$, $p < 0,05$); вміст популяції NK-клітин ($CD 56^+$) з відносним рівнем базофілів – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,97$, $p < 0,05$) та з вмістом ЦІК і рівнем триацилгліцеролів – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = - 0,90$, $r = - 0,94$, $p < 0,05$); відносного вмісту популяції активованих Т-лімфоцитів ($CD 25^+$) з відносним вмістом еозинофілів, рівнем холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС-HDL) – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,97$, $p < 0,05$) та з ІРІ – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,90$, $p < 0,05$); ІРІ з відносним вмістом еозинофілів та відносним вмістом популяції Т-лімфоцитів активованих ($CD 25^+$) – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = - 0,92$, $r = - 0,90$, $p < 0,05$). Всього виявлено 9 пар вірогідних сильних кореляційних зв'язків популяцій та субпопуляцій лімфоцитів з іншими досліджуваними показниками у групі 2. У групі 1 виявлено 3 пари вірогідних сильних кореляційних зв'язків популяцій та субпопуляцій лімфоцитів з іншими досліджуваними показниками.

Таким чином, для імунного статусу хворих із діабетичною ретинопатією без інсулінової залежності характерні реакції гіперчутливості IV типу, активація Т- та В-ланок імунітету та NK-клітин, а також численні кореляційні зв'язки між показниками імунного статусу та метаболічними показниками.

В результаті наших досліджень, ми виявили вірогідні зміни показників клітинного імунітету у групах обстежених осіб.

У хворих на діабетичну ретинопатію спостерігається активація Т- та В-клітинного імунітету. Зміни рівнів субпопуляцій лімфоцитів у інсулінозалежних

хворих на ДР є більш вираженими ніж у групі інсулінонезалежних хворих на ДР. Зростали в обидвох групах рівні Т-лімфоцитів, Т-ефекторів, активованих Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, активованих В-лімфоцитів та НК-клітин. Зниженою, порівняно з контролем була тільки субпопуляція Т-хелперів.

Важливу інформацію отримали при аналізі співвідношень популяцій та субпопуляцій лімфоцитів (табл. 4.5).

Коефіцієнт співвідношення $CD3^+/CD19^+$ у хворих на ДР із інсуліновою залежністю так і без неї був нижчим в 1,3 раза за рівень у групі контролю ($p < 0,05$), що свідчить про активацію гуморальної ланки імунітету при діабетичній ретинопатії.

Таблиця 4.5 – Співвідношення (індекси) популяцій і субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на діабетичну ретинопатію із різною толерантністю до глюкози ($M \pm m$)

| Індекси | Групи обстежених | | |
|-------------------|------------------------------|---------------------|------------------------|
| | Контрольна група (n = 30) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
| $CD3^+ / CD19^+$ | $2,95 \pm 0,20$ | $2,24 \pm 0,21^*$ | $2,35 \pm 0,22^*$ |
| $CD3^+ / CD56^+$ | $8,38 \pm 0,50$ | $2,47 \pm 0,22^*$ | $3,18 \pm 0,30^{* \#}$ |
| $CD4^+ / CD8^+$ | $1,73 \pm 0,10$ | $1,21 \pm 0,10^*$ | $1,42 \pm 0,10^{\#}$ |
| $CD3^+ / CD25^+$ | $6,81 \pm 0,50$ | $3,29 \pm 0,25^*$ | $2,95 \pm 0,20^*$ |
| $CD4^+ / CD25^+$ | $5,81 \pm 0,35$ | $1,80 \pm 0,12^*$ | $1,72 \pm 0,09^*$ |
| $CD4^+ / CD56^+$ | $7,15 \pm 0,50$ | $1,35 \pm 0,10^*$ | $1,85 \pm 0,15^{* \#}$ |
| $CD8^+ / CD25^+$ | $3,38 \pm 0,15$ | $1,49 \pm 0,10^*$ | $1,21 \pm 0,10^{* \#}$ |
| $CD8^+ / CD56^+$ | $4,15 \pm 0,20$ | $1,12 \pm 0,08^*$ | $1,3 \pm 0,10^*$ |
| $CD19^+ / CD23^+$ | $2,64 \pm 0,23$ | $1,16 \pm 0,10^*$ | $1,38 \pm 0,12^{* \#}$ |
| $CD19^+ / CD56^+$ | $2,85 \pm 0,20$ | $1,10 \pm 0,10^*$ | $1,35 \pm 0,10^{* \#}$ |

Співвідношення $CD3^+ / CD56^+$ вірогідно знижене у пацієнтів групи 1 і 2 порівняно з контролем відповідно в 3,39 та в 2,64 раза ($p < 0,05$). Даний індекс є нижчим у групі 1 в 1,29 раза порівняно з індексом у групі 2 ($p < 0,05$). Такі зміни вказують на значну активацію неспецифічної кілерної ланки імунітету, особливо виражену в групі інсулінозалежних хворих.

Імунорегуляторний індекс $CD4^+/CD8^+$ вірогідно знижений у пацієнтів групи 1 і 2 порівняно з контролем відповідно в 1,43 та в 1,22 рази ($p < 0,05$). Даний індекс є нижчим у групі 1 в 1,17 рази порівняно з індексом у групі 2 ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на активацію супресорної та більш виражене пригнічення хелперної ланки імунітету у хворих на ДР, особливо в групі інсулінозалежних хворих.

Співвідношення $CD3^+/CD25^+$ вірогідно знижене у пацієнтів групи 1 і 2 порівняно з контролем: в двічі у групі 1 та у 2,3 рази у групі 2 ($p < 0,05$), а також відсутність статистично вірогідної відмінності між групами ($p > 0,05$). Даний індекс показує ступінь активації Т-клітинної ланки імунітету. Таким чином, у хворих на ДР виявлено виражену активацію Т-клітинної ланки імунітету.

Індекс співвідношення Т-хелперів та активованих Т-лімфоцитів ($CD4^+/CD25^+$) знижений втричі в групах 1 і 2 ($p < 0,05$). Зміни даного індексу вказують не тільки на активацію Т-клітинної ланки імунітету, а й пригнічення Т-хелперного потенціалу.

Індекс співвідношення Т-хелперів до НК-клітин ($CD4^+/CD56^+$) в групах пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем: в групі 1 – в 5,3 рази, в групі 2 – в 3,9 рази ($p < 0,05$). В групі 1 даний індекс в 1,4 рази є нижчим, ніж в групі 2 ($p < 0,05$). Виявлені зміни свідчать про значну активацію неспецифічної кілерної ланки імунітету та пригнічення специфічної, що забезпечується Т-хелперами, особливо в групі інсулінозалежних пацієнтів.

Індекс співвідношення Т-ефекторів та активованих Т-лімфоцитів ($CD8^+/CD25^+$) в групах пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем: в групі 1 – в 2,27 рази, в групі 2 – в 2,79 рази ($p < 0,05$). В групі 1 даний індекс в 1,23 рази перевищує показник в групі 2 ($p < 0,05$). Даний індекс вказує на активацію Т-клітинної ланки імунітету.

Індекс співвідношення Т-ефекторів до НК-клітин ($CD8^+/CD56^+$) в групах пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем: в групі 1 – в 3,71 рази, в групі 2 – в 3,19 рази ($p < 0,05$), а також відсутня статистично вірогідна відмінність

між групами ($p > 0,05$). Даний індекс свідчить про переважаючу активацію кілерної ланки неспецифічного імунітету.

Індекс активації гуморального імунітету (співвідношення $CD19^+ / CD23^+$) вірогідно знижений в групах пацієнтів з ДР в порівнянні з контролем. В групі 1 – індекс знижений в 2,28 раза, в групі 2 – в 1,91 раза ($p < 0,05$). Між групами пацієнтів – в першій групі показник нижчий в 1,2 раза ніж у групі 2 ($p < 0,05$). Такі зміни індекса активації гуморального імунітету вказують на зростання популяції активованих В-лімфоцитів.

Індекс співвідношення специфічної гуморальної та неспецифічної кілерної ланок імунітету ($CD19^+ / CD56^+$) в групах пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем: в групі 1 – в 2,60 раза, в групі 2 – в 2,10 раза ($p < 0,05$), в першій групі показник нижчий в 1,23 раза ніж у групі 2 ($p < 0,05$). Такі зміни індексу вказують на переважну активацію неспецифічної кілерної ланки, порівняно зі специфічною гуморальною ланкою імунітету.

Таким чином, для імунного статусу хворих на діабетичну ретинопатію є характерними більш виражені зміни клітинного імунітету у інсулінозалежних хворих - активація неспецифічної кілерної ланки імунітету, супресорного потенціалу та гуморального імунітету, ніж у інсулінонезалежних хворих. Отримані результати дозволяють проводити патогенетичну корекцію діабетичної ретинопатії з урахуванням імунного дисбалансу.

4.2. Особливості гуморального імунітету інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому

Ми вивчали вміст Ig A, Ig M, Ig G в сироватці крові інсулінонезалежних хворих на ДР та виявили статистично вірогідні зміни показників (табл. 4.6).

В результаті наших досліджень ми виявили статистично вірогідне зростання рівня Ig A у хворих групи 2 у 2,5 раза проти групи контролю та в 1,5 раза порівняно з групою 1 ($p < 0,05$). Вміст Ig M теж перевищує показник контролю в 2,3 раза та в групі 1 – в 1,7 раза ($p < 0,05$). Рівень Ig G теж статистично

вірогідно зростав порівняно з показником групи контролю в 1,4 раза ($p < 0,05$), та не відрізнявся від показника в групі 1 ($p > 0,05$).

Таблиця 4.6 – Рівні імуноглобулінів А, М, G та ЦІК в сироватці крові інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Показник | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
|---------------|------------------------------|-------------------|------------------------|
| Ig A, г/л | $1,7 \pm 0,05$ | $2,9 \pm 0,05^*$ | $4,24 \pm 0,05^{* \#}$ |
| Ig M, г/л | $1,2 \pm 0,05$ | $1,67 \pm 0,05^*$ | $2,80 \pm 0,03^{* \#}$ |
| Ig G, г/л | $8,3 \pm 0,1$ | $11,75 \pm 0,1^*$ | $11,7 \pm 0,7^*$ |
| ЦІК, од.екст. | $55,0 \pm 0,5$ | $36,0 \pm 0,5^*$ | $75,0 \pm 0,8^{* \#}$ |
| СРП, мг/л | $2,9 \pm 0,3$ | $3,6 \pm 0,1^*$ | $2,95 \pm 0,1^{\#}$ |

Вміст ЦІК в групі 2 перевищував показники в контрольній групі в 1,4 раза та в 2 рази показники в групі 1 ($p < 0,05$), що свідчить про більш високу ймовірність виникнення реакцій гіперчутливості III типу у групі інсулінонезалежних хворих на ДР.

Вміст СРП в сироватці крові інсулінозалежних пацієнтів (група 1) перевищував показники контрольної групи та інсулінонезалежних пацієнтів відповідно в 1,24 та 1,22 раза ($p < 0,05$), що свідчить про підвищену активність гострофазних реакцій.

Виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки концентрації імуноглобулінів з іншими показниками у групі 2: концентрації Ig A з вмістом Ig M – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,98$, $p < 0,05$); концентрації Ig M з відносним та абсолютним вмістом лімфоцитів, концентрацією Ig A, індексом андрогенності – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,97$, $r = 0,98$, $r = 0,90$, $p < 0,05$); концентрації Ig G з вмістом ІЛ 6 – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,96$, $p < 0,05$). В групі 1 не виявлено вірогідних сильних кореляційних зв'язків концентрації імуноглобулінів з іншими показниками.

Також у групі 2 виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки концентрації ЦІК та інших досліджуваних показників: із вмістом лейкоцитів – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,97$, $p < 0,05$), із відносним вмістом базофілів та популяції NK-клітин ($CD 56^+$) – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = - 0,95$, $r = - 0,96$, $p < 0,05$). У групі 1 виявлено тільки 1 пару вірогідних сильних кореляційних зв'язків ЦІК з відносним вмістом В-лімфоцитів ($CD 19^+$).

Співвідношення імуноглобулінів та СРП в сироватці крові хворих на діабетичну ретинопатію представлені в таблиці 4.7.

Співвідношення Ig G / Ig A в контрольній групі перевищує показник групи 1 в 1,2 раза та показник групи 2 в 1,8 раза ($p < 0,05$). Показник в групі 1 перевищує показник групи 2 в 1,5 раза ($p < 0,05$). Такі показники свідчать про переважаючу активацію специфічної ланки гуморального імунітету та вказують на хронізацію процесу, в групі інсулінонезалежних пацієнтів виражена активація гуморального захисту на слизових.

Таблиця 4.7 – Співвідношення рівнів імуноглобулінів А, М, G та СРП в сироватці крові хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Показник | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
|-------------|------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Ig G / Ig A | $4,88 \pm 0,25$ | $4,05 \pm 0,20^*$ | $2,76 \pm 0,10^{*}\#$ |
| Ig G / Ig M | $6,92 \pm 0,30$ | $7,04 \pm 0,32$ | $4,18 \pm 0,25^{*}\#$ |
| Ig A / Ig M | $1,42 \pm 0,10$ | $1,74 \pm 0,12^*$ | $1,51 \pm 0,10\#$ |
| СРП / Ig A | $1,71 \pm 0,10$ | $1,24 \pm 0,09^*$ | $0,70 \pm 0,05^{*}\#$ |
| СРП / Ig M | $2,42 \pm 0,15$ | $2,16 \pm 0,13^*$ | $1,05 \pm 0,09^{*}\#$ |
| СРП / Ig G | $0,35 \pm 0,02$ | $0,31 \pm 0,02$ | $0,25 \pm 0,01^{*}\#$ |

Співвідношення Ig G / Ig M в контрольній групі та групі 1 перевищує показник групи 2 в 1,7 раза ($p < 0,05$), що може свідчити про переважну активацію ранніх гуморальних імунних механізмів.

Співвідношення Ig A / Ig M в групі 1 перевищує показник контролю і групи 2 в 1,23 раза ($p < 0,05$), що свідчить про переважну активацію гуморальних імунних реакцій на слизових у інсулінозалежних хворих.

Співвідношення CRP / Ig A в групі контролю перевищує показники групи 1 в 1,38 раза та показники групи 2 в 2,44 раза ($p < 0,05$), показники групи 1 перевищують показники групи 2 в 1,77 раза ($p < 0,05$), що вказує на переважаючу активацію специфічного гуморального імунного захисту на слизових.

Співвідношення CRP / Ig M в групі контролю та групі 1 перевищує показник групи 2 в 2,3 раза ($p < 0,05$), що вказує на переважаючу активацію раннього специфічного гуморального імунного захисту.

Співвідношення CRP / Ig G в групі контролю та групі 1 перевищує показник групи 2 в 1,4 раза ($p < 0,05$), що вказує на переважаючу активацію специфічного гуморального імунного захисту.

У групі інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію рівень більшості досліджуваних цитокінів статистично вірогідно перевищував показники 1 групи та контролю ($p < 0,05$) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Рівні цитокінів у сироватці крові хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Показник | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
|-----------------------|------------------------------|------------------|-------------------|
| IL 1 β , пг/мл | 1,59 \pm 0,05 | 1,52 \pm 0,05 | 2,28 \pm 0,05*# |
| IL 18, пг/мл | 365 \pm 5,0 | 368 \pm 5,0 | 410 \pm 5,0 |
| IL 6, пг/мл | 2,0 \pm 0,05 | 1,82 \pm 0,05 | 1,83 \pm 0,05 |
| IL 8, пг/мл | 2,1 \pm 0,05 | 16,6 \pm 0,05* | 11,8 \pm 0,05*# |
| TNF- α , пг/мл | 0,5 \pm 0,05 | 3,8 \pm 0,1* | 4,0 \pm 0,1* |

Вміст ІЛ 1 β в сироватці крові пацієнтів групи 2 перевищував показники групи 1 та контрольної групи у 1,5 раза ($p < 0,05$). Інша тенденція спостерігалась щодо концентрації ІЛ 8: рівень ІЛ 8 в сироватці крові пацієнтів групи 2 перевищував показники контрольної групи в 5,6 раза ($p < 0,05$), але був нижчим від показників групи 1 в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Вміст ІЛ 18 та ІЛ 6 в сироватці крові пацієнтів групи 2 статистично вірогідно не відрізнявся від вмісту у сироватці крові пацієнтів групи 1 та контрольної групи ($p > 0,05$).

Концентрація TNF- α в сироватці крові пацієнтів групи 2 перевищує контрольні значення в 8 разів ($p < 0,05$), та не перевищує значення цього показника у пацієнтів у групі 1 ($p > 0,05$).

При визначенні співвідношення СРП/ІЛ-1 β ми виявили його зниження у групі 2 в 1,4 раза порівняно з контролем ($1,29 \pm 0,2$ проти $1,8 \pm 0,05$ відповідно, $p < 0,05$) та у 1,86 раза нижчий ніж у групі 1, за рахунок підвищення прозапального інтерлейкіну. Зниження співвідношення гострофазного маркера та прозапального чинника свідчить про переважання хронічного запального процесу в групі інсулінонезалежних хворих на ДР.

У групі 2 виявлено 6 пар вірогідних сильних кореляційних зв'язків вмісту інтерлейкінів з рядом інших показників: вміст ІЛ 1 β з відносним та абсолютним вмістом лімфоцитів, індексом атерогенності – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,97$, $r = 0,90$, $p < 0,05$) та з відносним рівнем моноцитів – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,90$, $p < 0,05$); вміст ІЛ 18 з відносним рівнем паличкоядерних нейтрофілів – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,95$, $p < 0,05$) та з рівнем ХС-LDL – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,95$, $p < 0,05$); вміст ІЛ 6 з концентрацією в сироватці крові Ig G – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,93$, $p < 0,05$). У групі 1 теж було виявлено 6 пар кореляційних зв'язків вмісту інтерлейкінів з рядом інших показників, хоча ці пари відрізняються в обох групах. Також в групі 2 виявлено вірогідний позитивний сильний кореляційний зв'язок між вмістом СРП та рівнем HbA1c ($r = 0,94$, $p < 0,05$). У групі 1 не

виявлено вірогідних сильних кореляційних зв'язків вмісту СРП з іншими показниками.

Отже, аналіз співвідношень показників свідчать про переважаючу активацію специфічної ланки гуморального імунітету та вказують на хронізацію процесу, в групі інсулінонезалежних пацієнтів виражена активація гуморального захисту на слизових, а також переважну активацію ранніх гуморальних імунних механізмів. Отримані дані свідчать про більш виражені зміни показників специфічного гуморального імунітету – імуноглобулінів у хворих на діабетичну ретинопатію, порівняно з показником системного запалення – СРП.

В результаті наших досліджень ми виявили зміни рівнів інтерлейкінів та їх співвідношення в обох групах обстежених.

При розрахунку індекса співвідношення ІЛ 1 β / ІЛ 18 виявлено підвищення в групі 2 в 1,28 раза порівняно з контролем та в 1,35 раза порівняно з групою 1 ($p < 0,05$). Показник групи 1 вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$) (табл. 4.9).

Як видно з проведених нами досліджень, рівні ІЛ 1 β та ІЛ 18 статистично вірогідно зростали у групі хворих на діабетичну ретинопатію, які на час обстеження мають компенсований цукровий діабет. У хворих на ДР із некомпенсованим цукровим діабетом рівні досліджуваних прозапальних цитокінів були у межах норми.

Недавно, отримані дані, що свідчать про те, що гіперглікемія індукує продукцію ІЛ 1 β β -клітинами, що призводить до їх апоптозу [116].

ІЛ 18 безпосередньо або через оксидативний стрес може порушувати ендотеліальну функцію чи стимулювати проліферацію судинних гладеньом'язевих клітин, викликаючи характерні судинні зміни. Науковці виявили зростання рівня ІЛ 18 в плазмі крові хворих а цукровий діабет 2 типу та у осіб із метаболічним синдромом. Отримані ними результати свідчать про наявність цільної кореляції між активністю ІЛ 18 та складовими метаболічного синдрому [43, 252].

Таблиця 4.9 – Співвідношення (індекси) рівнів цитокінів та СРП у сироватці крові хворих на діабетичну ретинопатію ($M \pm m$)

| Показник | Контрольна група (n = 40) | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
|------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| IL 1 β / IL 18 | 4,36 \pm 0,15 | 4,13 \pm 0,10 | 5,56 \pm 0,20*# |
| IL 1 β / IL 6 | 0,80 \pm 0,02 | 0,84 \pm 0,03 | 1,25 \pm 0,04*# |
| IL 1 β / IL 8 | 0,76 \pm 0,03 | 0,09 \pm 0,001* | 0,19 \pm 0,01*# |
| IL 1 β / TNF- α | 3,18 \pm 0,15 | 0,40 \pm 0,02* | 0,57 \pm 0,02*# |
| СРП/IL-1 β | 1,8 \pm 0,05 | 2,4 \pm 0,04* | 1,29 \pm 0,2*# |
| IL 18 / IL 6 | 0,18 \pm 0,01 | 0,20 \pm 0,01 | 0,22 \pm 0,02 |
| IL 18 / IL 8 | 0,17 \pm 0,01 | 0,02 \pm 0,001* | 0,03 \pm 0,001* |
| TNF- α / IL 18 | 1,37 \pm 0,09 | 10,33 \pm 0,30* | 9,76 \pm 0,25*# |
| СРП / IL 18 | 7,95 \pm 0,10 | 9,78 \pm 0,20* | 7,20 \pm 0,20*# |
| IL 8 / IL 6 | 1,05 \pm 0,09 | 9,12 \pm 0,30* | 6,45 \pm 0,20*# |
| IL 6 / TNF- α | 4,0 \pm 0,10 | 0,48 \pm 0,02* | 0,46 \pm 0,02* |
| СРП / IL 6 | 1,45 \pm 0,10 | 1,98 \pm 0,15* | 1,61 \pm 0,15*# |
| IL 8 / TNF- α | 4,2 \pm 0,20 | 4,37 \pm 0,24 | 2,95 \pm 0,20*# |
| IL 8 / СРП | 0,72 \pm 0,02 | 4,61 \pm 0,02* | 4,0 \pm 0,02*# |
| СРП / TNF- α | 5,8 \pm 0,25 | 0,95 \pm 0,02* | 0,74 \pm 0,15*# |

Щодо співвідношення IL 1 β / IL 6 – виявлена така ж тенденція, як і у співвідношенні IL 1 β / IL 18: підвищене в групі 2 в 1,56 раза порівняно з контролем та в 1,49 раза порівняно з групою 1 ($p < 0,05$). Показник групи 1 вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$).

При дослідженні вмісту IL 6 в сироватці крові вірогідних статистичних відмінностей з контролем та між групами хворих не виявлено. Даний цитокін має значення як місцевий фактор, на що вказується в наукових публікаціях [121] та на його роль як місцевого запального процесу при відшаруванні сітківки у хворих на діабетичний макулярний набряк та пов'язане з ним зростання інтраокулярного вмісту IL 6. Підтвердженням такого твердження є наявність

кореляційних взаємозв'язків між серозним відшаруванням сітківки та вмістом ІЛ 6 та відсутність таких асоціацій з іншими цитокінами. Також було виявлено підвищення вмісту ІЛ 6 та ряду інших прозапальних цитокінів в скловидному тілі у хворих на проліферативну ДР.

Співвідношення ІЛ 1 β / ІЛ 8 знижене в групі 1 в 8,4 раза порівняно з контролем, в 4 рази знижене в групі 2 порівняно з контролем та в 2 рази перевищує показники групи 1 ($p < 0,05$). Такі дані свідчать про активацію процесів неоангіогенезу при ДР, які спровоковані ІЛ 8.

В серії проведених досліджень [141, 150, 162], було показано, що ІЛ 8, підвищений вміст якого визначали у скловидному тілі хворих на проліферативну ДР поряд з іншими цитокінами, які формують цитокінову сітку, здатний впливати на патогенез захворювання і зокрема на неоангіогенез. ІЛ-8 має різноспрямовану дію на активацію та функціональну здатність різних Т-клітинних субпопуляцій. З одного боку ІЛ-8 перешкоджає розвитку надлишкових Т-клітинних реакцій на периферії, з іншого боку – він сприяє розвитку адаптативних Т-клітинних процесів, що формують імунну пам'ять.

Співвідношення ІЛ 1 β / TNF- α в контролі перевищує даний індекс в групі 1 в 7,95 раза та в групі 2 – в 5,58 раза, даний індекс в групі 2 перевищує його рівень в 1,43 раза порівняно з групою 1 ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать, що інтраокулярне запалення, ймовірно, бере участь в патогенезі проліферативної ДР, але не виражене при непроліферативній стадії, а системне зростання прозапальної активності у хворих на ЦД пов'язане із зростанням концентрації TNF- α в сироватці крові. TNF- α є одними з первинних медіаторів у патогенезі різних патологічних процесів - ушкодження, запалення, в захисних реакціях організму й тканинного гомеостазу. Біологічні ефекти TNF- α можуть бути як захисними так і ушкоджуючими залежно від взаємодії з іншими цитокінами та клітинного оточення [202].

Не дивлячись на різноспрямовані зміни прозапальних-, протизапальних- та регуляторних цитокінів вказується, що тільки TNF- α може брати участь у механізмах розвитку та прогресуванні проліферативної ДР (ПДР) та слугувати

терапевтичною мішенню при лікуванні захворювання [205]. Взаємозв'язок концентрації TNF- α та IL 1 β у сироватці крові можуть корелювати із ступенем важкості перебігу ПДР. В подальших дослідженнях було показано, що підвищення вмісту TNF- α та IL 1 β визначалось не тільки у крові але й і в скловидному тілі, що дає змогу вченим припустити важливу роль цих цитокінів у механізмах розвитку ПДР, а саме вплив на аномальну клітинну проліферацію та неоваскуляризацію. В дослідженнях останніх років було встановлено, що TNF- α і IL 1 β здатні сповільнити міграцію ендотелію сітківки та морфогенез капілярів, а також можуть відігравати важливу роль у порушенні цілісності гемато-ретинального бар'єру, виникненні ретинального лейкостазу та активації процесів апоптозу при ДР. При чому гіперглікемія є тригером, а ендотелій сітківки – джерелом гіперекспресії прозапальних цитокінів [250].

При розрахунку коефіцієнту співвідношення СРП/IL-1 β ми виявили його зростання в 1,3 раза ($2,4 \pm 0,04$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно) ($p < 0,05$) у першій групі хворих відносно рівня у групі контролю, за рахунок активації гострофазного пептиду, за рахунок зростання активності прозапального фактору. У другій групі хворих спостерігалось зниження співвідношення СРП/IL-1 β : відносно показника норми в 1,4 раза ($1,3 \pm 0,05$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно) ($p < 0,05$) та в 1,8 раза відносно рівня у першій групі хворих ($1,3 \pm 0,05$ та $2,4 \pm 0,04$ відповідно) ($p < 0,05$).

Зростання співвідношення гострофазного маркера та прозапального чинника свідчить про переважання гострого запального процесу у першій групі хворих. Зниження коефіцієнту співвідношення СРП/IL-1 β у другій групі обстежених свідчить про перевагу прозапальних процесів (мобілізація та активація клітин, що беруть участь у запальному процесі).

Співвідношення IL 18 / IL 6 статистично вірогідно не відрізняється в групах обстежених та контролі ($p > 0,05$).

Співвідношення IL 18 / IL 8 в групі 1 було нижче контролю в 8,5 раз та в групі 2 нижче контролю в 5,7 раза, показник групи 2 перевищував показник групи 1 в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Зростання рівня ІЛ 8 було найбільш виражене у хворих на ДР із декомпенсованим цукровим діабетом. Такі результати підтверджуються науковими роботами [211], що відмічають продукцію ІЛ 8 активованими CD4⁺ Т-клітинами. Ці результати прямо вказують на залученість ІЛ 8 в аутокринну регуляцію функціональної активності Т-лімфоцитів. Очевидно, що значущість такої регуляції може зростати на периферії, поза лімфоїдних органів, в умовах дефіциту допоміжних та імунорегуляторних клітин.

Співвідношення TNF- α / ІЛ 18 в групі 1 перевищувало контрольні значення в 7,54 раза та в групі 2 – в 7,12 раза вище контролю ($p < 0,05$). Між собою в обох групах показник вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Співвідношення СРП / ІЛ 18 в групі 1 перевищувало показник контролю в 1,23 раза та групи 2 – в 1,36 раза ($p < 0,05$). Показник групи 2 вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$).

Співвідношення ІЛ 8 / ІЛ 6 в групі 1 перевищувало контрольне значення в 8,7 раза та показник групи 2 в 1,4 раза, а в групі 2 – в 6 раз перевищувало контроль ($p < 0,05$).

Співвідношення ІЛ 6 / TNF- α в контрольній групі перевищувало показник групи 1 в 8,3 раза, а показник групи 2 – в 8,7 раза ($p < 0,05$). Між собою в обох групах показник статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

У ряді досліджень було показано, що у внутрішньо очній рідині людини рівні фактору росту ендотелію судин та ІЛ 6 були суттєво вищі у пацієнтів з проліферативною ДР в порівнянні з пацієнтами без ДР. Дослідження сітківки мишей із експериментальним діабетом показують вірогідну експресію тільки ІЛ 2 та TNF- α , цитокінів, що продукуються Т-хелперами 1 типу [245].

Співвідношення СРП / ІЛ 6 в групі 1 перевищує контроль в 1,37 раза та показник групи 2 в 1,23 раза ($p < 0,05$), показник в групі 2 статистично вірогідно не відрізняється від контрольної групи ($p > 0,05$).

Співвідношення ІЛ 8 / TNF- α в групі 1 та контрольній групі перевищує показник групи 2 в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Співвідношення ІЛ 8 / СРП в групі 1 перевищує контроль в 6,4 раза та показник групи 2 в 5,6 раза ($p < 0,05$). Між собою в обох групах показник статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Співвідношення СРП / TNF- α в контрольній групі перевищувало показник групи 1 в 6,1 раза, а показник групи 2 – в 7,8 раза ($p < 0,05$). Показник в групі 1 перевищує показник групи 2 в 1,28 раза ($p < 0,05$).

При виникненні запального процесу або іншого пошкоджуючого фактору СРП синтезується гепатоцитами під впливом цитокінів, таких як ІЛ-1 та ІЛ-6, що мають прозапальні властивості.

Науковцями встановлено, що активація комплементу та стимулювання експресії молекул адгезії на поверхні ендотелію, зв'язування та модифікація ліпопротеїдів, що відбувається за участі СРП є свідченням розвитку початкової стадії пошкодження судинної стінки та ендотеліальної дисфункції. СРП виконує відразу кілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодельовуючу [102]. Невелика кількість СРБ, що постійно циркулює в крові, не розглядається в якості специфічного маркера запального процесу, оскільки інтерлейкінам, крім індукції синтезу білків гострої фази, властиві функції, не пов'язані з гострим запаленням [37].

4.3 Особливості показників вуглеводного обміну інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому

При дослідженні вуглеводного обміну у хворих на ДР без залежності від інсуліну (група 2) виявили вірогідні зміни (табл. 4.7).

Рівень лептину в групі 1 перевищував показники контролю: у жінок та чоловіків – утричі ($p < 0,05$). “Гендерний” показник лептину в цій групі становив 1,89 та вірогідно не відрізнявся від контрольного показника ($p > 0,05$).

Таблиця 4.7 – Показники вуглеводного обміну та вміст лептину у хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю та без залежності до інсуліну ($M \pm m$)

| Група контролю, n = 40 | | Групи хворих | | | |
|----------------------------------|-----------|------------------|---------------|------------------|------------|
| | | Група 1 (n = 70) | | Група 2 (n = 60) | |
| Лептин (нг/мл) | | | | | |
| жінки | чоловіки | Жінки | чоловіки | жінки | чоловіки |
| 7,3 ± 0,8 | 3,7 ± 0,3 | 23,08±2,2* | 12,16 ± 0,03* | 11,30±0,03*# | 3,01±0,01# |
| Гендерний показник лептину (ГПЛ) | | | | | |
| 1,97 ± 0,20 | | 1,89±0,15 | | 3,80±0,30*# | |
| Глюкоза (ммоль/л) | | | | | |
| 3,80 ± 0,10 | | 10,1 ± 0,1* | | 6,90±0,45*# | |
| HbA1c, % | | | | | |
| 4,10±0,20 | | 9,87±0,20* | | 7,00±0,50*# | |
| С-пептид (нг/мл) | | | | | |
| 3,20 ± 0,24 | | 0,32 ± 0,05 * | | 0,59±0,05*# | |

У жінок-пацієнток групи 2 рівень лептину перевищував контрольні показники на 35 % ($p < 0,05$) та був нижчим від показників жінок групи 1 вдвічі ($p < 0,05$). У чоловіків групи 2 вміст лептину не відрізнявся від контрольних показників ($p > 0,05$) і був учетверо меншим від показників лептину в чоловіків групи 1. “Гендерний” показник лептину в групі 2 становив $3,80 \pm 0,30$, що вірогідно перевищувало показник контролю в 1,9 раза ($p < 0,05$), а показник групи 1 – вдвічі ($p < 0,05$).

Вміст глюкози у крові хворих на діабетичну ретинопатію групи 2 перевищував контрольні показники на 82 % ($6,90 \pm 0,45$ ммоль/л проти $3,80 \pm 0,10$ ммоль/л, $p < 0,05$), але був нижчим від показника глюкози у групі 1 на 46% ($6,90 \pm 0,45$ ммоль/л проти $10,1 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,05$).

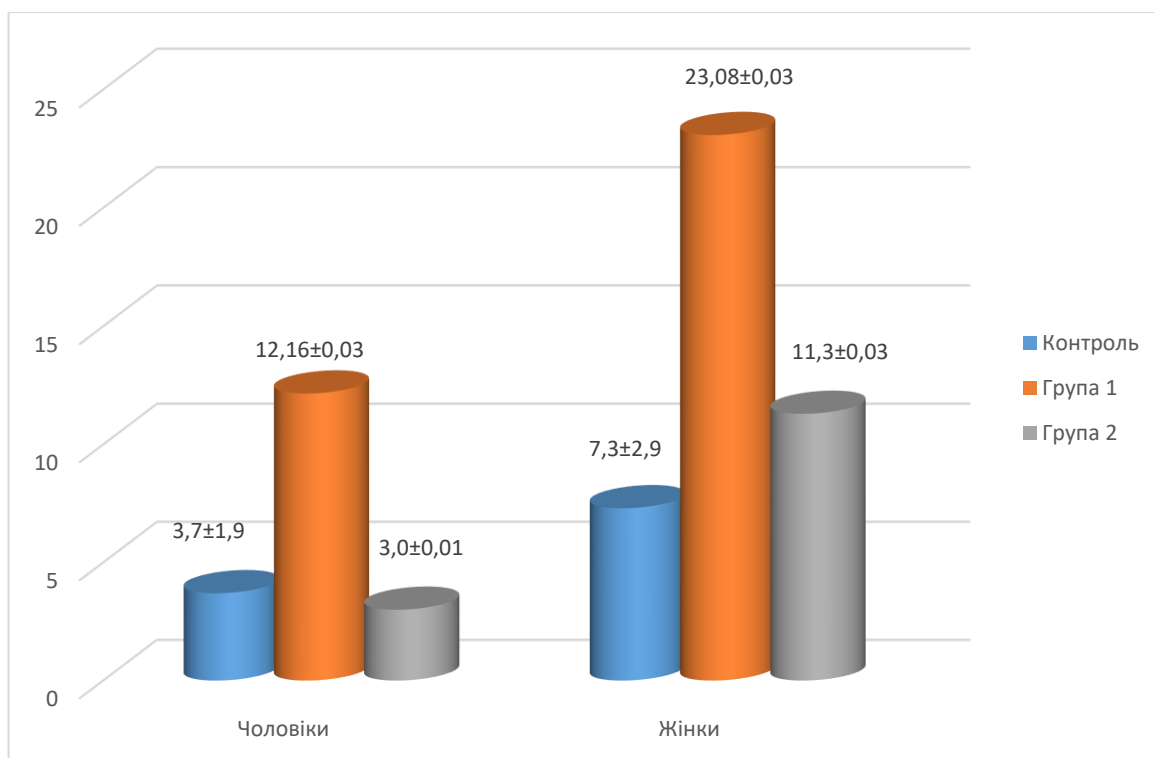


Рисунок 4.3 – Показники лептину у хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю та без залежності до інсуліну ($M \pm m$)

Рівень HbA1c у групі 1 перевищував рівень у контролі у 2,4 раза ($9,87 \pm 0,20$ % проти $4,10 \pm 0,20$ %, $p < 0,05$). Концентрація HbA1c у групі 2 перевищувала контрольні показники на 70% ($7,00 \pm 0,50$ % проти $4,10 \pm 0,20$ %, $p < 0,05$), але була нижчою ніж у групі 1 на 29 % ($p < 0,05$). Такі дані свідчать про тривалу гіперглікемію, особливо виражену в групі інсулінозалежних пацієнтів (група 1).

В обстежених осіб обох груп виявлено зменшення вмісту С-пептиду: в 5,5 раза (група 1) та в 3,0 рази (група 2) порівняно з контролем ($p < 0,05$). Спостерігали також зниження рівня С-пептиду в групі 1 в 1,8 раза порівняно з групою 2 ($p < 0,05$). Зменшення вмісту С-пептиду в сироватці крові є маркером виснаження інсуліносекреторної здатності β -клітин підшлункової залози. Відповідно до отриманих результатів, можна сказати, що у інсулінозалежних пацієнтів з групи 1 більш виражене виснаження резервів підшлункової залози.

При вивченні показників вуглеводного обміну у інсулінонезалежних хворих на ДР (група 2) виявлено вірогідні сильні кореляції: рівень глюкози з вмістом триацилгліцеролів – позитивний сильний кореляційний зв'язок (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,97$, $p < 0,05$); вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) позитивно корелює з рівнем СРП ($r = 0,87$, $p < 0,05$); рівень С-пептиду з відносним рівнем паличкоядерних нейтрофілів – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,90$, $p < 0,05$).

4.4 Особливості показників ліпідного обміну інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому

Однією з головних причин розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на діабет 2 типу є глибокі зрушення метаболізму. Рівні загального холестеролу та триацилгліцеролів у крові є найбільш важливими показниками стану ліпідного обміну.

Встановлено, у хворих на ДР спостерігається дисбаланс показників ліпідного обміну (табл. 4.8).

Рівень холестеролу у пацієнтів групи 2 перевищував контрольні значення на 43 %, але був нижчим від показника у групі 1 в 1,23 раза ($p < 0,05$).

Щодо триацилгліцеролів, то їх вміст у крові пацієнтів групи 2 перевищував контрольні значення в 1,6 раза, та був нижчим від показників групи 1 вдвічі ($p < 0,05$).

Вміст HDL-холестеролу у крові хворих на ДР, які увійшли в групу 2 вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$), але перевищував показники в групі 1 в 1,32 раза ($p < 0,05$).

Показники LDL-холестеролу, виявлені у пацієнтів групи 1 і 2 статистично не відрізнялись між собою, але перевищували контрольні показники в 1,47 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 4.8 – Показники ліпідного обміну у хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю та без залежності до інсуліну ($M \pm m$)

| Група контролю (n = 40) | Групи хворих | |
|----------------------------|-------------------|-----------------------|
| | Група 1 (n = 70) | Група 2 (n = 60) |
| ХС (ммоль/л) | | |
| $3,70 \pm 0,12$ | $6,47 \pm 0,43^*$ | $5,28 \pm 0,09^{*}\#$ |
| ТГ (ммоль/л) | | |
| $1,0 \pm 0,09$ | $3,23 \pm 0,2^*$ | $1,61 \pm 0,12^{*}\#$ |
| HDL-холестерол (ммоль/л) | | |
| $1,62 \pm 0,08$ | $1,11 \pm 0,05^*$ | $1,46 \pm 0,08\#$ |
| LDL-холестерол (ммоль/л) | | |
| $2,16 \pm 0,13$ | $3,16 \pm 0,15^*$ | $3,17 \pm 0,12^*$ |
| КА | | |
| $0,96 \pm 0,10$ | $3,13 \pm 0,10^*$ | $3,13 \pm 0,22^*$ |

Така ж тенденція виявлялась і щодо коефіцієнта атерогенності: показники у пацієнтів групи 1 і 2 статистично не відрізнялись між собою ($p > 0,05$), але перевищували контрольні показники в 3,26 раза ($p < 0,05$).

У інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію більш виражені порушення ліпідного обміну, ніж у інсулінонезалежних пацієнтів (рис. 4.4): вірогідно підвищені рівні загального холестеролу та триацилгліцеролу в групі 1, порівняно з показниками групи 2 ($p < 0,05$). Хоча в обох групах вірогідно не відрізняються рівні ХС- LDL та коефіцієнти атерогенності ($p > 0,05$).

Виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки концентрації показників ліпідного обміну з іншими досліджуваними показниками у пацієнтів групи 2: концентрації триацилгліцеролів з рівнем глюкози, ЦІК, лейкоцитів – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,98$, $r = 0,90$, $p < 0,05$) та з відносним рівнем базофілів і популяції НК-клітин (CD 56⁺) – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = - 0,90$, $r = - 0,94$, $p < 0,05$); вміст холестеролу

ліпопротеїдів високої щільності (HDL-ХС) з відносним вмістом еозинофілів та відносним вмістом популяції активованих Т-лімфоцитів (CD 25⁺) – позитивні сильні кореляційні зв'язки ($r = 0,90$, $r = 0,87$, $p < 0,05$); вміст холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (LDL-ХС) з відносним вмістом Т-лімфоцитів-хелперів (CD 4⁺) – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,90$, $p < 0,05$) та з відносним вмістом паличкоядерних нейтрофілів та з рівнем ІЛ 18 – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = - 0,90$, $r = - 0,94$, $p < 0,05$); індексу атерогенності з відносним та абсолютним рівнем лімфоцитів, вмістом Іг М, концентрацією ІЛ 1 – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,97$, $r = 0,98$, $r = 0,90$, $p < 0,05$) та з відносним вмістом моноцитів – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,95$, $p < 0,05$).

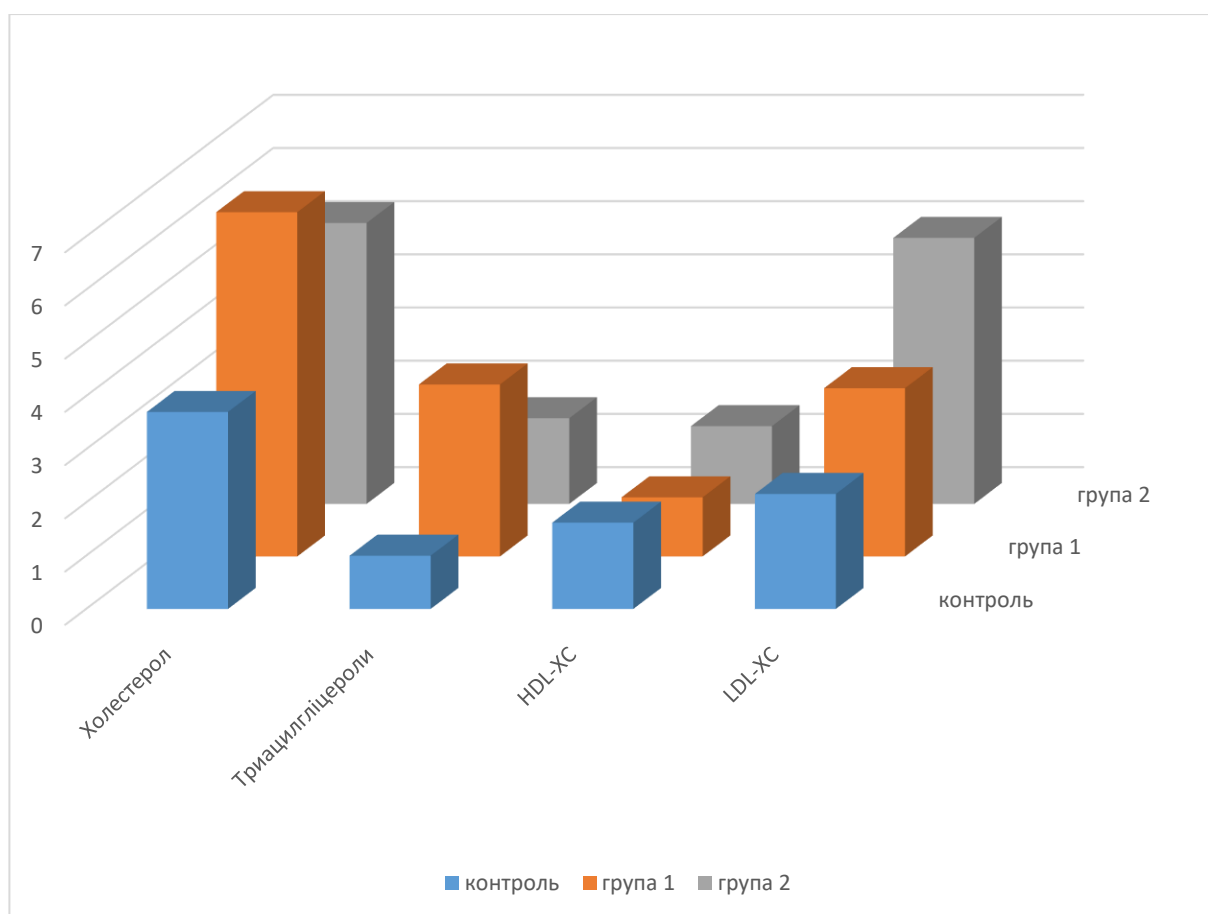


Рисунок 4.4 – Показники ліпідного обміну у хворих на діабетичну ретинопатію із інсуліновою залежністю та без залежності від інсуліну ($M \pm m$)

На основі одержаних нами результатів дослідження, що подані у цьому розділі були зроблені проміжні висновки:

1. Виявлено, що для імунного статусу інсулінонезалежних хворих із діабетичною ретинопатією характерні реакції гіперчутливості IV типу. активація Т- та В-ланок імунітету та НК-клітин.
2. У хворих на діабетичну ретинопатію із метаболічним синдромом спостерігається значне зростання рівнів досліджуваних прозапальних інтерлейкінів ІЛ 1 β , 8 та імуноглобулінів А, М. Зниження співвідношення гострофазного маркера та прозапального чинника свідчить про переважання хронічного запального процесу в даній групі хворих на ДР.
3. Для хворих на ДР без інсулінової залежності характерним є зростання рівнів лептину (вірогідно у жінок цієї групи), глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, знижений вміст С-пептиду та переважання хронічного запального процесу.
4. У інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію більш виражене підвищення рівня триацилгліцеролів у порівнянні із інсулінонезалежними хворими, що вказує на дисліпідемію.
5. При аналізі кореляційних зв'язків досліджуваних показників пацієнтів групи 2 виявлено багаточислені зв'язки: 22 вірогідних сильних позитивних і 17 вірогідних сильних негативних кореляційних зв'язків.

Результати проведених нами досліджень, що висвітлені у четвертому розділі дисертації, відображені у публікаціях [4, 5, 112, 113, 114].

РОЗДІЛ 5.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Світова статистика останніх років свідчить про стрімкий ріст захворюваності на цукровий діабет серед населення. Ускладнення цукрового діабету з боку органу зору, займає одне з провідних місць серед відомих причин зниження зору та сліпоти, а число випадків втрати зору зберігає стійку тенденцію до постійного зростання. Найбільш значною та розповсюдженою причиною зниження зору при цукровому діабеті є патологія сітківки (діабетична ретинопатія) [77].

Патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії пов'язані з токсичним впливом гіперглікемії на розвиток окислювального стресу з наступною активацією стрес-чутливих систем [46].

Компенсація вуглеводного обміну та артеріальна гіпертензія мають ключовий вплив на розвиток діабетичної ретинопатії (ДР). Серед дорослого населення віком від 20 до 75 років ДР є найбільш розповсюдженою причиною виникнення сліпоти. Глаукома, катаракта та інші офтальмологічні захворювання також зустрічаються раніше та частіше серед хворих на цукровий діабет. Серед інших причин, пов'язаних з розвитком ДР є хронічна гіперглікемія, наявність нефропатії та артеріальної гіпертензії. Спочатку для неї є характерна поява мікроаневризм капілярів сітківки, потім – макулярний набряк та неоваскуляризація. Ранні скарги пацієнтів, симптоми або ознаки відсутні, але в кінці кінців розвиваються вогнищеві порушення, відшарування скловидного тіла та сітківки і часткова або повна втрата зору [58, 80].

При обстеженні 130 пацієнтів з діабетичною ретинопатією на тлі метаболічного синдрому виявили комплексні зміни показників гемограми та імунного статусу.

Абсолютна кількість лейкоцитів у групі інсулінонезалежних хворих на ДР була на межі верхньої границі фізіологічної норми ($8,7 \pm 0,2$ Г/л). У даної групи хворих спостерігалось статистично вірогідне зростання вмісту еозинофілів від

показника норми та від рівня у групі інсулінозалежних хворих на ДР ($5,5 \pm 0,2$ % проти $3,2 \pm 0,2$ % та $2,7 \pm 0,1$ % відповідно).

Відносний вміст базофілів, паличкоядерних-, сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів і моноцитів у інсулінонезалежних хворих був у межах фізіологічної норми.

Щоб оцінити загальну реактивність та стан адаптаційного імунітету у хворих на ДР ми вираховували інтегральні індекси, а саме індекс співвідношення лімфоцитів та нейтрофілів (ІСЛН), індекс адаптаційних реакцій (ІАР) та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ).

ІСЛН у інсулінонезалежних хворих на ДР перевищував в 1,4 раза показник норми та був нижчим в 1,5 раза за рівень у інсулінозалежних хворих на ДР ($p < 0,05$). Таке співвідношення відображає покращення функціонування неспецифічної та специфічної ланки імунного захисту організму при компенсованому цукровому діабеті.

Індекс адаптаційних реакцій у інсулінонезалежних хворих на ДР статистично вірогідно не відрізнявся від рівня у групі контролю та був у 1,6 раза нижчим від рівня у інсулінозалежних хворих на ДР ($p < 0,05$), що свідчить про активацію специфічної ланки імунітету при декомпенсованому цукровому діабеті.

ІЛГ в групі інсулінонезалежних хворих на ДР знаходився практично у межах нормальних величин, та був у 1,6 раза нижчим за рівень у групі інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$), що свідчить про активацію неспецифічної ланки імунітету у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет.

В результаті наших досліджень, ми виявили вірогідні зміни показників клітинного імунітету у групах обстежених осіб.

В обстежених групах крові абсолютна кількість лімфоцитів статистично вірогідно не відрізнялась від рівня у групі контролю.

У групі інсулінозалежних хворих на ДР спостерігалась активація Т-лімфоцитів ($CD3^+$) (в 1,3 раза вище ніж у групі контролю). Субпопуляція Т-хелперів ($CD4^+$) у даної групи хворих була в 1, 2 раза нижчою за показник норми,

а абсолютна кількість Т-супресорів (CD 8⁺) зросла вдвічі порівняно із групою контролю. Вміст активованих Т-лімфоцитів (CD 25⁺) був у 2,8 раза вищим за норму.

Рівень В-лімфоцитів (CD 19⁺) у групі інсулінозалежних хворих на ДР був вищим за норму в 1,8 раза. Субпопуляція активованих В-лімфоцитів (CD 23⁺) зростала в 4 рази в порівнянні із вмістом у групі контролю. Рівень NK-клітин (CD 56⁺) у даній групі обстежених був в 4,6 раза вищим показника норми.

У групі інсулінонезалежних хворих на ДР вміст абсолютної кількості Т-лімфоцитів був в межах показника норми. Рівень Т-хелперів у даної групи хворих був нижчим норми в 1,2 раза та в 1,1 раза нижчим за рівень у групі інсулінозалежних хворих на ДР. Вміст Т-супресорів у хворих з групи 2 був в 1,5 раза вищим за норму та в 1,3 раза нижчим за рівень у групі інсулінонезалежних хворих на ДР. Рівень активованих Т-лімфоцитів у групі інсулінонезалежних хворих на ДР як і групі інсулінозалежних хворих на ДР перевищував показник контролю в 2,8 раза.

Абсолютна кількість В-лімфоцитів у групі інсулінонезалежних хворих на ДР була в 1,5 раза вища за рівень у групі контролю та в 1,2 раза нижчою за рівень у групі інсулінозалежних хворих на ДР. Вміст активованих В-лімфоцитів у групі інсулінонезалежних хворих на ДР був у 2,8 раза вищим від рівня норми та в 1,5 раза нижчим від рівня у групі інсулінозалежних хворих на ДР.

Рівень NK-клітин у хворих з групи інсулінонезалежних хворих на ДР втричі перевищував показник норми та в 1,5 раза був нижчим від рівня у групі хворих на декомпенсований діабет.

Як видно з вище описаного, у хворих на діабетичну ретинопатію як із інсуліновою залежністю так і без інсулінової залежності, спостерігається активація Т- та В- клітинного імунітету. Зміни рівнів субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ДР із інсуліновою залежністю є більш вираженими ніж у групі хворих на ДР без залежності до інсуліну. Зростали в обидвох групах рівні Т-лімфоцитів, Т-супресорів, активованих Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, активованих В-лімфоцитів та NK-клітин. Меншою ніж у групі контролю була

тільки субпопуляція Т-хелперів. Імунорегуляторний індекс у групі хворих на ДР із інсуліновою залежністю становить 1,2, а у хворих на ДР з компенсованим цукровим діабетом становив 1,4.

Значна гетерогенність цукрового діабету обумовлює суперечливі дані щодо оцінки імунного статусу осіб, що хворіють на діабетичну ретинопатію та можливо, неоднаково ефективно сприймають імуномодулюючу терапію. Виникнення та тяжкість судинних ускладнень цукрового діабету, як і самого захворювання, багато в чому визначається імунними змінами та й інсулін має властивості імуномодулятора [61, 97].

Важливу інформацію отримали при аналізі співвідношень популяцій та субпопуляцій лімфоцитів.

Коефіцієнт співвідношення $CD3^+/CD19^+$ у хворих на ДР із інсуліновою залежністю так і без неї був нижчим в 1,3 раза за рівень у групі контролю ($p < 0,05$), що свідчить про активацію гуморальної ланки імунітету при діабетичній ретинопатії.

Співвідношення $CD3^+ / CD56^+$ вірогідно знижене у пацієнтів групи 1 і 2 порівняно з контролем відповідно в 3,39 та в 2,64 раза ($p < 0,05$). Даний індекс є нижчим у групі 1 в 1,29 раза порівняно з індексом у групі 2 ($p < 0,05$). Такі зміни вказують на значну активацію неспецифічної кілерної ланки імунітету, особливо виражену в групі інсулінозалежних хворих.

Імунорегуляторний індекс $CD4^+/CD8^+$ вірогідно знижений у пацієнтів групи 1 і 2 порівняно з контролем відповідно в 1,43 та в 1,22 раза ($p < 0,05$). Даний індекс є нижчим у групі 1 в 1,17 раза порівняно з індексом у групі 2 ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на активацію супресорної та більш виражене пригнічення хелперної ланки імунітету у хворих на ДР, особливо в групі інсулінозалежних хворих.

Співвідношення $CD3^+/CD25^+$ вірогідно знижене у пацієнтів групи 1 і 2 порівняно з контролем: в двічі у групі 1 та у 2,3 раза у групі 2 ($p < 0,05$), а також відсутність статистично вірогідної відмінності між групами ($p > 0,05$). Даний

індекс показує ступінь активації Т-клітинної ланки імунітету. Таким чином, у хворих на ДР виявлено виражену активацію Т-клітинної ланки імунітету.

Індекс співвідношення Т-хелперів та активованих Т-лімфоцитів ($CD4^{+}/CD25^{+}$) знижений втричі в групах 1 і 2 ($p < 0,05$). Зміни даного індексу вказують не тільки на активацію Т-клітинної ланки імунітету, а й пригнічення Т-хелперного потенціалу.

Індекс співвідношення Т-хелперів до НК-клітин ($CD4^{+}/CD56^{+}$) в групах пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем: в групі 1 – в 5,3 раза, в групі 2 – в 3,9 раза ($p < 0,05$). В групі 1 даний індекс в 1,4 раза є нижчим, ніж в групі 2 ($p < 0,05$). Виявлені зміни свідчать про значну активацію неспецифічної кілерної ланки імунітету та пригнічення специфічної, що забезпечується Т-хелперами, особливо в групі інсулінозалежних пацієнтів.

Індекс співвідношення Т-ефекторів та активованих Т-лімфоцитів ($CD8^{+}/CD25^{+}$) в групах пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем: в групі 1 – в 2,27 раза, в групі 2 – в 2,79 раза ($p < 0,05$). В групі 1 даний індекс в 1,23 раза перевищує показник в групі 2 ($p < 0,05$). Даний індекс вказує на активацію Т-клітинної ланки імунітету.

Індекс співвідношення Т-ефекторів до НК-клітин ($CD8^{+}/CD56^{+}$) в групах пацієнтів вірогідно знижений порівняно з контролем: в групі 1 – в 3,71 раза, в групі 2 – в 3,19 раза ($p < 0,05$), а також відсутня статистично вірогідна відмінність між групами ($p > 0,05$). Даний індекс свідчить про переважаючу активацію кілерної ланки неспецифічного імунітету.

Індекс активації гуморального імунітету (співвідношення $CD19^{+}/CD23^{+}$) вірогідно знижений в групах пацієнтів з ДР в порівнянні з контролем. В групі 1 – індекс знижений в 2,28 раза, в групі 2 – в 1,91 раза ($p < 0,05$). Між групами пацієнтів – в першій групі показник нижчий в 1,2 раза ніж у групі 2 ($p < 0,05$). Такі зміни індекса активації гуморального імунітету вказують на зростання популяції активованих В-лімфоцитів.

Індекс співвідношення специфічної гуморальної та неспецифічної кілерної ланок імунітету ($CD19^{+}/CD56^{+}$) в групах пацієнтів вірогідно знижений

порівняно з контролем: в групі 1 – в 2,60 раз, в групі 2 – в 2,10 раз ($p < 0,05$), в першій групі показник нижчий в 1,23 раз ніж у групі 2 ($p < 0,05$). Такі зміни індексу вказують на переважну активацію неспецифічної кілерної ланки, порівняно зі специфічною гуморальною ланкою імунітету.

Таким чином, для імунного статусу хворих на діабетичну ретинопатію є характерними більш виражені зміни клітинного імунітету у інсулінозалежних хворих - активація неспецифічної кілерної ланки імунітету, супресорного потенціалу та гуморального імунітету, ніж у інсулінонезалежних хворих. Отримані результати дозволяють проводити патогенетичну корекцію діабетичної ретинопатії з урахуванням імунного дисбалансу.

В результаті наших досліджень ми виявили статистично вірогідне зростання рівня Ig A у групі інсулінонезалежних хворих у 2,5 раз проти групи контролю та в 1,5 раз порівняно з групою інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). Вміст Ig M теж перевищує показник контролю в 2,3 раз та в групі інсулінозалежних хворих – в 1,7 раз ($p < 0,05$). Рівень Ig G теж статистично вірогідно зростав порівняно з показником групи контролю в 1,4 раз ($p < 0,05$), та не відрізнявся від показника в групі інсулінозалежних хворих ($p > 0,05$).

Вміст ЦІК в групі інсулінонезалежних хворих перевищував показники в контрольній групі в 1,4 раз та в 2 рази показники в групі інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$), що свідчить про більш високу ймовірність виникнення реакцій гіперчутливості III типу у групі інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію.

Також у групі інсулінонезалежних хворих виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки концентрації ЦІК та інших досліджуваних показників: із вмістом лейкоцитів – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,97$, $p < 0,05$), із відносним вмістом базофілів та популяції NK-клітин (CD 56⁺) – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = - 0,95$, $r = - 0,96$, $p < 0,05$). У групі інсулінозалежних хворих виявлено тільки 1 пару вірогідних сильних кореляційних зв'язків ЦІК з відносним вмістом В-лімфоцитів (CD 19⁺).

Багатофункціональним гострофазним білком, який бере участь у захисті організму від патогенів при аутоімунних та запальних процесах є С-реактивний протеїн (СРП). При аутоімунних процесах участь СРП реалізується через зв'язування з лігандами, що забезпечує руйнування аутоімунних детермінант із втратою антигенних властивостей. Через що, СРП здатний зв'язувати велику кількість лігандів – часточок патогенну та ушкоджених тканин, токсинів, попереджуючи їх поширення. Відповідно, система комплементу активується шляхом стимуляції процесів фагоцитозу та елімінуючи шкідливі продукти. СРП поглинається нейтрофілами, в яких підчас протеолізу в фагосомах продукуються імуноактивні пептиди, які мають здатність модулювати різні функції нейтрофілів та макрофагів. В науковій літературі є дані про локальний синтез СРП активованими макрофагами та ендотеліоцитами [137].

Для визначення активності системного запалення нами проведено дослідження рівня СРП (мг/л), який є маркером гострого запального процесу, а його зростання є фактором прогресування діабетичної ретинопатії.

Вивчаючи рівень С-реактивного протеїну у хворих на діабетичну ретинопатію, ми виявили його зростання в хворих із декомпенсованим цукровим діабетом (у 1,2 раза в порівнянні із контрольною групою). У групи інсулінонезалежних хворих рівень СРП був в межах норми.

Інсулін має властивість вибірково впливати на синтез білків у печінці, стимулює синтез альбуміну та знижує продукування СРП та фібриногену. Таким чином, в умовах інсулінорезистентності посилюється синтез білків гострої фази запалення. Хронічний запальний процес є частиною синдрому інсулінорезистентності [139, 204]. Багатьма науковими роботами [208] доведено лінійне зростання рівня СРП із збільшенням метаболічних порушень. Підвищення рівня СРП свідчить про системне запалення.

Можливість прояву проатерогенних властивостей СРП на тлі метаболічного синдрому у хворих на цукровий діабет 2 типу доведена в наукових роботах [203, 240], також існує припущення потенціуючої ролі СРП при несприятливих проявах метаболічних та гормональних атерогенних факторів [237].

Співвідношення Ig G / Ig A в контрольній групі перевищує показник групи інсулінозалежних хворих в 1,2 раза та показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,8 раза ($p < 0,05$). Показник в групі інсулінозалежних хворих перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,5 раза ($p < 0,05$). Такі показники свідчать про переважаючу активацію специфічної ланки гуморального імунітету та вказують на хронізацію процесу, в групі інсулінонезалежних пацієнтів виражена активація гуморального захисту на слизових.

Співвідношення Ig G / Ig M в контрольній групі та групі інсулінозалежних хворих перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,7 раза ($p < 0,05$), що може свідчити про переважну активацію ранніх гуморальних імунних механізмів.

Співвідношення Ig A / Ig M в групі інсулінозалежних хворих перевищує показник контролю і групи інсулінонезалежних хворих в 1,23 раза ($p < 0,05$), що свідчить про переважну активацію гуморальних імунних реакцій на слизових у інсулінозалежних хворих.

Співвідношення CRP / Ig A в групі контролю перевищує показники групи інсулінозалежних хворих в 1,38 раза та показники групи інсулінонезалежних хворих в 2,44 раза ($p < 0,05$), показники групи інсулінозалежних хворих перевищують показники групи інсулінонезалежних хворих в 1,77 раза ($p < 0,05$), що вказує на переважаючу активацію специфічного гуморального імунного захисту на слизових.

Співвідношення CRP / Ig M в групі контролю та групі інсулінозалежних хворих перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 2,3 раза ($p < 0,05$), що вказує на переважаючу активацію раннього специфічного гуморального імунного захисту.

Співвідношення CRP / Ig G в групі контролю та групі інсулінозалежних хворих перевищує показник групи інсулінонезалежних хворих в 1,4 раза ($p < 0,05$), що вказує на переважаючу активацію специфічного гуморального імунного захисту.

Отже, аналіз співвідношень показників свідчать про переважаючу активацію специфічної ланки гуморального імунітету та вказують на хронізацію процесу, в групі інсулінонезалежних пацієнтів виражена активація гуморального захисту на слизових, а також переважну активацію ранніх гуморальних імунних механізмів. Отримані дані свідчать про більш виражені зміни показників специфічного гуморального імунітету – імуноглобулінів у хворих на діабетичну ретинопатію, порівняно з показником системного запалення – СРП.

Цитокіновий дисбаланс є одним з факторів розвитку ДР [230]. На сьогодні загальноприйнято вважати, що в нормі цитокіни не виробляються або секретуються у незначних кількостях. Розвиток патологічного стану значно підсилює продукування цитокінів. Суттєві патологічні зміни саме в системі цитокінів при запальних захворюваннях очей інфекційної або аутоімунної етіології зумовлюють хронічний та рецидивуючий перебіг хвороби та недостатню ефективність терапії [255]. Особливостями цитокінемії при ЦД 2 типу є те, що у пацієнтів в міру розвитку захворювання наростає кількість клітинних структур із високим продукуванням цитокінів. Дослідження цитокінового профілю та порушення балансу цитокінів в процесі розвитку діабетичної ретинопатії, дозволить отримати додаткові критерії прогнозування перебігу та поглибить знання про патогенез даного захворювання [52].

Безумовно важливим є вивчення змін рівнів ІЛ 6, ІЛ 8, $\text{TNF}\alpha$ у біологічних рідинах хворих на ДР, які продукуються ендотеліоцитами, фібробластами, моноцитами/макрофагами та іншими клітинами у відповідь на дію патогенів. У багатьох дослідженнях автори відмічали підвищений рівень вище згаданих цитокінів у складному тілі пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією [88, 112, 141].

Було висунуте припущення, що підвищений вміст рівня ІЛ 8 у сироватці крові може мати діагностичну цінність та використовуватись для оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії [98]. Вивчаючи зміни вмісту ІЛ 6, високі концентрації якого виявляються під час запальних процесів різної етіології та при аутоімунних захворюваннях, були отримані дані про участь

цього цитокіна в патогенезі проліферативної ДР [150]. Однак, висновки авторів досліджень є не однозначними.

ІЛ 6 відноситься до ранніх цитокінів, що підкреслює його значну роль у швидкому реагуванні на агресію патогенів або пошкодження тканин і формуванні відповідних захисних реакцій [62].

У ряді досліджень було показано, що у внутрішньо очній рідині людини рівні фактору росту ендотелію судин та ІЛ 6 були суттєво вищі у пацієнтів з проліферативною ДР в порівнянні з пацієнтами без ДР [155]. Дослідження сітківки мишей із експериментальним діабетом показують вірогідну експресію тільки ІЛ 2 та $\text{TNF-}\alpha$, цитокінів, що продукуються Т-хелперами 1 типу [153].

У групі інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію рівень більшості досліджуваних цитокінів статистично вірогідно перевищував показники 1 групи та контролю ($p < 0,05$). Вміст ІЛ 1β в сироватці крові інсулінонезалежних хворих перевищував показники групи інсулінозалежних хворих та контрольної групи у 1,5 раза (відповідно: $2,28 \pm 0,05$ пг/мл, $1,52 \pm 0,05$ пг/мл, $1,59 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$). Інша тенденція спостерігалась щодо концентрації ІЛ 8: рівень ІЛ 8 в сироватці крові інсулінонезалежних пацієнтів перевищував показники контрольної групи в 5,6 раза (відповідно: $11,8 \pm 0,05$ пг/мл, $2,1 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$), але був нижчим від показників групи інсулінонезалежних пацієнтів в 1,4 раза ($16,6 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$).

Вміст ІЛ 18 та ІЛ 6 в сироватці крові пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом статистично вірогідно не відрізнявся від вмісту у сироватці крові пацієнтів з некомпенсованим ЦД та контрольної групи ($p > 0,05$).

Концентрація $\text{TNF-}\alpha$ в сироватці крові інсулінонезалежних хворих перевищує контрольні значення в 8 разів (відповідно: $4,0 \pm 0,1$ пг/мл, $0,5 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$), та не перевищує значення цього показника у інсулінозалежних пацієнтів ($3,8 \pm 0,1$ пг/мл, $p > 0,05$).

В результаті проведених нами досліджень встановлено наявність дисбалансу прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ДР. Рівень ІЛ 6 у хворих обох обстежених груп був в межах фізіологічної норми, що збігається

із літературними даними, які відмічають зростання концентрації цього цитокіну лише на ранніх стадіях прогресування діабетичної ретинопатії. Концентрація TNF- α в крові хворих на ДР із двох обстежених груп зростала відносно показника контролю однаково. І тільки вміст IL 8 у хворих на ДР виражено зростав в порівнянні як з показником у групі контролю так і між групами обстежених. Як відзначалось в роботах інших науковців зміна рівня IL 8 [179] може бути діагностичним маркером прогресування ДР. В результаті наших досліджень ми відмітили значне зростання цього цитокіну у групі хворих на ДР із декомпенсованим ЦД. В групі хворих на ДР із компенсованою формою перебігу ЦД рівень IL 8 був нижчим в 1,4 раза ніж у першій групі хворих.

Отже, ми виявили, що у сироватці крові хворих на діабетичну ретинопатію як із компенсованим так і з декомпенсованим цукровим діабетом спостерігається посилений вміст TNF- α та IL 8. Визначення рівня IL 8 у крові хворих на ДР може бути діагностичним маркером декомпенсації цукрового діабету.

Синтез СРП запускається та контролюється рядом відповідних медіаторів, з тому числі інтерлейкінами. Активовані інтерлейкіни посилюючи синтез глюкокортикоїдів, зумовлюють лейкоцитоз, мають пірогенні властивості, активують каскад комплементу та коагуляції [177]. СРП має регуляторні елементи, що взаємодіють з цитокінами. Основною біологічною функцією СРП, як і будь-якого гостро фазного білка є стимулювання імунних реакцій.

При виникненні запального процесу або іншого пошкоджуючого фактору СРП синтезується гепатоцитами під впливом цитокінів, таких як IL-1 та IL-6, що мають прозапальні властивості.

При розрахунку коефіцієнту співвідношення СРП/IL-1 β ми виявили його зростання в 1,3 раза ($2,4 \pm 0,04$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно) ($p < 0,05$) у групі інсулінозалежних хворих відносно рівня у групі контролю, за рахунок активації гострофазного пептиду, за рахунок зростання активності прозапального фактору У групі інсулінонезалежних хворих спостерігалось зниження співвідношення СРП/IL-1 β : відносно показника норми в 1,4 раза ($1,3 \pm 0,05$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно) ($p < 0,05$) та в 1,8 раза відносно рівня у групі хворих з

декомпенсованим цукровим діабетом ($1,3 \pm 0,05$ та $2,4 \pm 0,04$ відповідно) ($p < 0,05$).

Зростання співвідношення гострофазного маркера та прозапального чинника свідчить про переважання гострого запального процесу у групі хворих з декомпенсованим цукровим діабетом. Зниження коефіцієнту співвідношення СРП/ІЛ-1 β у групі інсулінонезалежних обстежених свідчить про перевагу прозапальних процесів (мобілізація та активація клітин, що беруть участь у запальному процесі).

В результаті проведеного дослідження ми виявили, що у хворих на діабетичну ретинопатію із декомпенсованим цукровим діабетом спостерігається активація гострофазного маркера (С-реактивного пептиду) та нормалізація вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-18). У хворих на діабетичну ретинопатію із компенсованим цукровим діабетом, спостерігалось зростання рівня ІЛ-1 β , ІЛ-18 та нормалізація рівня С-реактивного пептиду.

При розрахунку індекса співвідношення ІЛ 1 β / ІЛ 18 виявлено підвищення в групі інсулінонезалежних хворих в 1,28 раза порівняно з контролем та в 1,35 раза порівняно з групою інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). Показник групи інсулінозалежних хворих вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$).

Недавно, отримані дані, що свідчать про те, що гіперглікемія індукує продукцію ІЛ 1 β β -клітинами, що призводить до їх апоптозу [209].

Щодо співвідношення ІЛ 1 β / ІЛ 6 – виявлена така ж тенденція, як і у співвідношенні ІЛ 1 β / ІЛ 18: підвищене в групі інсулінонезалежних хворих в 1,56 раза порівняно з контролем та в 1,49 раза порівняно з групою хворих на декомпенсований діабет ($p < 0,05$). Показник групи інсулінозалежних хворих вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$).

Співвідношення ІЛ 1 β / ІЛ 8 знижене в групі інсулінозалежних хворих в 8,4 раза порівняно з контролем, в 4 рази знижене в групі інсулінонезалежних хворих порівняно з контролем та в 2 рази перевищує показники групи інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). Такі дані свідчать про активацію процесів неоангіогенезу при ДР, які спровоковані ІЛ 8.

В серії проведених досліджень, було показано, що ІЛ 8, підвищений вміст якого визначали у скловидному тілі хворих на проліферативну ДР поряд з іншими цитокінами, які формують цитокінову сітку, здатний впливати на патогенез захворювання і зокрема на неоангіогенез [166, 182, 208]. ІЛ-8 має різноспрямовану дію на активацію та функціональну здатність різних Т-клітинних субпопуляцій. З одного боку ІЛ-8 перешкоджає розвитку надлишкових Т-клітинних реакцій на периферії, з іншого боку – він сприяє розвитку адаптативних Т-клітинних процесів, що формують імунну пам'ять [128].

Співвідношення ІЛ 1 β / TNF- α в контролі перевищує даний індекс в групі 1 в 7,95 раза та в групі 2 – в 5,58 раза, даний індекс в групі 2 перевищує його рівень в 1,43 раза порівняно з групою 1 ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать, що інтраокулярне запалення, ймовірно, бере участь в патогенезі проліферативної ДР, але не виражене при непроліферативній стадії, а системне зростання прозапальної активності у хворих на ЦД пов'язане із зростанням концентрації TNF- α в сироватці крові. TNF- α є одними з первинних медіаторів у патогенезі різних патологічних процесів - ушкодження, запалення, в захисних реакціях організму й тканинного гомеостазу. Біологічні ефекти TNF- α можуть бути як захисними так і ушкоджуючими залежно від взаємодії з іншими цитокінами та клітинного оточення [191].

Однак в наукових працях, не дивлячись на різноспрямовані зміни прозапальних-, протизапальних- та регуляторних цитокінів вказується, що тільки TNF- α може брати участь у механізмах розвитку та прогресуванні проліферативної ДР (ПДР) та слугувати терапевтичною мішенню при лікуванні захворювання. Взаємозв'язок концентрації TNF- α та ІЛ 1 β у сироватці крові можуть корелювати із ступенем важкості перебігу ПДР [211]. В подальших дослідженнях було показано, що підвищення вмісту TNF- α та ІЛ 1 β визначалось не тільки у крові але й і в скловидному тілі, що дає змогу вченим припустити важливу роль цих цитокінів у механізмах розвитку ПДР, а саме вплив на аномальну клітинну проліферацію та неоваскуляризацію [150, 226]. В

дослідженнях останніх років було встановлено, що $\text{TNF-}\alpha$ і $\text{IL } 1\beta$ здатні сповільнити міграцію ендотелію сітківки та морфогенез капілярів, а також можуть відігравати важливу роль у порушенні цілісності гемато-ретинального бар'єру, виникненні ретинального лейкостазу та активації процесів апоптозу при ДР. При чому гіперглікемія є тригером, а ендотелій сітківки – джерелом гіперекспресії прозапальних цитокінів [255].

При розрахунку коефіцієнту співвідношення $\text{CRP/IL-}1\beta$ ми виявили його зростання в 1,3 раза ($2,4 \pm 0,04$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно) ($p < 0,05$) у першій групі хворих відносно рівня у групі контролю, за рахунок активації гострофазного пептиду, за рахунок зростання активності прозапального фактору. У другій групі хворих спостерігалось зниження співвідношення $\text{CRP/IL-}1\beta$: відносно показника норми в 1,4 раза ($1,3 \pm 0,05$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно) ($p < 0,05$) та в 1,8 раза відносно рівня у першій групі хворих ($1,3 \pm 0,05$ та $2,4 \pm 0,04$ відповідно) ($p < 0,05$).

Зростання співвідношення гострофазного маркера та прозапального чинника свідчить про переважання гострого запального процесу у першій групі хворих. Зниження коефіцієнту співвідношення $\text{CRP/IL-}1\beta$ у другій групі обстежених свідчить про перевагу прозапальних процесів (мобілізація та активація клітин, що беруть участь у запальному процесі).

Співвідношення $\text{IL } 18 / \text{IL } 6$ статистично вірогідно не відрізняється в групах обстежених та контролі ($p > 0,05$).

Співвідношення $\text{IL } 18 / \text{IL } 8$ в групі 1 було нижче контролю в 8,5 раз та в групі 2 нижче контролю в 5,7 раза, показник групи 2 перевищував показник групи 1 в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Зростання рівня $\text{IL } 8$ було найбільш виражене у хворих на ДР із декомпенсованим цукровим діабетом. Такі результати підтверджуються науковими роботами [11], що відмічають продукцію $\text{IL } 8$ активованими CD4^+ Т-клітинами. Ці результати прямо вказують на залученість $\text{IL } 8$ в аутокринну регуляцію функціональної активності Т-лімфоцитів. Очевидно, що значущість такої регуляції може зростати на периферії, поза лімфоїдних органів, в умовах дефіциту допоміжних та імунорегуляторних клітин.

Співвідношення TNF- α / IL 18 в групі 1 перевищувало контрольні значення в 7,54 раза та в групі 2 – в 7,12 раза вище контролю ($p < 0,05$). Між собою в обох групах показник вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Співвідношення CRP / IL 18 в групі 1 перевищувало показник контролю в 1,23 раза та групи 2 – в 1,36 раза ($p < 0,05$). Показник групи 2 вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$).

Співвідношення IL 8 / IL 6 в групі 1 перевищувало контрольне значення в 8,7 раза та показник групи 2 в 1,4 раза, а в групі 2 – в 6 раз перевищувало контроль ($p < 0,05$).

Співвідношення IL 6 / TNF- α в контрольній групі перевищувало показник групи 1 в 8,3 раза, а показник групи 2 – в 8,7 раза ($p < 0,05$). Між собою в обох групах показник статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

У ряді досліджень було показано, що у внутрішньоочній рідині людини рівні фактору росту ендотелію судин та IL 6 були суттєво вищі у пацієнтів з проліферативною ДР в порівнянні з пацієнтами без ДР [202, 249]. Дослідження сітківки мишей із експериментальним діабетом показують вірогідну експресію тільки IL 2 та TNF- α , цитокінів, що продукуються Т-хелперами 1 типу [205].

Співвідношення CRP / IL 6 в групі 1 перевищує контроль в 1,37 раза та показник групи 2 в 1,23 раза ($p < 0,05$), показник в групі 2 статистично вірогідно не відрізняється від контрольної групи ($p > 0,05$).

Співвідношення IL 8 / TNF- α в групі 1 та контрольній групі перевищує показник групи 2 в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Співвідношення IL 8 / CRP в групі 1 перевищує контроль в 6,4 раза та показник групи 2 в 5,6 раза ($p < 0,05$). Між собою в обох групах показник статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Співвідношення CRP / TNF- α в контрольній групі перевищувало показник групи 1 в 6,1 раза, а показник групи 2 – в 7,8 раза ($p < 0,05$). Показник в групі 1 перевищує показник групи 2 в 1,28 раза ($p < 0,05$).

При виникненні запального процесу або іншого пошкоджуючого фактору СРП синтезується гепатоцитами під впливом цитокінів, таких як ІЛ-1 та ІЛ-6, що мають прозапальні властивості.

Науковцями встановлено, що активація комплементу та стимулювання експресії молекул адгезії на поверхні ендотелію, зв'язування та модифікація ліпопротеїдів, що відбувається за участі СРП є свідченням розвитку початкової стадії пошкодження судинної стінки та ендотеліальної дисфункції. СРП виконує відразу кілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодельовуючу [258]. Невелика кількість СРБ, що постійно циркулює в крові, не розглядається в якості специфічного маркера запального процесу, оскільки інтерлейкінам, крім індукції синтезу білків гострої фази, властиві функції, не пов'язані з гострим запаленням [102].

Отже, аналіз співвідношень показників свідчать про переважаючу активацію специфічної ланки гуморального імунітету та вказують на хронізацію процесу, в групі інсулінонезалежних пацієнтів виражена активація гуморального захисту на слизових, а також переважну активацію ранніх гуморальних імунних механізмів. Отримані дані свідчать про більш виражені зміни показників специфічного гуморального імунітету – імуноглобулінів у хворих на діабетичну ретинопатію, порівняно з показником системного запалення – СРП.

У групі 2 виявлено 6 пар вірогідних сильних кореляційних зв'язків вмісту інтерлейкінів з рядом інших показників: вміст ІЛ 1 β з відносним та абсолютним вмістом лімфоцитів, індексом атерогенності – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,97$, $r = 0,90$, $p < 0,05$) та з відносним рівнем моноцитів – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,90$, $p < 0,05$); вміст ІЛ 18 з відносним рівнем паличкоядерних нейтрофілів – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,95$, $p < 0,05$) та з рівнем ХС-LDL – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,95$, $p < 0,05$); вміст ІЛ 6 з концентрацією в сироватці крові Ig G – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,93$, $p < 0,05$). У групі 1 теж було виявлено 6 пар кореляційних зв'язків вмісту інтерлейкінів з рядом інших показників, хоча ці пари відрізняються в обох

групах. Також в групі 2 виявлено вірогідний позитивний сильний кореляційний зв'язок між вмістом СРП та рівнем HbA1c ($r = 0,94$, $p < 0,05$). У групі 1 не виявлено вірогідних сильних кореляційних зв'язків вмісту СРП з іншими показниками.

За даними літератури, вміст лептину й інших ліпоцитокінів відображає ступінь вираження метаболічного синдрому, ожиріння, запалення та ангиогенез, які призводять до розвитку ретинопатії [21, 23]. У хворих на діабетичну ретинопатію спостерігають гіперлептинемію, яка є несприятливим фактором у формуванні судинних та проліферативних захворювань сітківки [14, 20].

Стимулюючий вплив естрогенів на метаболізм жирової тканини, зокрема, проявлявся вищим рівнем лептину в жінок, ніж у чоловіків [25, 117]. Співвідношення вмісту лептину в жінок та чоловіків у контрольній групі становило 1,97 – “гендерний” показник лептину. Виявлено перевищення контрольного рівня лептину в обох групах, особливо в групі інсулінозалежних пацієнтів. Більш виражений дисбаланс показників вуглеводного обміну спостерігали в групі інсулінозалежних пацієнтів. При діабетичній ретинопатії в інсулінозалежних пацієнтів виявлено гіперлептинемію, незалежну від гендерної належності. Дискордантні зміни вуглеводного обміну в таких хворих пов'язані зі зниженням резервів підшлункової залози. При діабетичній ретинопатії у пацієнтів без інсулінової залежності виявлено гіперлептинемію в жінок та нормальні показники лептину в чоловіків – різко виражена гендерна диференціація. Порушення вуглеводного обміну пов'язані з деяким виснаженням інсуліносекреторної здатності β -клітин підшлункової залози.

Рівень лептину в групі інсулінозалежних пацієнтів перевищував показники контролю: в жінок та чоловіків – утричі ($p < 0,05$). “Гендерний” показник лептину в цій групі становив 1,89 та вірогідно не відрізнявся від контрольного показника ($p > 0,05$).

У жінок-пацієнок групи інсулінонезалежних пацієнтів рівень лептину перевищував контрольні показники на 35 % ($p < 0,05$) та був нижчим від показників жінок групи інсулінозалежних пацієнтів вдвічі ($p < 0,05$). У чоловіків

групи інсулінонезалежних пацієнтів вміст лептину не відрізнявся від контрольних показників ($p > 0,05$) і був учетверо меншим від показників лептину в чоловіків групи інсулінозалежних хворих. “Гендерний” показник лептину в групі інсулінонезалежних хворих становив 3,8, що вірогідно перевищувало показник контролю в 1,9 раза ($p < 0,05$), а показник групи пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом – вдвічі ($p < 0,05$).

Вміст глюкози у крові хворих на діабетичну ретинопатію з інсуліновою залежністю зріс відносно норми у 2,6 раза ($10,1 \pm 0,1$) ммоль/л проти ($3,80 \pm 0,10$) ммоль/л, $p < 0,05$). Рівень HbA1c у цій групі перевищував рівень у контролі у 2,4 раза ($9,87 \pm 0,20$ %) проти ($4,10 \pm 0,20$ %), $p < 0,05$).

Вміст глюкози у пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом перевищував контрольні показники в 1,8 раза ($6,90 \pm 0,45$) ммоль/л проти ($3,80 \pm 0,10$) ммоль/л, $p < 0,05$), але вірогідно був меншим від показників групи інсулінозалежних хворих на 32 % ($p < 0,05$). Концентрація HbA1c у групі інсулінонезалежних хворих перевищувала контрольні показники в 1,7 раза ($7,00 \pm 0,50$ %), проти ($4,10 \pm 0,20$ %), $p < 0,05$), але була нижчою, ніж у групі інсулінозалежних хворих, на 29 % ($p < 0,05$).

Рівень С-пептиду свідчить про функціональний стан інкреторного апарату підшлункової залози, що особливо має значення при інсулінотерапії. В обстежених осіб обох груп виявлено зменшення вмісту С-пептиду: в 5,5 раза (група інсулінозалежних хворих) та в 3,0 рази (група інсулінонезалежних хворих) порівняно з контролем ($p < 0,05$). Спостерігали також зниження рівня С-пептиду в групі інсулінозалежних хворих в 1,8 раза порівняно з групою інсулінонезалежних хворих ($p < 0,05$). Зменшення вмісту С-пептиду в сироватці крові є маркером виснаження інсуліносекреторної здатності β -клітин підшлункової залози. Відповідно до отриманих результатів, можна сказати, що у пацієнтів з групи 1 знижуються резерви підшлункової залози.

Отже, при діабетичній ретинопатії в інсулінозалежних пацієнтів виявлено гіперлептинемію, незалежну від гендерної належності. Дискордантні зміни вуглеводного обміну в таких хворих пов'язані зі зниженням резервів

підшлункової залози. При діабетичній ретинопатії у пацієнтів без інсулінової залежності виявлено гіперлептинемію в жінок та нормальні показники лептину у чоловіків – різко виражена гендерна диференціація. Порушення вуглеводного обміну пов'язані з деяким виснаженням інсуліносекреторної здатності β -клітин підшлункової залози.

Отже, для хворих на ДР із інсуліновою залежністю характерне зростання рівнів глюкози крові, HbA1c, низький вміст С-пептиду пептиду та наявність гострого запального процесу.

При вивченні показників вуглеводного обміну у інсулінонезалежних хворих на ДР (група 2) виявлено вірогідні сильні кореляції: рівень глюкози з вмістом триацилгліцеролів – позитивний сильний кореляційний зв'язок (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,97$, $p < 0,05$); вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) позитивно корелює з рівнем СРП ($r = 0,87$, $p < 0,05$); рівень С-пептиду з відносним рівнем паличкоядерних нейтрофілів – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,90$, $p < 0,05$).

Однією з головних причин розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на діабет 2 типу є глибокі зрушення метаболізму. Рівні загального холестеролу та триацилгліцеролів у крові є найбільш важливими показниками стану ліпідного обміну.

Встановлено, у хворих на ДР спостерігається дисбаланс показників ліпідного обміну.

Рівень холестеролу у пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом перевищував контрольні значення на 43 %, але був нижчим від показника у групі інсулінозалежних хворих в 1,23 раза ($p < 0,05$).

Щодо триацилгліцеролів, то їх вміст у крові пацієнтів групи інсулінонезалежних хворих перевищував контрольні значення в 1,6 раза, та був нижчим від показників групи інсулінозалежних хворих вдвічі ($p < 0,05$).

Вміст HDL-холестеролу у крові інсулінонезалежних хворих на ДР, які увійшли в групу 2 вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$), але перевищував показники в групі інсулінозалежних хворих в 1,32 раза ($p < 0,05$).

Показники LDL-холестеролу у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялись між собою, але перевищували контрольні показники в 1,47 раза ($p < 0,05$).

Така ж тенденція виявлялась і щодо коефіцієнта атерогенності: показники у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялись між собою ($p > 0,05$), але перевищували контрольні показники в 3,26 раза ($p < 0,05$).

У інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію більш виражені порушення ліпідного обміну, ніж у інсулінонезалежних пацієнтів: вірогідно підвищені рівні загального холестеролу та триацилгліцеролу ($p < 0,05$). Хоча в обох групах вірогідно не відрізняються рівні ХС-LDL та коефіцієнти атерогенності ($p > 0,05$).

Виявлено вірогідні сильні кореляційні зв'язки концентрації показників ліпідного обміну з іншими досліджуваними показниками у пацієнтів групи 2: концентрації триацилгліцеролів з рівнем глюкози, ЦІК, лейкоцитів – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,98$, $r = 0,90$, $p < 0,05$) та з відносним рівнем базофілів і популяції NK-клітин (CD 56⁺) – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = - 0,90$, $r = - 0,94$, $p < 0,05$); вміст холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (HDL-ХС) з відносним вмістом еозинофілів та відносним вмістом популяції активованих Т-лімфоцитів (CD 25⁺) – позитивні сильні кореляційні зв'язки ($r = 0,90$, $r = 0,87$, $p < 0,05$); вміст холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (LDL-ХС) з відносним вмістом Т-лімфоцитів-хелперів (CD 4⁺) – позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,90$, $p < 0,05$) та з відносним вмістом паличкоядерних нейтрофілів та з рівнем ІЛ 18 – негативні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = - 0,90$, $r = - 0,94$, $p < 0,05$); індексу атерогенності з відносним та абсолютним рівнем лімфоцитів, вмістом Іг М, концентрацією ІЛ 1 – позитивні сильні кореляційні зв'язки (відповідно: $r = 0,92$, $r = 0,97$, $r = 0,98$, $r = 0,90$, $p < 0,05$) та з відносним вмістом моноцитів – негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = - 0,95$, $p < 0,05$).

Метаболічний синдром став всесвітньою небезпекою для здоров'я сучасної людини, представляючи групу метаболічних аномалій і фактор ризику

серцево-судинних захворювань. Захворювання очей, такі як діабетична ретинопатія, оклюзія центральної артерії сітківки, катаракта, вікова дегенерація жовтої плями, глаукома та синдром сухого ока, були пов'язані з багатьма компонентами метаболічного синдрому. Однак їхній зв'язок з метаболічним синдромом є недостатньо досліджений [19, 29, 36, 42, 50, 52, 53, 71, 79, 88, 105, 109, 120, 123, 127, 134, 137, 138, 140, 141, 149, 151, 279, 283].

Отримані результати підвищують обізнаність про пов'язані фізіопатологічні процеси, які виникають при метаболічному синдромі та призводять до цих захворювань. Необхідно продовжувати дослідження у цій галузі, щоб розкривати патологічні процеси, які дозволять покращити діагностику та прогнозування перебігу ускладнень у пацієнтів з метаболічним синдромом як осіб, що мають підвищений ризик розвитку вікових захворювань очей і втрати зору.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у поглибленні розуміння патогенезу діабетичної ретинопатії, поєднаної з метаболічним синдромом та виявлення патогенетичної ролі клітинного та гуморального імунітету.

1. Виявлені вірогідні зміни імунного статусу у хворих на ДР на тлі метаболічного синдрому залежно від компенсації цукрового діабету. У групі інсулінозалежних хворих спостерігалась активація Т-ЛЦ ($CD3^+$) (в 1,3 раза вище ніж у групі контролю та у групі інсулінонезалежних хворих, $p < 0,05$). Вміст субпопуляції Т-хелперів ($CD 4^+$) в обох групах пацієнтів був нижчим за норму в 1,2 раза ($p < 0,05$). У групі інсулінозалежних хворих абсолютна кількість Т-супресорів ($CD 8^+$) зросла вдвічі вища ніж у групі контролю ($p < 0,05$), а у хворих з компенсованим діабетом був в 1,5 раза вищим за норму та в 1,3 раза нижчим за рівень у групі інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). Рівень активованих Т-лімфоцитів в обох групах пацієнтів перевищував показник контролю в 2,8 раза ($p < 0,05$).

2. Рівень В-лімфоцитів ($CD 19^+$) у групі інсулінозалежних хворих був вищим за норму в 1,8 раза, а у групі інсулінонезалежних хворих була в 1,5 раза вища за рівень у групі контролю та в 1,2 раза нижчою за рівень у групі інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$). Субпопуляція активованих В-лімфоцитів ($CD 23^+$) у групі хворих на декомпенсований діабет зростала в 4 рази в порівнянні із вмістом у групі контролю, а у групі інсулінонезалежних хворих був у 2,8 раза вищим від рівня норми та в 1,5 раза нижчим від рівня у групі інсулінозалежних хворих ($p < 0,05$).

3. Рівень НК-клітин ($CD 56^+$) у групі інсулінозалежних обстежених був в 4,6 раза вищим за показник норми ($p < 0,05$). Рівень НК-клітин у хворих з групи інсулінонезалежних хворих втричі перевищував показник норми та в 1,5 раза був нижчим від рівня у групі хворих на декомпенсований діабет ($p < 0,05$).

4. Для імунного статусу інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію характерним є більш виражені зміни Т-ланки імунітету: Т-

клітинний імунodefіцит на тлі активації кілерної та В-ланки імунітету, ніж у групі пацієнтів з компенсованим діабетом. Для обох груп пацієнтів характерні реакції гіперчутливості IV типу

5. Рівень С-реактивного протеїну підвищений лише у хворих на діабетичну ретинопатію з декомпенсованим цукровим діабетом (у 1,2 раза в порівнянні із контрольною групою, $p < 0,05$).

6. Вміст ІЛ 1β в сироватці крові інсулінонезалежних хворих перевищував показники групи інсулінозалежних хворих та контрольної групи у 1,5 раза (відповідно: $2,28 \pm 0,05$ пг/мл, $1,52 \pm 0,05$ пг/мл, $1,59 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$). Інша тенденція спостерігалась щодо концентрації ІЛ 8: рівень в сироватці крові інсулінонезалежних пацієнтів перевищував показники контрольної групи в 5,6 раза (відповідно: $11,8 \pm 0,05$ пг/мл, $2,1 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$), але був нижчим від показників групи інсулінозалежних пацієнтів в 1,4 раза ($16,6 \pm 0,05$ пг/мл, $p < 0,05$).

7. Концентрація TNF- α в сироватці крові пацієнтів обох груп перевищує контрольні значення в 8 разів (відповідно: $4,0 \pm 0,1$ пг/мл, $3,8 \pm 0,1$ пг/мл, проти $0,5 \pm 0,05$ пг/мл в контролі, $p < 0,05$).

8. При розрахунку коефіцієнту співвідношення СРП/ІЛ- 1β ми виявили його зростання в 1,3 раза у групі інсулінозалежних хворих відносно рівня у групі контролю ($2,4 \pm 0,04$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно, $p < 0,05$), за рахунок активації гострофазного пептиду, що свідчить про переважання гострого запального процесу в даній групі. У групі інсулінонезалежних хворих спостерігалось зниження співвідношення СРП/ІЛ- 1β : відносно показника норми в 1,4 раза ($1,3 \pm 0,05$ та $1,8 \pm 0,05$ відповідно, $p < 0,05$) та в 1,8 раза відносно рівня у групі хворих з декомпенсованим цукровим діабетом ($1,3 \pm 0,05$ та $2,4 \pm 0,04$ відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про переважання хронічного запального процесу.

9. Для хворих на ДР із інсуліновою залежністю характерним є зростання рівнів лептину, глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, знижений вміст С-пептиду. Для хворих на ДР без інсулінової залежності

характерним є зростання рівнів лептину (вірогідно у жінок цієї групи), глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, знижений вміст С-пептиду.

10. Встановлено, у хворих на ДР на тлі метаболічного синдрому спостерігається дисліпідемія. Рівень холестеролу у пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом перевищував контрольні значення на 43 %, але був нижчим від показника у групі інсулінозалежних хворих в 1,23 раза ($p < 0,05$). Вміст триацилгліцеролів у крові інсулінонезалежних хворих перевищував контрольні значення в 1,6 раза, та був нижчим від показників групи інсулінозалежних хворих вдвічі ($p < 0,05$). Вміст HDL-холестеролу у крові інсулінозалежних хворих на ДР був вірогідно зниженим в 1,32 раза ($p < 0,05$), порівняно з контролем та групою пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом. Показники LDL-холестеролу у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялись між собою, але перевищували контрольні показники в 1,47 раза ($p < 0,05$). Така ж тенденція виявлялась і щодо коефіцієнта атерогенності: показники у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялись між собою ($p > 0,05$), але перевищували контрольні показники в 3,26 раза ($p < 0,05$).

11. При аналізі кореляцій досліджуваних показників у пацієнтів з компенсованим діабетом виявлено більшу кількість зв'язків (22 вірогідних сильних позитивних і 17 вірогідних сильних негативних кореляційних зв'язків), ніж при декомпенсованому цукровому діабеті (13 вірогідних сильних позитивних і 9 вірогідних сильних негативних кореляційних зв'язків).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бездітко П. А. Кищенко В. В. Молекулярні механізми патогенезу діабетичної ретинопатії: (огляд). Архів офтальмології України. 2017, (3), №5 С. 9-16.
2. Гореча М. Ю., Лаповець Л. Є. Стан клітинного імунітету у хворих на діабетичну ретинопатію при інсулінозалежному цукровому діабеті. Зб. матер. Всеукр. наук.-практ. конф. із між нар. участю “YOUNGSCIENCE 2.0”. 2020 Лист. 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика. С. 29.
3. Гореча М. Ю., Лаповець Л. Є. Показники вуглеводного обміну хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому із інсуліновою залежністю. Матеріали XVIII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ). 2020 Жовт. 01-03 Львів. Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького; 2020, С. 134-136.
4. Гореча М. Ю., Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Лаповець Н. Є., Цимбала О. П. Особливості клітинного імунітету у хворих на діабетичну ретинопатію. Вісник проблем біології і медицини. 2020; (156) 2. С. 96-98.
5. Гореча М. Ю., Лаповець Л. Є., Ткачук С. О., Степась Ю. М.. Зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію. Медична та клінічна хімія. 2022. Т. 24. № 2. С. 39-42.
6. Гудзь А. С., Захаревич Н. Є. Фактори ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Архів офтальмології України. 2017. 5(2). С. 7-22.
7. Кирилук М. Л., Ищенко В. А. Патогенез диабетической ретинопатии: обзор литературы. Для цитирования: Международный эндокринологический журнал. 2019, 15(7). С. 567-575.
8. Клінічна біохімія: підручник: у 3 т. / За ред. Г. Г. Луньової. – Львів: ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 1. С. 230 - 287 с.

9. Козопас Н. М. Максимюк Г. В. Показники фертильності та рівень лептину в плазмі крові щурів під впливом висококалорійних дієт. Мед.та клініч. хімія. 2021. **23**, № 4 (90). С. 59–63.
10. Лабораторна імунологія: навчальний посібник / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Г. Б. Лебедь, Мартянова О. І., Половкович С. В. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2021. С. 50-318.
11. Мазур О. О., Оленович О. А., Плаксивий О. Г., Калуцький І. В., Яковець К. І., Богач В. А. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукровим діабетом 1-го типу. Буковинський медичний вісник. 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 76-80.
12. Матолич У. Д. Діагностичне значення гематологічних індексів при флегмонах щелепнолицевої ділянки та шиї. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», випуск. 2016. (53), №1. С. 108 – 110.
13. Могілевський С. Ю., Бушуєва О. В. Зв'язок гаплотипу поліморфізмів 198 rs759853 та rs9640883 гена AKR1B1 з розвитком діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Філатовські читання – 2017»; 2017 Трав. 25–26; Одеса, 2017. С. 146– 147.
14. Могілевський С. Ю., Бушуєва О. В. Зв'язок поліморфізмів гена альдозоредуктази з виникненням діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Матеріали наук.-практ. конф. офтальмологів України «Шевальовські читання'19». 2019 Черв. 20–21; Запоріжжя, 2019. С. 30–31.
15. Могілевський С. Ю., Бушуєва О. В. Моделювання прогнозу діабетичної ретинопатії на основі визначення поліморфних локусів гена альдозоредуктази. Матеріали XIV з'їзду офтальмологів України; 2018. Трав. 23–25; Одеса, 2018. С. 175–176.
16. Могілевський С. Ю., Бушуєва О. В., Зяблицев С. В., Натрус Л. В. Зв'язок поліморфізмів rs759853 та rs9640883 гена AKR1B1 з розвитком діабетичної ретинопатії. Офтальмологічний журнал. 2017. (2). С. 3–7.

17. Могілевський С. Ю., Бушуєва О. В., Натрус Л. В. Особливості діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Архів офтальмології України. 2017. 5(1). С. 37–43.
18. Могілевський С. Ю., Бушуєва О.В. Прогнозування розвитку діабетичної ретинопатії на основі визначення поліморфних локусів rs759853 і rs9640883 гена AKR1B1. Офтальмологічний журнал. 2017;4:3–8.
19. Оболонська О. Ю., Вакуленко Л. І., Бадогіна Л. П., Оболонський О. І., Ліхачова І. А., Коврига О. В. Фактори ризику розвитку ретинопатії у недоношених дітей. Здоров'я дитини. 2022. 17(3). С.138-143.
20. Руденко В. М. Математична статистика. Навч. посіб. – К.: Центр учбової літератури, 2012. С. 304 с.
21. Сердюк В. Н. Вміст лептину в крові у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії Офтальмологія. 2017. (06), № 1. С. 46–54.
22. Сон Г. О. Сучасні підходи до лікування діабетичної ретинопатії. Досягнення біології та медицини. 2017. 2 (30). С.75-80.
23. Трунов А. Н., Черных Д. В., Еремина А. В., Черных В. В. Цитокины и факторы роста в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. Офтальмохирургия. 2017.(1). С. 93-97.
24. Урбанович А. М. , Шикула С. І. Вітамін D та цукровий діабет. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(1). С. 78-83.
25. Щурко М. М., Лаповець Л. Є., Бойків Н. Д. Діагностичне значення лептину у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому. Вісн. мед. і біол. дослідж. 2022. № 1. С. 110–114
26. Яніцька Л. В., Гайова Л. В., Осінська Л.Ф., Прадій Т.П. Патогенез та шляхи корекції діабетичної ретинопатії. Огляд. Медичні науки України. 2016. 12(1-2). С. 94-9.
27. Aguilar-Ballester M, Herrero-Cervera A, Vinué Á, Martínez-Hervás S, González-Navarro H. Impact of Cholesterol Metabolism in Immune Cell Function and Atherosclerosis. *Nutrients*; 2020 Jul 7;12(7). P. 20-25.

28. Al Zabadi H, Taha I, Zagha R. Clinical and Molecular Characteristics of Diabetic Retinopathy and Its Severity Complications among Diabetic Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. J Clin Med. 2022 Jul 7;11(14). P. 3945
29. Amer J, Suboh R, Abualrob M, Shaheen A, Abu Shanab AR. Risk Factors Associated With Diabetic Retinopathy: A Cross-Sectional Study Within Palestinian Patients in Northern West Bank. Front Clin Diabetes Healthc. 2021 Oct 12(2). P. 715-736
30. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes - 2020. Diabetes Care. 2020; 43(suppl 1). P. 135–151
31. Andrés-Blasco I, Gallego-Martínez A, Machado X, Cruz-Espinosa J, Di Lauro S, Casaroli-Marano R, Alegre-Ituarte V, Arévalo JF, Pinazo-Durán MD. Oxidative Stress, Inflammatory, Angiogenic, and Apoptotic molecules in Proliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Patients. Int J Mol Sci. 2023 May 4, 24(9). P. 27-82
32. Aravani D., Kassi E., Chatzigeorgiou A., Vakrou S. Cardiometabolic Syndrome: An Update on Available Mouse Models. ThrombHaemost. 2021 Jun;121(6). P. 703-715.
33. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. Gastroenterology. 2021 Jan;160(2). P. 573-599.
34. Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. Ann Med. 2022 Dec;54(1). P. 1089-1111
35. Atici A., Asoglu R., Barman H. A., Sarikaya R., Arman Y., TukekT.. Multilayer global longitudinal strain assessment of subclinical myocardial dysfunction related to insulin resistance. Int J Cardiovasc Imaging. 2021 Feb;37(2). P. 539-546.
36. Awan NM, Meurling IJ, O'Shea D. Understanding Obesity: The Role of Adipose Tissue Microenvironment and the Gut Microbiome. Saudi J Med Med Sci. 2021 Jan-Apr;9(1). P. 10-15

37. Barber TM, Kyrou I, Randeve HS, Weickert MO. Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 7;22(2). P. 546.
38. Beaney T, Burrell LM, Castillo RR, et al. May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2019. 40(25) P. 2006–2017
39. Bebu I, Braffett B. H, Schade D, et al. An observational study of the equivalence of age and duration of diabetes to glycemic control relative to the risk of complications in the combined cohorts of the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care.* 2020. 43(10). P. 2478–2484
40. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, Eljalby M, Marx SJ, Wibmer AG, Butler SD, Jiang C. S, Vaughan R, Schöder H, Mark A, Cohen P. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *NatMed.* 2021 Jan;27(1). P. 58-65.
41. Bechsgaard D. F., Hove J. D., Suhrs H. E., Bové K. B. Women with coronary microvascular dysfunction and no obstructive coronary artery disease have reduced exercise capacity. *Int J Cardiol.* 2019 Oct 15;293. P. 1-9.
42. Beppu L. Y., MooliR G. R., Marrero G. J., Finley C. A., Fooks A. N., Mullen Z. P. Tregs facilitate obesity and insulin resistance via a Blimp-1/IL-10 axis. *JCI Insight.* 2021 Feb 8;6(3). P. 14-20.
43. Berberich A. J., Hegele R. A., The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *NatRevCardiol.* 2019;16(9). P. 20-24.
44. Bergman RN. Origins and History of the Minimal Model of Glucose Regulation. *FrontEndocrinol (Lausanne).* 2021 Feb 15 (11). P. 35-46.
45. Bhatwadekar AD, Shughoury A, Belamkar A, Ciulla TA. Genetics of diabetic retinopathy, a leading cause of irreversible blindness in the industrialized world. *Genes.* 2021. (12). P. 8
46. Bi Y, Liu Y, Wang H, Tian S, Sun C. The association of alanine aminotransferase and diabetic microvascular complications: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Jan 19 (14). P. 110-111

47. Block GA, Block MS, Smits G, et al. A pilot randomized trial of ferric citrate coordination complex for the treatment of advanced CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30(8). P 1495
48. Bonaventura A., Toldo S., Dagna L. IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies. *J CellPhysiol*. 2021 Mar;236(3). P. 1638-1657.
49. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021 Mar;42(3). P. 199-214.
50. Bowers E, Singer K. Obesity-induced inflammation: The impact of the hematopoietic stem cell niche. *JCI Insight*. 2021 Feb 8; 6(3). P. 35-39.
51. Brazionis L, Keech A, Ryan C, Brown A, O'Neal D, Boffa J, Bursell SE, Jenkins A. Associations with sight-threatening diabetic macular oedema among Indigenous adults with type 2 diabetes attending an Indigenous primary care clinic in remote Australia: a Centre of Research Excellence in Diabetic Retinopathy and Telehealth Eye and Associated Medical Services Network study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021 Jul 1;6(1). P. 559
52. Broadbent DM, Wang A, Cheyne CP, et al. Safety and cost-effectiveness of individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR open-label, equivalence RCT. *Diabetologia*. 2021. 64(1). P. 56–69
53. Brown DM, Wykoff CC, Boyer D, Heier JS, Clark WL, Emanuelli A, et al. Evaluation of intravitreal aflibercept for the treatment of severe nonproliferative diabetic retinopathy: Results from the PANORAMA randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2021.139(9). P. 46–55
54. Bushuyeva O. New factors of diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus patients. *East European Science Journal*. 2019;12 (52). P. 54–57
55. Busik JV. Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy. *J Lipid Res*. 2021. (62). P. 10-17
56. Cao GL, Chen KJ. Evaluation of Social Platform-Based Continuity of Care in Improving Cognitive and Prognostic Effects of Young Patients with Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Jun 27, (16). P. 1931-1939

57. Cao K, Wang B, Friedman DS, Hao J, Zhang Y, Hu A, et al. Diabetic retinopathy, visual impairment, and the risk of six-year death: A cohort study of a rural population in China. *Ophthalmic Res* 2021. 64(6). P. 83–90
58. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018. 17 (1). P. 33
59. Carioca AAF, Steluti J, Carvalho AM, Silva AM, Silva IDC GD, Fisberg RM, Marchioni DM. Plasma metabolomics are associated with metabolic syndrome: A targeted approach. *Nutrition*. 2021 Mar;83(2). P. 21-25.
60. Cavus E, Karakas M, Ojeda FM, Kontto J, Veronesi G, Ferrario MM, Linneberg A, Jørgensen T, Meisinger C, Thorand B, Iacoviello L, Börnigen D, Woodward M, Schnabel R, Costanzo S, Tunstall-Pedoe H, Koenig W, Kuulasmaa K, Salomaa V, Blankenberg S, Zeller T; BiomarcCaRE consortium. Association of Circulating Metabolites With Risk of Coronary Heart Disease in a European Population: Results From the Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (BiomarcCaRE) Consortium. *JAMA Cardiol*. 2019 Dec 1;4(12). P. 1270-1279.
61. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. National health and nutrition examination survey 1988–1994, 2005–2006, and 2007–2008 questionnaires, datasets and related documentation. Accessed December 2, 2019. (4). P. 56
62. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA*. 2019. 322(13). P. 1294–1304
63. Cheung N, Chee ML, Klein R, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in a multi-ethnic US cohort: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2022. 106(9). P. 1264–1268
64. Choksomngam Y, Pattanakuhar S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The metabolic role of spermidine in obesity: Evidence from cells to community. *Obes Res Clin Pract*. 2021 Jul 1 (3). P. 10-15.

65. Chondronikola M, Sarkar S. Total-body PET Imaging: A New Frontier for the Assessment of Metabolic Disease and Obesity. *PET Clin.* 2021 Jan;16(1). P. 75-87.
66. Chow BC, Li S, Zhu X, Jiao J, Quach B, Baker JS, Zhang H. Effects of descending or ascending stair exercise on body composition, insulin sensitivity, and inflammatory markers in young Chinese women with obesity: A randomized controlled trial. *J SportsSci.* 2021 Mar;39(5). P. 496-502.
67. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jun;16(6). P. 335-345.
68. Clodi M, Saely CH, Hoppichler F, Resl M, Steinwender C, Stingl H, Wascher TC, Winhofer-Stöckl Y, Sourij H. Diabetes mellitus, coronary artery disease und heart disease. *WienKlinWochenschr.German.* 2019 May;131(1). P. 169-173.
69. Connelly PJ, Azizi Z, Alipour P, Delles C, Pilote L, Raparelli V. The Importance of Gender to Understand Sex Differences in Cardiovascular Disease. *Can J Cardiol.* 2021 May;37(5). P. 699-710.
70. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020. 41. P. 255–323
71. Cui XB, Fei J, Chen S, Edwards GL, Chen SY. ADAR1 deficiency protects against high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Am J PhysiolEndocrinolMetab.* 2021 Jan 1;320(1). P. 131-138.
72. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *MolMetab.* 2020 Apr;34. P. 27-42.
73. da Rocha AL, Pinto AP, Kohama EB, Pauli JR, de Moura LP, Cintra DE, Ropelle ER, da Silva ASR. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine.* 2019 Jul;119. P. 57-61.
74. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirraikhimov E, Reiner Z, Rydén L, Tokgozoglu L, Wood D, De Bacquer D. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in countries. *Atherosclerosis.* 2019 Jun;285. P. 135-146.

75. de Oliveira PGFP, Bonfante EA, Bergamo ETP, de Souza SLS, Riella L, Torroni A, BenalcazarJalkh EB, Witek L, Lopez CD, Zambuzzi WF, Coelho PG. Obesity/Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus on Peri-implantitis. *Trends EndocrinolMetab.* 2020 Aug;31(8). P. 596-610.
76. DeBoer MD, Filipp SL, Gurka MJ. Associations of a metabolic syndrome severity score with coronary heart disease and diabetes in fasting vs. non-fasting individuals. *NutrMetabCardiovasc Dis.* 2020 Jan 3;30(1). P. 92-98.
77. DeBoer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients.* 2019 Aug 2;11(8). P. 17-28.
78. Delbianco M, Bharate P, Varela-Aramburu S, Seeberger PH. Carbohydrates in Supramolecular Chemistry. *Chem Rev.* 2016 Feb 24;116(4). P. 16-24.
79. Deng H, Ai M, Cao Y, Cai L, Guo X, Yang X, Yi G, Fu M. Potential Protective Function of Adiponectin in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Ther.* 2023 Jun;12(3). P. 1519-1534
80. Deng L, Jia J, Yao J, Xu Z. Stromal cell-derived factor 1 (Sdf-1) and its receptor Cxcr4 improves diabetic retinopathy. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2019. 83(6). P. 1072–1076
81. Duttaroy AK. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients.* 2021 Jan 3;13(1). P. 144.
82. Ellis M.P, Lent-Schochet D, Lo T, Yiu G. Emerging concepts in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rep* 2019. 19(11). P. 137
83. Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2014. *DiabetesCare.* 2019 Dec;42(12). P. 12-23.
84. FanJ., ZuoL., HouM., WangB., An Y., HaoB., YuD. Sex-Specific Computed Tomography Abdominal Fat and Skeletal Muscle Characteristics in Type 2 Diabetic Retinopathy Patients With/Without Comorbid Diabetic Kidney Disease, *Academic Radiology.* 2023. 10. P. 10-16

85. Feinkohl I, Janke J, Hadzidiakos D, et al. Associations of the metabolic syndrome and its components with cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2019;19(1). P. 77
86. Ferrari F, Martins VM, Rocha VZ, Santos RD. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Mar;22(4). P. 483-495.
1. Flaxel CJ, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern(R) *Ophthalmology.* 2020;127. P66–P145.
87. Flores-Gomez D, Bekkering S, Netea MG, Riksen NP. Trained Immunity in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2021 Jan;41(1). P. 62-69.
2. Foo V, Quah J, Cheung G, et al. HbA1c, systolic blood pressure variability and diabetic retinopathy in Asian type 2 diabetics. *J Diabetes.* 2017;9(2). P. 200–207.
3. Forrster J. V., Kuffova L., Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol.* 2020 Nov 6, (11). P. 583-687.
4. Ganjifrockwala FA, Joseph JT, George G. Evaluation of kidney function and risk factors of retinopathy in type 2 diabetes mellitus people in South Africa. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017. (127). P. 218–223.
88. García-Llorca Andrea and Kararigas Georgios. Sex-Related Effects of Gut Microbiota in Metabolic Syndrome-Related Diabetic Retinopathy . *Microorganisms* 2023.(11). P. 447
89. Garsia Roche A, Diaz Lagares C, Elez E, Ferrer Roca R. Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Med Intensiva,* 2019 Nov;43(8). P. 480-488.
90. Gasmi A, Noor S, Menzel A, Doşa A, Pivina L. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors. *CurrMedChem.* 2021. 28(4). P. 800-826.
91. Gastaldelli A, Abdul Ghani M, DeFronzo RA. Adaptation of Insulin Clearance to Metabolic Demand Is a Key Determinant of Glucose Tolerance. *Diabetes.* 2021 Feb;70(2). P. 377-385.

92. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020. 395(10225). P. 709–733
93. Geberhiwot T, Baig S, Obringer C, Girard D, Dawson C, Manolopoulos K, Messaddeq N, Bel Lassen P, Clement K, Tomlinson JW, Steeds RP, Dollfus H, Petrovsky N, Marion V. Relative. Drives Obesity-Induced Insulin Resistance. *Diabetes*. 2021. Feb;70(2). P. 364-376.
94. Geng Y, Liu Y, Chen Y, Zhang Z, Wang L, Li X, Xia B, Song B, Zhang H. Association of LDLc to HDLc ratio with carotid plaques in a community-based population with a high stroke risk: A cross-sectional study in China. *ClinBiochem*. 2021 Feb;88. P. 43-48.
95. Gomulka K., Ruta M., The Role of Inflammation and Therapeutic Concepts in Diabetic Retinopathy—A Short Review, *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.(24). № 2. P. 1024
96. Gubitosi-Klug R, Libman I, Drews KL, et al. TODAY Study Group. Development and progression of diabetic retinopathy in adolescents and young adults with type 2 diabetes: results from the TODAY Study. *Diabetes Care*. 2021. 45(5). P. 1049–1055
97. Guerriero JL. Macrophages: Their Untold Story in T Cell Activation and Function. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2019. № 342. P. 73-93.
98. Guo X, Zhu Y, Li X, Lu Z, Cao Z, Yi X, Zhu X. Increased insulin resistance is associated with vascular cognitive impairment in Chinese patients with cerebral small vessel disease. *Psychogeriatrics*. 2021 May;21(3). P. 342-349.
99. Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive Inflammatory Cytokine Storm: A Major Threat to Human Health. *J Interferon Cytokine Res*. 2020 Jan;40(1). P.19-23.
100. Gustavsson C., Agardh C.D., Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013. 91 (5): 445-452

101. Hamati JN, Das AV, Prashanthi GS, Behera UC, Narayanan R, Rani PK. Factors protecting against diabetic retinopathy in a geriatric Indian cohort. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Nov;69(11). P. 3167-3172
102. Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B. Diabetic retinopathy and maculopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129. P. 64-69
103. Han K, Lu Q, Zhu WJ, Wang TZ, Du Y, Bai L. Correlations of degree of coronary artery stenosis with blood lipid, CRP and fibrinogen levels in elderly patients with coronary heart disease. *EurRevMedPharmacolSci*. 2019 Nov;23(21). P. 9582-9589.
104. Harris WS, Zotor FB. *n*-3 Fatty acids and risk for fatal coronary disease. *ProcNutrSoc*. 2019 Nov;78(4). P. 526-531.
105. HartighL., MayK., ZhangX.S., ChaitA., BlaserM. Serum amyloid A and metabolic disease: evidence for a critical role in chronic inflammatory conditions. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jun 15. P. 10- 11
106. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res*. 2020 Jul;48(7). P. 30-40.
107. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, Sowers JR. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021 Jun;119. P. 15- 30.
108. Horecha M. Peculiarities of lipid exchange in patients with diabetic retinopathy. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YONG SCIENCE». Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 30 трав. 2022; Київ. С. 26-27
109. Horecha Marta, Lapovets Lubov, Akimova Viorika, Bojkiv Natalija, Tsymbala Oksana, Tkachuk Sergii, Lisnianska Natalia. Levels of pro-inflammatory cytokines (IL1 β , IL18) and C-reactive protein in patients with diabetic retinopathy. *The Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2020. Vol 27 No 3. P. 251-156

110. Horecha M., Lapovets L., Akimova V., Lapovets N., Martianova O. Proinflammatory Cytokines in Patients with Diabetic Retinopathy. The Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. 2021. Issue 28 (3). P. 296-300
111. Hou H, Zhao H. Epigenetic factors in atherosclerosis: DNA methylation, folic acid metabolism, and intestinal microbiota. Clin Chim Acta. 2021 Jan;512. P. 7-11.
112. Houghton DE, Koh I, Ellis A, Key NS, Douce DR, Howard G, Cushman M, Safford M, Zakai NA. Hemoglobin levels and coronary heart disease risk by age, race, and sex in the reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS). Am J Hematol. 2020 Mar;95(3). P. 258-266.
113. Hu KK, Tian CW, Li MH, Wu T, Gong M, Wei XL, Du YR, Hui YN, Du HJ. Differential analysis of aqueous humor cytokine levels in patients with macular edema secondary to diabetic retinopathy or retinal vein occlusion. Int J Ophthalmol. 2023 Jul 18;16(7). P. 1041-1046
114. Huang J, Zhou Q. CD8+T Cell-Related Gene Biomarkers in Macular Edema of Diabetic Retinopathy. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 22 (13). P. 90-96
115. Iborra-Egea O, Montero S, Bayes-Genis A. An outlook on biomarkers in cardiogenic shock. Curr Opin Crit Care. 2020 Aug;26(4). P. 392-397.
116. IDF Diabetes Atlas / ed. : D. Cavan, J. da Rocha Fernandes, L. Makaroff. Seventh Edition. International Diabetes Association, 2017.(2). P. 23
117. Ipseiz N, Pickering RJ, Rosas M, Tyrrell VJ, Davies LC, Orr SJ, Czubala MA, Fathalla D, Robertson AA, Bryant CE, O'Donnell V, Taylor PR. Tissue-resident macrophages actively suppress IL-1 β release via a reactive prostanoid/IL-10 pathway. EMBO J. 2020 Jul 15;39(14). P. 10-21.
118. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2020. 382(17). P. 1629–1637
119. Jan S., Ahmad I., Karim S., Hussain Z., Rehman M., Shah M. A. Status of diabetic retinopathy and its presentation patterns in diabetics at ophthalmology clinics. J. Postgraduate Med. Inst. (Peshawar-Pakistan). 2018. 32(1). P. 24–27
120. Jiang M, Xie H, Zhang C, Wang T, Tian H, Lu L, et al. Enhancing Fractalkine/Cx3cr1 signalling pathway can reduce neuroinflammation by attenuating

microglia activation in experimental diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med*. 2022. 26(4). P. 1229-1244

121. Kang EY, Lo FS, Wang JP, et al. Nomogram for prediction of non-proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type 1 diabetes: a cohort study in an Asian population. *Sci Rep*. 2018. 8(1). P. 12-16

122. Kang S, Tanaka T, Inoue H, Ono C, Hashimoto S, Kioi Y, Matsumoto H, Matsuura H, Matsubara T, Shimizu K, Ogura H, Matsuura Y, Kishimoto T. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl AcadSci USA*. 2020 Sep 8;117(36). P. 22-35.

123. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *CurrProblCardiol*. 2021 Mar;46(3). P. 10-15.

124. Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance, and obesity: An update. *Obes Rev*. 2021 Mar;22 (2). P. 5-13.

125. Kazamel M, Stino AM, Smith AG. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021 Mar;63(3). P. 285-293.

126. Ke J, Li K, Cao B. A. Nomogram for Predicting Vision-Threatening Diabetic Retinopathy Among Mild Diabetic Retinopathy Patients: A Case-Control and Prospective Study of Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023. Jan 27 (16). P. 275-283

127. Keles A, Sonmez K, Erol YO, Ayyildiz SN, Ogus E. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor, stromal cell-derived factor-1alpha, and angiopoietin-like protein 2 in patients with active proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021. 259(1). P. 53–60

128. Konkoth A, Saraswat R, Dubrou C, Sabatier F, Leroyer AS, Lacroix R, Duchez AC, Dignat-George F. Multifaceted role of extracellular vesicles in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2021 Feb;319(20). P. 121-131.

129. Kuan R, Agrawal DK, Thankam FG. Treg cells in atherosclerosis. *MolBiol Rep*. 2021 Jun 12; 3 (1). P. 12-17.

130. Kuan-Yu Lin, Wen-Hui Hsih, Yen-Bo Lin, Chen-Yu Wen, Tien-Jyun Chang. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy . *J Diabetes Investig.* 2021.August ,Vol. 12 No. 8.P.1322-1325
131. Kubota R, Jhaveri C, Koester JM, Gregory JK. Effects of emixustat hydrochloride in patients with proliferative diabetic retinopathy: A randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021. 259(2). P. 369-378
132. Kumari N, Bhargava M, Nguyen DQ, et al. Six-year incidence and progression of diabetic retinopathy in Indian adults: the Singapore Indian Eye study.*Br J Ophthalmol.* 2019. 103(12). P. 1732–1739
133. Kyryliuk ML, Serdiuk VM, Pylypenko LY. Influence of the factors of the progression of diabetes rethinopathy on the concentration of blood fibrinogen at type 2 diabetes as the component of metabolic syndrome.*Clinical endocrinology and endocrine surgery.* 2017. 4(60). P. 64-69
134. Larsen MB, Henriksen JE, Grauslund J, Peto T. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in 17 152 patients from the island of Funen, Denmark. *Acta Ophthalmol.* 2017. 95(8). P. 778–786
135. Lee CH, Lui DTW, Lam KSL. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein, Cardiovascular Diseases and Mortality. *FrontImmunol.* 2021 Mar 19;12. P. 5- 18.
136. Lee MK, Han KD, Lee JH, et al. High hemoglobin levels are associated with decreased risk of diabetic retinopathy in Korean type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2018. 8(1). P. 5538
137. Lei C, Zhang K, Chang T, Ran Q, Zhang M. Relationship between renal function and prognosis of Chinese proliferative diabetic retinopathy patients undergoing the first vitrectomy: protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2021 Dec 6;11(12). P. 17
138. Letchumanan I, Arshad MKM, Gopinath SCB. Nanodiagnostic Attainments and Clinical Perspectives on C-Reactive Protein: Cardiovascular Disease Risks Assessment. *CurrMedChem.* 2021;28(5). P. 986-1002.

139. Li H, Li M, Dong S, Zhang S, Dong A, Zhang M. Assessment of the association between genetic factors regulating thyroid function and microvascular complications in diabetes: A two-sample Mendelian randomization study in the European population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 28;14. P. 11-26
140. Li L, Bai Y, Du R, Tang L, Li L. The role of Smad4 in the regulation of insulin resistance, inflammation and cell proliferation in HTR8-Svneo cells. *CellBiochemFunct*. 2021 Jan;39(1). P. 126-138.
141. Li L, Yang Y, Zhu X, et al. Design and validation of a scoring model for differential diagnosis of diabetic nephropathy and nondiabetic renal diseases in type 2 diabetic patients. *J Diabetes*. 2020. 12(3). P. 237–246
142. Li S, Jiang L, Beckmann K, Højen JF, Pessara U, Powers NE, de Graaf DM, Azam T, Lindenberger J, Eisenmesser EZ, Fischer S, Dinarello CA. A novel anti-human IL-1R7 antibody reduces IL-18-mediated inflammatory signaling. *J Biol Chem*. 2021 Jan-Jun;296. P. 10 - 30.
143. Li W.Y, Yang M, Song Y.N, Luo L, Nie C, Zhang M.N. An online diabetic retinopathy screening tool for patients with type 2 diabetes. *Int J Ophthalmol* 2021. 14(11). P. 1748-1755.
144. Li Y, Yu Y, VanderBeek BL. Anaemia and the risk of progression from non-proliferative diabetic retinopathy to vision threatening diabetic retinopathy. *Eye*. 2020. 34(5). P. 934–941.
145. Li Yin, DeLong Zhang, Qian Ren, Xian Su, Zhaohui Sun. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients A community based cross-sectional study. Yin et al. *Medicine*. 2020. 99 (9). P. 9
146. Li Z, Hu S, Huang K, Su T, Cores J, Cheng K. Targeted anti-IL-1 β platelet microparticles for cardiac detoxing and repair. *Sci Adv*. 2020 Feb 5; 6(6). P. 5-14.
147. Lima-Fontes Mário, Barata Pedro, Falcao Manuel, Carneiro Angela. Ocular findings in metabolic syndrome: a review . Lima-Fontes et al *Porto Biomed. J*. 2020. (5). P. 6.
148. Lin H.D, Lee Y.C, Chiang C.Y, Lin Y.J, Shih C.Y, Tsai R.K, Lin P.Y, Lin S.Z, Ho T.J, Huang C.Y. Protective effects of *Scoparia dulcis* L. extract on high glucose-

induced injury in human retinal pigment epithelial cells. Front Nutr. 2023 Mar 30. (10). P. 10-24.

149. Lin H.T, Zheng C.M, Wu Y.C, et al. Diabetic retinopathy as a risk factor for chronic kidney disease progression: a multicenter case (-) control study in Taiwan. Nutrients. 2019. 11(3). P. 509.

150. Lin K.Yu, Hsih W.H., LinY.B., WenC.Yu, ChangT.J. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy, Journal of Diabetes Investigation, 2021. 12(8). P. 1322-1325.

151. Lind L, Strand R, Kullberg J, Ahlström H. Cardiovascular-related proteins and the abdominal visceral to subcutaneous adipose tissue ratio. NutrMetabCardiovasc Dis. 2021 Feb 8;31(2). P. 532-539.

152. Loporchio DF, Tam EK, Cho J, Chung J, Jun GR, Xia W, et al. Cytokine levels in human vitreous in proliferative diabetic retinopathy. Cells2021. 10(5). P. 1069.

153. Ma W, Liu Y, Wu N, Zhang H, Han P, Wang F, Wang J, Xie F, Niu S, Hu H, Zhang C, Chen N, Zhang Y, Guo Q, Yu Y. Obesity, Even in the Metabolically Healthy, Increases the Risk of Poor Physical Performance: A Cross-Sectional Study of Older People in a Chinese Community. ClinInterv Aging. 2021 Apr 27;16. P. 697-706.

154. Malachkova N, Komarovskaya I, Kyryliuk M. The level of blood glucose and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal. 2017. 13(3). P. 27-32

155. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. Immunity. 2019 Apr 16;50(4). P. 778-795.

156. Mao Q, Zhou D, Li Y, Wang Y, Xu SC, Zhao XH. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Coronary Artery Disease Severity and Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. DisMarkers. 2019 Jun 11;2. P. 68- 91.

157. Mason RH, Minaker SA, Lahaie Luna G, Bapat P, Farahvash A, Garg A, Bhambra N, Muni RH. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels

in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye* (Lond). 2022 Jun 7. (2). P. 23.

158. Memon W. R., Lal B., Sahto A. A. Diabetic retinopathy. *The Prof. Med. J.* 2017. 24(2). P. 234–238.

159. Merkel M. Dyslipidämie bei Diabetes [Diabetic Dyslipidemia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2021 Jan;146(2). P.85-91.

160. Merovci A, Tripathy D, Chen X, Valdez I, Abdul-Ghani M, Solis-Herrera C, Gastaldelli A, DeFronzo RA. Effect of Mild Physiologic Hyperglycemia on Insulin Secretion, Insulin Clearance, and Insulin Sensitivity in Healthy Glucose-Tolerant Subjects. *Diabetes.* 2021 Jan;70(1). P. 204-213.

161. Milluzzo A, Barchitta M, Maugeri A, et al. Do nutrients and nutraceuticals play a role in diabetic retinopathy? A systematic review. *Nutrients.* 2022. (14). P. 20.

162. Milluzzo A, Maugeri A, Barchitta M, Sciacca L, Agodi A. Epigenetic mechanisms in type 2 diabetes retinopathy: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2021. (22). P. 19.

163. Monaco WA, Crews JE, Nguyen ATH, Arif A. Prevalence of vision loss and associations with age-related eye diseases among nursing home residents aged ≥ 65 years. *J Am Med Dir Assoc.* 2020. (22). P. 1156–1161.

164. Mrugacz M, Bryl A, Falkowski M, Zorena K. Integrins: An important link between angiogenesis, inflammation and eye diseases. *Cells* (2021) 10(7) P. 1703.

165. Ndrepepa G, Holdenrieder S, Cassese S, Xhepa E, Fusaro M, Kastrati A. Hypocholesterolaemia and mortality in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020 Feb;50(2). P. 31- 94.

166. Nhanes Digital Grading Protocol: Centers for disease control and prevention. Available

from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_05_06/NHANES_ophthamology_digital_grading_protocol.pdf. Accessed December 2, 2019.

167. Nichols GA, Déruaz-Luyet A, Hauske SJ, et al. The association between estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular hospitalizations and

all-cause mortality among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018. (32). P. 291– 297.

168. Nowak C, Hetty S, Salihovic S, Castillejo-Lopez C, Ganna A, Cook NL, Broeckling CD, Prenni JE, Shen X, Giedraitis V, Ärnlov J, Lind L, Berne C, Sundström J, Fall T, Ingelsson E. Glucose challenge metabolomics implicates medium-chain acylcarnitines in insulin resistance. *SciRep*. 2018 Jun 6;8(1). P. 86-91.

169. Nunez P, Garcia Mateo S, Quera R, Gomollon F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. *GastroenterolHepatol*. 2021 Mar;44(3). P. 236-242.

170. Ojji D, Libhaber E, Lamont K, Thienemann F, Sliwa K. Circulating biomarkers in the early detection of hypertensive heart disease: usefulness in the developing world. *CardiovascDiagnTher*. 2020 Apr;10(2). P. 296-304.

171. Orsi E., Solini A., Bonora E., Vitale M., Garofolo M., Fondelli C., Trevisan R., Vedovato M., Cavalot F., Zerbini G., Nicolucci A., Pugliese G. Retinopathy as an independent predictor of all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes, *Diabetes & Metabolism*. 2023. (49). P. 21

172. Osinakachukwu Mbata, Nada Fawzy Abo El-Magd, Azza Bahram El-Remessy. Obesity, metabolic syndrome and diabetic retinopathy: Beyond hyperglycemia. *World J Diabetes*. 2017. July 15; 8(7). P. 317-329.

173. Ou LC, Zhong S, Ou JS, Tian JW. Application of targeted therapy strategies with nanomedicine delivery for atherosclerosis. *ActaPharmacol Sin*. 2021 Jan;42(1). P. 10-17.

174. Packard CJ, Boren J, Taskinen MR. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 14;11. P. 252.

175. Paiva SL. Building a designer cytokine to treat type 2 diabetes. *NatRevDrugDiscov*. 2019 Oct;18(11). P. 825.

176. Pang Y, Kartsonaki C, Lv J, Fairhurst-Hunter Z, Millwood IY, Yu C, Guo Y, Chen Y, Bian Z, Yang L, Chen J, Clarke R, Walters RG, Holmes MV, Li L, Chen Z. Associations of Adiposity, Circulating Protein Biomarkers, and Risk of Major Vascular Diseases. *JAMA Cardiol*. 2021 Mar 1;6(3). P. 276-286.

177. Park HC, Lee YK, Cho A, et al. Diabetic retinopathy is a prognostic factor for progression of chronic kidney disease in the patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019. 14(7). P. 6-19.
178. Park J.Y, Hwang J.H, Kang M.J, Sim H.E, Kim J.S, Ko K.S. Effects of glycemic variability on the progression of diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes. *Retina*. 2021. 41(7). P. 1487-1495
179. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, et al. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2019. (21). P.467– 478.
180. Phoksawat W¹, Jumnainsong A², Leelayuwat N³, Leelayuwat C⁴. IL-18 production by NKG2D-expressing CD56⁺ T cells in type 2 diabetes. *MolImmunol*.2019. Feb. Vol. 106. P. 22-28.
181. PieroRuscitti, Francesco UrsiniIL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes. Medicine (Baltimore). 2019 Feb; Vol. 98, №7. P. 145-187.
182. Pollreisz A, Gasser-Steiner V, Gerendas B, Mennel S, Radda S, Sacu S, Scholda C, Stolba U, Wedrich A; Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft.[Diagnosis, treatment and monitoring of diabetic eye disease (Update 2023)].*Wien Klin Wochenschr*. 2023 Jan;135(Suppl 1). P. 195-200.
183. Pongrac Barlovic D, Harjutsalo V, Gordin D, Kallio M, Forsblom C, King G, Groop PH; FinnDiane The Association of Severe Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Outcomes in Long-standing Type 1 Diabetes: A Longitudinal Follow-up. *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12). P. 2487-2494.
184. Prasad M, Xu J, Agranat JS, Xia W, Daley S, Ness S, Chen X, Siegel NH, Stein TD, Chung J, Subramanian ML. Upregulation of Neuroinflammatory Protein Biomarkers in Acute Rhegmatogenous Retinal Detachments.*Life (Basel)*. 2022 Dec 31;13(1). P. 118.

185. Qing Sun,Liang Tang,Qiurong ZengMingjun Gu.Assessment for the Correlation Between Diabetic Retinopathy and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Apr 22(4). P.1773-1781.
186. Qiu AW, Huang DR, Li B, Fang Y, Zhang WW, Liu QH. Il-17a injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Muller cells in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis* 2021. 12(11). P. 10-57.
187. Qu J, Chen X, Liu Q, Wang F, Li M, Zhou Q, Yao J, Li X. Prophylactic intravitreal injection of aflibercept for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy: A randomized controlled trial.*Public Health.* 2023 Jan 11(10). P. 70.
188. Regmi M, Siccardi MA. Coronary Artery Disease Prevention. 2020 Aug 10. In: *StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Vol. 23.*
189. Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, Virgili G. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. 11(11). P. 56.
190. Rivera P, Martos-Moreno GA, Barrios V, Suarez J, Pavon FJ, Chowen. A combination of circulating chemokines as biomarkers of obesity-induced insulin resistance at puberty. *PediatrObes.* 2021 Feb;16(2). P. 12-71.
191. Rizzacasa B, Amati F, Romeo F, Novelli G, Mehta JL. Epigenetic Modification in Coronary Atherosclerosis: JACC Review Topic of the Week. *J AmCollCardiol.* 2019 Sep 10;74(10). P. 1352-1365.
192. Robinson R, Srinivasan M, Shanmugam A, Ward A, Ganapathy V, Bloom J, et al. Interleukin-6 trans-signaling inhibition prevents oxidative stress in a mouse model of early diabetic retinopathy. *Redox Biol.* 2020.(34). P. 10- 15.
193. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega AL. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: Future therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2019. (2). P. 49-82.
194. Rodríguez-Palomares J. F. Why do we need metabolic information in cardiovascular diseases? *Rev EspCardiol (Engl Ed).* 2021 Apr;74(4). P. 290-292.
195. Rohm T. V., Meier D. T., Olefsky J. M., Donath M. Y. Inflammation in Obesity, Diabetes and related Disorders Immunity. 2022 January 11; 55(1). P. 31–55.

196. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Navarro-Gil R, et al. Glomerular filtration rate and/or ratio of urine albumin to creatinine as markers for diabetic retinopathy: a ten-year follow-up study. *J Diabetes Res*. 2018. (2). P. 56-71
197. Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study. *Br J Ophthalmol*. 2017. 101(10). P. 1346–1351.
198. Rubsam A., Parikh S., Fort P. E. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 22;19(4). P. 10.
199. Sabanayagam C, Chee ML, Banu R, et al. Association of diabetic retinopathy and diabetic kidney disease with all-cause and cardiovascular mortality in a multiethnic asian population. *JAMA Netw Open*. 2019. 2(3). P. 15.
200. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9 edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019. (1). P. 157.
201. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Jul;17(7). P. 387-401.
202. Saini DC, Kochar A, Poonia R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2021. 69(11). P. 3364-3368.
203. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *CurrHypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2). P. 12.
204. Sarkar NC, Sarkar P, Sarkar P, Das S. Association of Coronary Heart Disease and CRP - as a Noble Marker of Inflammation - A Case Control Study. *J AssocPhysiciansIndia*. 2019 Oct;67(10). P. 54-56.
205. Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, et al. Telemedicine for screeningdiabetic retinopathy: the no BLIND Italian multicenter study.*Diabetes-Metab Res*. 2019. 35(3). P. 3113.

206. Sato T, Okazawa R, Nagura K, Someya H, Nishio Y, Enoki T, Ito M, Takeuchi M. Association between Systemic Factors and Vitreous Fluid Cytokines in Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Clin Med*. 2023 Mar 17; 12(6). P. 2354.
207. Schertzer JD, Lam TKT. Peripheral and central regulation of insulin by the intestine and microbiome. *Am J PhysiolEndocrinolMetab*. 2021 Feb 1;320(2). P. 234-239.
208. Sen ZD, Danyeli LV, Woelfer M, Lamers F, Wagner G, Sobanski T, Walter M. Linking atypical depression and insulin resistance-related disorders via low-grade chronic inflammation: Integrating the phenotypic, molecular and neuroanatomical dimensions. *Brain Behav Immun*. 2021 Mar;93. P. 335-352.
209. Sharma S. Interleukin-6 trans-signaling: A pathway with therapeutic potential for diabetic retinopathy. *Front Physiol* 2021.(12). P. 68.
210. Shchurko M., Lapovets N., Lapovets L., Akimova V. et al. Cytokineprofileand C-reactive protein level in patients with ischemic heart disease on the back ground of metabolic syndrome. *Rom J DiabetesNutrMetabDis*. 2021. Vol. 28 (2). P. 121-125.
211. ShchurkoM.,Lapovets N, Lapovets L., Akimova V., Bashta H., Lebed G., Martianova O., StepasYu., PysarenkoYe., Bojkiv N. Cytokineprofileand C-reactiveproteinlevelinpatientswithischemicheartdiseaseonthebackgroundofmetabolicsyndrome. *Rom J DiabetesNutrMetabDis*. - 2021; Vol. 28 (2). – P. 121-125. (SJР 0,15).
212. Shi L.F, Hall A.J, Thompson D.A. Full-field stimulus threshold testing: a scoping review of current practice.*Eye (Lond)*. 2023 Jul 13. P. 3
213. Shi Q, Wang Q, Wang Z, Lu J, Wang R. Systemic inflammatory regulators and proliferative diabetic retinopathy: A bidirectional Mendelian randomization study.*Front Immunol*. 2023 Feb 10 (14). P. 10.
214. Sigurdardottir S, Zapadka TE, Lindstrom SI, Liu H, Taylor BE, Lee CA, et al. Diabetes-mediated il-17a enhances retinal inflammation, oxidative stress, and vascular permeability. *Cell Immunol*. 2019. 3 (4) P. 21.
215. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. 2020 Oct 12; P. 13-17.
216. Simpson S, Kaislasuo J, Guller S, Pal L. Thermal stability of cytokines: A review. *Cytokine*. 2020 Jan;125. P. 15-48.

217. Smith M, Honce R, Schultz-Cherry S. Metabolic Syndrome and Viral Pathogenesis: Lessons from Influenza and Coronaviruses. *J Virol*. 2020 Aug 31;94(18):e00665-20. doi: 10.1128/JVI.00665-20. PMID: 32661141; PMCID: PMC7459568.
218. Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. *PediatrRev*. 2020 Aug;41(8). P. 393-402.
219. Stuart C. A., South M. A., Lee M. L. Insulin responsiveness in metabolic syndrome after eight weeks of cycle training. *Med Sci Sports Exerc*. 2018 Nov;45(11). P. 20 - 29.
220. Su Z, Wu Z, Liang X, Xie M, Xie J, Li H, Wang X, Jiang F. Diabetic retinopathy risk in patients with unhealthy lifestyle: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 17; (13). P. 10.
221. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2020 Nov 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan 5(2). P. 12-30.
222. Taghavi Y, Hassanshahi G, Kounis NG, Konari I, Khorramdelazad H. Monocyte chemoattractant protein-1 (Mcp-1/Ccl2) in diabetic retinopathy: Latest evidence and clinical considerations. *J Cell Commun Signal* 2019. 13(4). P. 451- 62.
223. Takao T, Inoue K, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y. Optimal cutoff values of fasting plasma glucose (FPG) variability for detecting retinopathy and the threshold of FPG levels for predicting the risk of retinopathy in type 2 diabetes: a longitudinal study over 27 years. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018. (140). P. 228-235.
224. Takao T., Suka M., Yanagisawa H., Kasuga M. Combined effect of diabetic retinopathy and diabetic kidney disease on all-cause, cancer, vascular and non-cancer non-vascular mortality in patients with type 2 diabetes: A real-world longitudinal study . *J Diabetes Investig*. 2020. September 5, Vol. 11 (2). P. 1170-1180.
225. Takao T., Suka M., Yanagisawa H., Kasuga M. Thresholds for postprandial hyperglycemia and hypertriglyceridemia associated with increased mortality risk in type 2 diabetes patients: A real-world longitudinal study, *Journal of Diabetes Investigation*. 2020. 12(5). P. 886-893.

226. Takayanagi T., Tomino H., Shichijo A. Insulin resistance in very low birth weight infants progresses during childhood without aggravation of obesity or dyslipidaemia. *ActaPaediatr.* 2021 Mar;110(3). P. 855-856.
227. Tchang B. G., Saunders K. H., Igel L. I. Best Practices in the Management of Overweight and Obesity. *Med Clin North Am.* 2021 Jan;105(1). P. 149-174.
228. Teixeira G. P., Faria R. X. Influence of purinergic signaling on glucose transporters: A possible mechanism against insulin resistance. *Eur J Pharmacol.* 2021 Feb 5;892. P. 173743.
229. Teo Z.L, Tham Y.C, Yu M. et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021. 128(11). P. 1580–1591.
230. Thakkar H., Vincent V., Shukla S., Sra M., Kanga U., Aggarwal S., Singh A. Improvements in cholesterol efflux capacity of HDL and adiponectin contribute to mitigation in cardiovascular disease risk after bariatric surgery in a cohort with morbid obesity. *DiabetolMetabSyndr.* 2021 Apr 17;13(1). P. 46.
231. Toshiko Takao, Machi Suka, Hiroyuki Yanagisawa, Masato Kasuga. Combined effect of diabetic retinopathy and diabetic kidney disease on all-cause, cancer, vascular and non-cancer non-vascular mortality in patients with type 2 diabetes: A real-world longitudinal study . *J Diabetes Investig.* 2020 September . Vol. 11 No. 5. P. 1170-1180.
232. Trunov A.N., Chernykh D.V., Eremina A.V., Chernykh V.V. Cytokines and growth factors in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic surgery.* 2017. (1). P. 93-97.
233. Turan M, Turan G. Immunoreactivity of icam-1, mmp-2, and nesfatin-1 in lens epithelial cells of patients with diabetes mellitus with or without diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2022. 32(1). P. 255-262.
234. Tyrberg M, Nyström L, Arnqvist HJ, et al. Overweight, hyperglycemia and tobacco use are modifiable risk factors for onset of retinopathy 9 and 17 years after the diagnosis of diabetes - A retrospective observational nation-wide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017. (133). P. 21-29.

235. Uciechowski P., Dempke W. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine. *Oncology*. 2020;98(3). P. 131-137.
236. Urbancic M, Petrovic D, Zivin AM, Korosec P, FleZar M, Petrovic MG. Correlations between vitreous cytokine levels and inflammatory cells in fibrovascular membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mol Vis*. 2020 Jun 26 (26). P. 472-482.
237. Utsumi T, Noma H, Yasuda K, Goto H, Shimura M. Effects of ranibizumab on growth factors and mediators of inflammation in the aqueous humor of patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Sep; 259(9). P. 2597-2603.
238. Valanti E. K., Dalakoura-Karagkouni K., Siasos G. Advances in biological therapies for dyslipidemias and atherosclerosis. *Metabolism*. 2021 Mar;11 (1). P. 15-44.
239. Valle ML, Dworshak J, Sharma A, Ibrahim AS, Al-Shabrawey M, Sharma S. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling prevents inflammation and endothelial barrier disruption in retinal endothelial cells. *Exp Eye Res*. 2019. (178). P. 27–36.
240. Van der Heijden AA, Nijpels G, Badloe F, et al. Prediction models for development of retinopathy in people with type 2 diabetes: systematic review and external validation in a Dutch primary care setting. *Diabetologia*. 2020. 63(6). P. 1110–1119.
241. Von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021. 64(5). P.1037-1048.
242. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020. 8(4). P. 337-347.
243. Walke P. B., Bansode S. B., More N. P., Chaurasiya A. H. Molecular investigation of glycated insulin-induced insulin resistance via insulin signaling and AGE-RAGE axis. *BiochimBiophysActaMol Basis Dis*. 2021 Feb 1;1867(2)/ P. 16- 29.
244. Wang J, Xin X, Luo W, Wang R, Wang X, Si S, Mo M, Shao B, Wang S, Shen Y, Chen X, Yu Y. Anemia and Diabetic Kidney Disease Had Joint Effect on Diabetic

Retinopathy Among Patients With Type 2 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Dec 1; 61(14). P. 25.

245. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S.. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019 Feb 1;11(2). P. 28 - 54.

246. Wang Y, Wan H, Chen Y, et al. Association of C-peptide with diabetic vascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2020. 46(1). P. 33–40.

247. Wang Y., Che M., Xin J., Zheng Z., Zhang S. The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131(1). P. 10 - 60.

248. Wang Y., Yuan X. D., Dai X., Li F. Effect of 2-year resistance exercises on cardiovascular disease risk in prediabetes patients. *Zhonghua Neike zazhi*. 2021 Jan 1;60(1). P. 22-28.

249. Wei H., Li B., Sun A., Guo F. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. *Adv Exp Med Biol*. 2019;11 (7). P. 79-96.

250. Wei W., Hu M., Huang J., Yu S. Anti-obesity effects of DHA and EPA in high fat-induced insulin resistant mice. *Food Funct*. 2021 Feb 21;12(4). P. 1614-1625.

251. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on diabetic eye care: the International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018. 125(10). P. 1608–1622.

252. Wu F, Phone A, Lamy R, Ma D, Laotaweerungsawat S, Chen Y, et al. Correlation of aqueous, vitreous, and plasma cytokine levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020. 61(2). P. 26.

253. Xiao X., Yang C., Shao Y. D. Atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar; 502 (1). P. 293-304.

254. Xiao-Hong Xu, Bo Sun, Shan Zhong, Dong-Dong Wei, Ze Hong, Ai-Qiang Dong, Diabetic retinopathy predicts cardiovascular mortality in diabetes: a meta-analysis, *BMC Cardiovascular Disorders*, 2020. (20).P. 11.

255. Xie Y., Zhou W., Zhong Z., Zhao Z., Yu H., Huang Y., Zhang P.. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee

osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *ClinRheumatol*. 2021 Feb;40(2). P. 711-724.

256. Xue M, Mao X, Chen M, Yin W, Yuan S, Liu Q. The Role of Adaptive Immunity in Diabetic Retinopathy. *J Clin Med*. 2022 Nov 2; 11(21). P. 6499.

257. Yao L, Zhong Y, Wu J, et al. Multivariable logistic regression and back propagation artificial neural network to predict diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019. (12). P. 1943–1951.

258. Yao X, Pei X, Yang Y, Zhang H, Xia M, Huang R, Wang Y, Li Z. Distribution of diabetic retinopathy in diabetes mellitus patients and its association rules with other eye diseases. *Sci Rep*. 2021 Aug 20;11(1). P. 16.

259. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 2; 20(3). P. 649.

260. Ye J. Mechanism of insulin resistance in obesity: a role of ATP. *FrontMed*. 2021 Jun;15(3). P. 372-382.

261. Yeong JL, Loveman E, Colquitt JL, Royle P, Waugh N, Lois N. Visual cycle modulators versus placebo or observation for the prevention and treatment of geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 17. (12). P. 154.

262. Yue Li, Shawn Gappy, Xiuli Liu, Therese Sassalos, Tongrong Zhou, Andrew Hsu, Alice Zhang, Paul A Edwards, Hua Gao, Xiaoxi Qiao. Metformin suppresses pro-inflammatory cytokines in vitreous of diabetes patients and human retinal vascular endothelium. *PLoS One*. 2022. Jul 8;17(7). P. 51.

263. Yue T, Shi Y, Luo S, Weng J, Wu Y, Zheng X. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol*. 2022 Dec 13, (13). P.87.

264. Zachariah J. P., Shittu T., Wang Y. Lipid temporal trends in normal-weight youth. *Am Heart J*. 2021 Jan;231. P. 68-72.

265. Zahari Sham S. Y., Hanif E., Thambiah S. C., Samsudin I. N., Mohd Noor S., Osman M., Abdullah H. High sensitivity C-reactive protein: Its relationship with

metabolic syndrome and Framingham Risk Score. *Malays J Pathol.* 2021 Apr;43(1). P. 33-40.

266. Zhang B, Zhou Z, Zhang B, Wang D. Efficacy and safety of various treatments for proliferative diabetic retinopathy: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021. (12). P. 16.

267. Zhang S., Li L., Chen W., Xu S., Feng X., Zhang L. Natural products: The role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *PhytotherRes.* 2021 Jun;35(6). P. 2945-2967.

268. Zhao Y, Li X, Li S, et al. Using machine learning techniques to develop risk prediction models for the risk of incident diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Front Endocrinol.* 2022. (13). P. 59.

269. Zheng C, Wei X, Cao X. The causal effect of obesity on diabetic retinopathy: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Apr 3. (14). P.31.

270. Zhong Lin, Yu Wang, Dong Li, Liang Wen, Gang Zhai, Xiao Xia Ding, Dong Xiao Zang, Feng Hua Wang, Yuan Bo Liang. Higher prevalence of diabetic retinopathy among female Chinese diabetic patients with metabolic syndrome. *Japanese Journal of Ophthalmology.* 2022.(66). P:102–109.

271. Zhou X., Wang L. L., Tang W. J. Astragaloside IV inhibits protein tyrosine phosphatase 1B and improves insulin resistance in insulin-resistant HepG2 cells and triglyceride accumulation in oleic acid (OA)-treated HepG2 cells. *J Ethnopharmacol.* 2021 Mar 25. P. 24-28 :

272. Zhu B., Guo X., Xu H., Jiang B. Adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance in mice with diet-induced obesity is possibly associated with disruption of PFKFB3 in hematopoietic cells. *Lab Invest.* 2021 Mar;101(3). P. 32

273. Zhu X-R, Zhang Y-P, Bai L, et al. Prediction of risk of diabetic retinopathy for all-cause mortality, stroke and heart failure. Evidence from epidemiological observational studies. *Medicine* 2017. (96). P.5894.

274. Zhuang X, Cao D, Zeng Y, et al. Associations between retinal microvasculature/microstructure and renal function in type 2 diabetes patients with early chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. (168). P. 73.

ДОДАТОК А

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
доц. к.б.н.

I. I. Солонинко

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію.
- Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО, Гореча Марта Юївна, Лаповець Любов Євгенівна.
- Джерело інформації:** М. Ю.Гореча, Л.Є.Лаповець, С. О. Ткачук, Ю. М. Степась. Зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію. Медична та клінічна хімія. 2022. Т. 24. № 2. – С. 39-42.DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13204>
- Де впроваджено:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
- Форма впровадження:** матеріалилекцій, семінарів, практичних занять інтернів та слухачів курсів.
- Ефективність впровадження:** поглиблення знань слухачів стосовно зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію.
- Строки впровадження:** 2022 –2023 рр.

Відповідальний за впровадження
завуч кафедри клінічної лабораторної
діагностики ФПДО Львівського
національного медичного університету
ім. Данила Галицького, доцент, к.б.н.Г.Б.Лебедь
« 04 » 09 2023 р.


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор
 з науково-педагогічної роботи
 Львівського національного медичного
 університету імені Данила Галицького
 доц. к.б.н.  I. I. Солонинко
 «04» 09 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію.
2. **Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО, Гореча Марта Юївна, Лаповець Любов Євгенівна.
3. **Джерело інформації:** М. Ю.Гореча, Л.Є.Лаповець, С. О. Ткачук, Ю. М. Степась. Зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію. Медична та клінічна хімія. 2022. Т. 24. № 2. – С. 39-42. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13204>
4. **Де впроваджено:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
5. **Форма впровадження:** матеріали лекцій, семінарів, практичних занять інтернів та слухачів курсів.
6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань слухачів стосовно зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію.
7. **Строки впровадження:** 2022 –2023 рр.

Відповідальний за впровадження
 завуч кафедри клінічної лабораторної
 діагностики ФПДО Львівського
 національного медичного університету
 ім. Данила Галицького, доцент, к.б.н. Г.Б.Лебедь
 «04» 09 2023 р.





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію.
2. **Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО, Гореча Марта Юївна, Лаповець Любов Євгенівна.
3. **Джерело інформації:** М. Ю.Гореча, Л.Є.Лаповець, С. О. Ткачук, Ю. М. Степась. Зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію. Медична та клінічна хімія. 2022. Т. 24. № 2. – С. 39-42.DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13204>
4. **Де впроваджено:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
5. **Форма впровадження:** матеріалів лекцій, семінарів, практичних занять інтернів та слухачів курсів.
6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань слухачів стосовно зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію.
7. **Строки впровадження:** 2022 –2023 рр.

Відповідальний за впровадження
 завуч кафедри клінічної лабораторної
 діагностики ФПДО Львівського
 національного медичного університету
 ім. Данила Галицького, доцент, к.б.н.Г.Б.Лебедь
 «04» 09 2023 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор
науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
І. І. Солонинко
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Особливості клітинного імунітету у хворих на діабетичну ретинопатію.
2. **Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти, Гореча Марта Юіївна, Лаповець Любов Євгенівна.
3. **Джерело інформації:** Гореча М.Ю., Лаповець Л.Є., Акімова В.М., Лаповець Н.Є., Цимбала О.П. Особливості клітинного імунітету у хворих на діабетичну ретинопатію. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 2 (156), с. 96-98. DOI:10.29254/2077-4214-2020-2-156-96-98
4. **Де впроваджено:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; кафедра патологічної фізіології.
5. **Форма впровадження:** науково-навчальний процес кафедри (матеріали практичних занять для студентів).
6. **Ефективність впровадження:** ознайомлення студентів з особливостями клітинного імунітету у хворих на діабетичну ретинопатію.
7. **Строки впровадження:** 2022 – 2023 н.р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
професор, д.мед.н.

М. С. Рєгада
М. С. Рєгада

18.09.23

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

- **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. **Гореча М. Ю.**, Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Лаповець Н. Є., Цимбала О. П. Особливості клітинного імунітету у хворих на діабетичну ретинопатію. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 2 (156): 96-98.

DOI: [10.29254/2077-4214-2020-2-156-96-98](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-96-98)

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

2. **Marta Horecha**, Lubov Lapovets, Viorika Akimova, Natalija Bojkiv, Oksana Tsymbala, Sergii Tkachuk, Natalia Lisnianska. Levels of pro-inflammatory cytokines (IL1 β , IL18) and C-reactive protein in patients with diabetic retinopathy. The Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. - Vol 27 No 3 (2020): 251-156. Published: 2020-10-25 (SJR 0,15)

<https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1037>

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

3. **Horecha M.**, Lapovets L., Akimova V., Lapovets N., Martianova O. Proinflammatory Cytokines in Patients With Diabetic Retinopathy. The Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. – 2021. – Issue 28 (3). – P. 296-300.

<https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1063>

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

4. **Гореча М. Ю.**, Лаповець Л. Є., Ткачук С. О., Степась Ю. М. Зміни показників вуглеводного обміну та вмісту лептину у хворих на діабетичну ретинопатію. Медична та клінічна хімія. 2022. Т. 24. № 2. – С. 39-42.

DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13204>

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. **Гореча М. Ю.,** Лаповець Л. Є. Показники вуглеводного обміну хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому із інсуліновою залежністю. Матеріали XVIII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ), 01-03 жовтня 2020р.

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки)

6. **Гореча М. Ю.,** Лаповець Л. Є. Станклітинного імунітету у хворих на діабетичну ретинопатію при інсулінозалежному цукровому діабеті. Зб. матер. Всеукр. наук.-практ. конф. Із між нар. участю “YOUNGSCIENCE 2.0”; 2020 Лист.20; Київ. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2020. – Ст. 29.

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

7. **Horecha M.** Peculiarities of lipid exchange in patients with diabetic retinopathy. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YONG SCIENCE». Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 30 трав. 2022; Київ. С. 26-27.

DOI: 10.5281/zenodo.6815255 *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

ДОДАТОК В

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

- XVIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ), 01-03 жовтня 2020 р. (Львів, 2020) (*публікація*).
- Всеукр. наук.-практ. конф. із між нар. участю “YOUNGSCIENCE 2.0”; 20 Лист. 2020 р. (Київ, 2020) (*публікація*).
- XIX Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ), 15 жовтня 2021 р. (Львів, 2021) (*публікація*).
- Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE». Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 30 трав. 2022 р. (Київ, 2022) (*публікація*).