

существенно не влияют на динамику активности обоих антибиотиков, импрегнированных как в поликапроновые, так и коллагеновые матрицы. При анализе влияния температуры и освещения и времени хранения образцов методом двухфакторного дисперсионного анализа достоверные зависимости активности антибиотиков установлено только от времени их хранения.

Ключевые слова: матриксные материалы, коллаген, поликапролактон, импрегнация антибиотиками, цефазолин, линкомицин.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE RATE OF RELEASE OF ANTIBIOTICS FROM MICROFIBER POLYMER AND COLLAGEN MATRICES, TAKING INTO ACCOUNT THEIR STORAGE CONDITIONS

Pantus A. V.

Abstract. To date, a new trend is being pursued in medicine, which involves the combination of fibrous materials with therapeutic agents such as drug delivery systems and living cells. In this regard, reconstructive surgery has formed a new direction – tissue engineering, which aims at restoring biological functions, that is, regenerating tissue, not just replacing it with synthetic material. This approach allows purposeful management of the structural and functional state of cells involved in regenerative processes. In addition, toxic solvents for polymers are used in the synthesis of micro and nanofibers in this way. At present, a cheaper and safer method for the synthesis of fibrous matrices and the use of antibiotic-impregnated such matrix implants in surgical dentistry remains relevant.

The purpose of the study is to study the antibiotic-sorption capacity of the three-dimensional non-woven matrices we have created for the reconstruction of bone tissue defects made from polycaprolactone; the possibility of releasing an impregnated antibiotic from the matrix material. Samples of three-dimensional microfibrillar non-woven matrices for reconstruction of bone defects made according to our polycaprolactone technique were used. The microfibrillar frame we manufactured and the collagen pads were separated into fragments and sterilized by γ radiation. The impregnation of matrix samples was carried out under aseptic conditions by applying micropipette solutions of antibiotics (cefazolin at a final dose of 30 μg and lincomycin – 10 μg), followed by drying in a fat-free cabinet at a temperature of not more than 300C. To evaluate the preservation of antibiotics in samples of matrix materials and the possibility of their release in the active state in the environment used the most accessible and sufficiently sensitive biological test.

The results obtained indicate that in the tested parameters the level of light and temperature did not significantly affect the activity dynamics of both antibiotics impregnated in both polycaprone and collagen matrices. In the analysis of the effect of temperature and light and time of storage of the samples by the method of two-factor analysis of variance reliable dependence of the activity of antibiotics is established only on the time of their storage. Pathogenic and conditionally pathogenic oral microflora are mainly streptococci, staphylococci and actinomycetes, which are mainly characterized by high sensitivity to cephalosporins in lincosamides (which led to the choice of antimicrobials for this development).

Key words: matrix materials, collagen, polycaprolactone, antibiotic impregnation, cefazolin, lincomycin.

Рецензент – доц. Луценко Р. В.

Стаття надійшла 09.12.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-177-181

УДК 617.735-002-02:616.633.66+616.155.2]-076.5

^{1,2}Панченко Ю. О.

РАННІ СТІЙКІ РЕЦИДИВИ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКУЛОПАТІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ І ВМІСТ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

¹Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока» (м. Київ)

²Медичний центр «ЛАЗЕР Плюс» (м. Львів)

panchenko@laserplus.com.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органу зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.).

Вступ. Ендотелій – це біологічно активний моноклітинний шар на внутрішній поверхні судинної стінки, який регулює тонус судин, їх проникність, рологічні властивості крові, клітинну адгезію, проліферацію клітин підендотеліального шару, активацію запальних реакцій [1,2,3]. Ці функції ендотелію виконують завдяки продукції регуляторних чинників, серед яких

найголовнішим є специфічний гормон – ендотелін-1 (ЕТ1) [2,4].

ЕТ1 є поліпептидом з 21 амінокислотного залишку, молекулярної масою 2492 Д. До факторів, які експресують його утворення відносяться гіпоксія, ішемія, стрес [5,6]. Свою дію ЕТ1 реалізує через два типи рецепторів – Ета і Етб. Невисока концентрація ЕТ1 викликає дилатацію судин через Етб, тоді як висока концентрація активує ще й рецептори типу ЕТа на клітинах гладеньких м'язів, і, як результат, призводить до вираженої вазоконстрикції [7].

Патологічні стани, у тому числі гіперглікемія, супроводжуються активацією синтезу ЕТ1 з переважанням реакцій вазоконстрикції і порушенням мікроциркуляції [8]. Збільшення внутрішньоклітинної концентрації глюкози призводить до пошкодження ендотелію (механізми глюкозотоксичності) такими

шляхами: поліоловий (утворення і внутрішньоклітинне накопичення сорбітолу); гексозаміновий (утилізація фруктозаміну-6-фосфату до урідін-діфосфат-N-ацетилглюкозамін з модуляцією транскрипційного фактора NF- κ B); надмірний синтез протеїнази-C (PKC) і збільшення мітохондріальної продукції кисневих радикалів (ROS) шляхом PKC-активації NADP-залежної оксидази утворення токсичних кінцевих продуктів глікування (AGE), які знижують синтез оксиду азоту (NO) і експресію ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і, в свою чергу, підвищують експресію ET1 [9-11,12]. Виявлений прямий зв'язок між ступенем розвитку мікроангіопатії при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) та концентрацією ET1 у крові [13].

Відомо, що одним з найбільш важких ускладнень ЦД2 є розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) з можливим розвитком діабетичної макулопатії (ДМП) [14]. Через 10-15 років у хворих на ЦД2 з'являються ознаки ДР, а через понад 30 років – 90% мають цю патологію зору [15]. Для лікування важких форм ДМП застосовують хірургічні методи лікування і, в першу чергу, закриту субтотальну вітректомію (ЗСВ), у ході якої може бути виконано пілінг внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ) та етап панретинальної лазеркоагуляції сітківки (ПРЛК) [14,15,16].

Є дані, що вміст ET1 у зразках скловидного тіла і сироватці крові хворих на проліферативну ДР (ПДР) суттєво перевищував його вміст у контрольній групі [17]. Співвідношення внутрішньоочного та сироваткового рівнів ET1 у хворих та в контролі не відрізнялися та добре корелювали один з іншим. Та сама закономірність стосувалася фактору некрозу пухлин (TNF α), інтерлейкіну-6, фактору фон Віллебранда (vWF), sE-селектину, а також глікованого гемоглобіну (HbA1c), що дозволяє вважати ET1 маркером діабетичного пошкодження сітківки [18].

Мета дослідження: з'ясувати вплив ET1 на розвиток ранніх стійких рецидивів ДМП після хірургічного лікування у хворих на ЦД2.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження було когортне, проспективне. Під нашим спостереженням перебували 313 хворих на ЦД2 (313 очей) з ДМП та початковою (1-а група; n=40), помірною або тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР; 2-а група; n=92) та проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР; 3-я група; n=181). Усім хворим було виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження відповідно до протоколу ETDRS.

Рівень важкості ДР і ДМП встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали важкості діабетичної ретинопатії і діабетичної макулопатії Американської академії офтальмології (2002 р.) [15].

Всім хворим було виконане хірургічне лікування – різні варіанти закритої субтотальної вітректомії. 78 хворим (78 очей) виконали трипортову закриту субтотальну вітректомію; 85 хворим (85 очей) – закриту субтотальну вітректомію з видаленням ВПМ; 81 хворому (81 око) – закриту субтотальну вітректомію з видаленням ВПМ у поєднанні з етапом ПРЛК; 69 хворим (69 очей) – закриту субтотальну вітректомію з видаленням ВПМ та етапом ПРЛК у поєднанні з факоемульсіфікацією катаракти.

Визначали частоту ранніх стійких рецидивів ДМП після хірургічного лікування та вплив на них вмісту ET1 у крові.

У крові всіх пацієнтів до хірургічного втручання було визначено рівень ET1 методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів (Biomedica Immunoassays, Австрія). У якості контрольної групи було залучено 95 осіб відповідної статі та віку, які не мали патології зору.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Після проведення тестів Колмогорова-Смірнова і χ -квадрат був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ($p < 0,05$). У зв'язку з цим для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1; Q3) варіаційних рядів. Для порівняння категоріальних змінних використовували непараметричний критерій χ^2 Пірсона. У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ вважали вірогідними. Вивчення впливу факторних змінних на залежні, а також розробка математичних моделей виконувалися з використанням лінійного регресійного аналізу в обчислювальних середовищах GLZ і GRM. Відбір статистично значущих незалежних змінних регресійних рівнянь (предикторів) здійснювали в режимі покрокового виключення. Розраховували коефіцієнти регресії (β) та значущість їх відмінностей від нульової гіпотези. Для оцінки адекватності побудованих лінійних моделей використовували коефіцієнти множинної кореляції (R) і детермінації (R^2), а також критерій F. Про адекватність логістичних моделей судили по кривим операційних характеристик (ROC), при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC). Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності AUC від 0,5. Для логістичних моделей розраховували Wald статистику, коефіцієнти максимальної правдоподібності ($-2 \cdot \log$) та χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення. Раніше нами було встановлено, що частота рецидивів загалом склала 30,0%, по групах: у 1-й – 30,0%, у 2-й – 22,8% і у 3-й – 33,7% [19]. У всіх групах спостереження рівень ET1 у крові поступово збільшувався відповідно до важкості ДР. Максимальний рівень чинника був відмічений при ПДР, а мінімальний – при початковій НПДР [20]. Отримані нами результати співпадали з даними інших авторів та підтверджували патогенетичну значущість цього чинника ендотеліальної дисфункції для формування судинних порушень при ЦД2 [2,11,13,17,20]. Ефект високого вмісту ET1 був обумовлений його проліферативним ефектом у відношенні до фібробластів і формування епіретинальних мембран при ПДР [21]. При цьому вміст ET1 не відрізнявся при різних методах хірургічного втручання, також не було статистичної різниці між вмістом ET1 у кожній з груп при різних методах лікування ($p > 0,5$) [20].

Також нами раніше був показаний зв'язок ET1 з рецидивами при хірургічному лікуванні ДМП [20]. При цьому вміст ET1 за наявності рецидивів був достеменно вищим тільки у хворих 1-ї групи – у 1,4 рази ($p < 0,001$), у порівнянні з хворими тієї ж групи, що рецидивів не мали. У хворих решти груп такої різниці не було ($p > 0,2$). З цього виходило, що рівень ET1 мав значення для формування рецидивів тільки для хворих з початковою НПДР. Вочевидь, при вираженій НПДР та при ПДР для розвитку рецидивів на перший

план виходили інші чинники розвитку ДМП, до яких за даними можна віднести фактор некрозу пухлин (TNF α), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор фон Віллебрандта (vWF) та sE-селектин. За результатами мета-аналізу сюди ж можна залучити тромбоцитарний фактор росту (PDGF-BB), трофобластичний фактор росту (TGF β) та фактор, виділений з пігментного епітелію сітківки (PEDF), відомий як Serpin F1 (SERPINF1) [18,22].

У дослідженні рецидиви ДМП після хірургічного лікування ми розподілили за строком їх появи на три види: ранні перехідні, що виникали на 1-3 місяці та у подальшому зникали; ранні стійкі, що виникали на 1-3 місяці та потім лишалися на 6 місяців і 1 рік, та пізні, що виникали через 6 місяців і 1 рік [19]. Раніше було встановлено, що при застосуванні ЗСВ, а також при застосуванні ЗСВ з видаленням ВПМ, ПРЛК і ФЕК всі рецидиви були ранніми, з яких більшість (77,3 і 80,0%, відповідно) мали стійкий характер. При застосуванні ЗСВ з видаленням ВПМ, а також при застосуванні ЗСВ з видаленням ВПМ і ПРЛК більшість рецидивів відносилася до ранніх стійких та пізніх (відповідно, 91,3% та 95,7%).

Основною задачею цього дослідження стало з'ясування впливу вмісту ET1 в крові на наявність ранніх стійких рецидивів і розрахунок критичної (сигнальної) концентрації ET1 в крові, при якій цей вид рецидивів розвивався. Проведено однофакторний логістичний регресійний аналіз (використані дані 313 пацієнтів з ДМП). В якості залежної (результуючої) змінної використані індикаторні значення біноміальної змінної наявності (=1) або відсутності (=0) рецидивів протягом року спостереження; в якості незалежних змінних – безперервні значення ET1 (вміст у крові). Результати однофакторного логістичного регресійного аналізу подано у **таблиці 1**.

Регресійне рівняння впливу ET1 на ймовірність розвитку таких рецидивів ДМП мало вигляд:

$$P = 1 / (1 + e^{-(-2,766 + 0,581 \cdot ET1)}) \quad (1),$$

де ET1 – вміст ендотеліну-1 в крові (фмоль/мл).

Операційні властивості моделі продемонстровано на ROC-діаграмі (**рис. 1**). Вони мали задовільні характеристики: площа під ROC-діаграмою AUC=0,580 \pm 0,037; $-2 \cdot \log(\text{Likelihood})=158,55$; $\chi^2=4,59$ ($p=0,032$).

На діаграмі (**рис. 2**) зображено залежність чутливості, специфічності і точності розрахованої регресійної моделі прогнозування ймовірності рецидивів ДМП за значенням вмісту ET1 в крові. Діаграма застосована для визначення оптимальної ймовірності для розмежування позитивних і негативних прогнозів. На підставі аналізу значень показника точності в якості межового обрано значення ймовірності $P_{\text{меж}}=0,204$.

В **таблиці 2** наведено класифікаційні характеристики регресійної моделі при обраному значенні $P_{\text{меж}}$.

З метою практичного використання отриманих даних було проведено розрахунок критичного значення вмісту ET1 в крові, яке відповідає розвитку ранніх стійких рецидивів ДМП:

$$ET1 = \frac{-\ln\left(\frac{1}{P_{\text{меж}}} - 1\right) + 2,766}{0,581} \quad (2),$$

Таблиця 1 – Вплив ET1 на наявність ранніх стійких рецидивів ДМП

Показник	$\beta \pm SE$	W	95% BI	p
ET1	0,581 \pm 0,274	4,49	0,043-1,118	0,034
Вільний показник	-2,766 \pm 0,691	16,00	-(4,121-1,411)	<0,001

Примітки: $\beta \pm SE$ – бета-коефіцієнт регресійного рівняння та його стандартна похибка; W – Wald статистика; 95% BI – 95% вірогідний інтервал; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези.

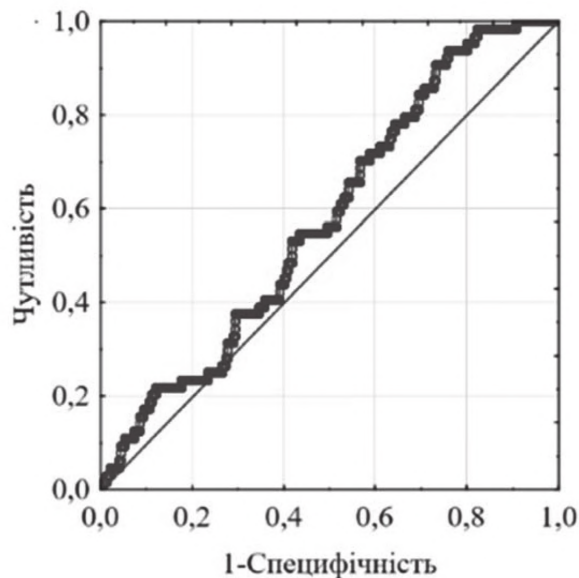


Рисунок 1 – Діаграма операційних характеристик регресійної моделі прогнозування ймовірності ранніх стійких рецидивів ДМП за значенням вмісту ET1 в крові.

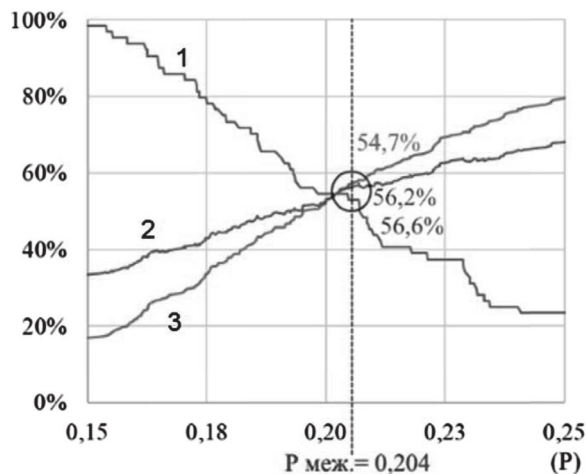


Рисунок 2 – Залежність чутливості (3), специфічності (1) і точності (2) від ймовірності прогнозу ранніх стійких рецидивів ДМП. На діаграмі зазначені: за вертикальною віссю – частота у %, за горизонтальною – ймовірність. Переривчаста вертикальна лінія відповідає значенню межової ймовірності $P_{\text{меж}}=0,204$. Цифрами вказані значення (згори до низу) чутливості, точності і специфічності, які співпадають з відсотками збігу прогнозованих і фактичних даних.

де ET1 – значення вмісту ET1 в крові (фмоль/мл); $P_{\text{меж}}$ – значення межової ймовірності.

Встановлено, що критичний рівень вмісту ET1 у крові до хірургічного лікування, при якому стає ймовірним розвиток ранніх стійких рецидивів ДМП протягом 1-го року після хірургічного лікування був більшим за 2,417 фмоль/мл з точністю 56,2%.

Таблиця 2 – Класифікаційна характеристика регресивної моделі прогнозування ймовірності рецидивів ДМП за вмістом ET1 в крові

Метод виявлення	Кількість позитивних результатів	P _{меж}	Кількість негативних результатів	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
Факт	64	0,204	249	54,7	56,6	56,2
Прогноз	35		141			

Висновки

1. У результаті проведених досліджень було виявлено зв'язок ранніх стійких рецидивів ДМП після хірургічного лікування у хворих на ДР та ЦД2 з початковим рівнем ET1.

2. Встановлено, що критичний рівень вмісту ET1 у крові до хірургічного лікування, при якому стає вірогідно ймовірним розвиток таких рецидивів ДМП, складає 2,417 фмоль/мл.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати підтверджують значущість ендотеліальної дисфункції та можливість застосування ET1 у якості маркера ДМП. Перспективним є подальше вивчення інших маркерів, які мають відношення до ДМП, для підвищення точності прогнозування, зокрема – прозапальних цитокінів та факторів, що регулюють агрегацію тромбоцитів.

Література

- Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34:1508-12.
- Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (the Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:985-1002.
- Feletou M. The endothelium, part I: multiple functions of the endothelial cells—focus on endothelium-derived vasoactive mediators. In *colloquium series on integrated systems physiology: from molecule to function.* Morgan Claypool Life Sci. 2011;3:1-306.
- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: part I. *Circulation.* 2003;108:1917-23.
- Schulze PC, Lee RT. Oxidative stress and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports.* 2005;7:242-8.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
- Rich S, McLaughlin VV. Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;108:2184-90.
- Tanowitz HB, Huang H, Jelicks LA. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease. *Infect Immun.* 2005;73:2496-503.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813-20.
- Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:685-94.
- Babik B, Peták F, Agócs S, Blaskovics I, Alács E, Bodó K, et al. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis. *OrvHetil.* 2018;159(33):1335-45.
- Xu B, Chibber R, Ruggiero D, Kohner E, Ritter J, Ferro A. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products. *FASEB J.* 2003;17:1289-91.
- Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:1061-8.
- Pasechnikova NV. Diabeticheskaya maculopatia. *Sovremennye aspekti patogeneza, kliniki, diagnostiki, lecheniya.* Kyiv: publishing house «Carbon LTD»; 2010. 154 s. [in Russian].
- Balashovich LI, Izmailov AS. Diabeticheskaya ophthalmopatia. SPb.: Man; 2012. 396 s. [in Russian].
- Xiao K, Dong YC, Xiao XG, Liang SZ, Wang J, Qian C, et al. Effect of Pars Plana Vitrectomy With or Without Cataract Surgery in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2019 Oct;10(5):1859-68.
- Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojto M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples. *Cytokine.* 2010 Mar;49(3):269-74.
- McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, Liang H, Lamoureaux E, Wang JJ, et al. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2014 May-Jun;28(3):419-25.
- Panchenko Yu. Effectiveness off different methods of surgical treatment of diabetic maculopathy in patients with type 2 diabetes. *American Science Journal.* 2019;2(28):27-34.
- Mogilevskyy SYu, Panchenko YuO, Ziablitsev SV. Zv'yazok endothelinu-1 z rozvitkom recidiviv pri khirurgichnomu likuvanni diabetichnoi maculopatii pri cukrovomu diabeti 2 tipu. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2019;3:34-42. [in Ukrainian].
- Chang W, Lajko M, Fawzi AA. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One.* 2018 Jan 19;13(1):e0191285. DOI: 10.1371/journal.pone.0191285
- Zhou J, Wang S, Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2012 May;37(5):416-20.

РАННІ СТІЙКІ РЕЦИДИВИ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКУЛОПАТІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ І ВМІСТ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Панченко Ю. О.

Резюме. У когортному проспективному дослідженні (n=313) у хворих з діабетичною макулопатією при цукровому діабеті 2 типу було показано патогенетичне значення високого вмісту в крові до початку хірургічного лікування ендотеліну-1 для виникнення ранніх стійких рецидивів ДМП після хірургічного лікування. Побудована регресійна модель впливу вмісту ендотеліну-1 на розвиток таких рецидивів (площа під ROC-діаграмою AUC=0,580±0,037; p=0,032). Критичний рівень вмісту ET1 у крові до хірургічного лікування, при якому стає вірогідним розвиток ранніх стійких рецидивів діабетичної макулопатії, складає 2,417 фмоль/мл.

Ключові слова: діабетична макулопатія, цукровий діабет 2 типу, хірургічне лікування, рецидування, ендотелін-1.

РАННИЕ СТОЙКИЕ РЕЦИДИВЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Панченко Ю. А.

Резюме. В когортном проспективном исследовании (n=313) у больных с диабетической макулопатией при сахарном диабете 2 типа было показано патогенетическое значение высокого содержания в крови до начала хирургического лечения эндотелина-1 для возникновения ранних устойчивых рецидивов ДМП после хирургического лечения. Построена регрессионная модель влияния содержания эндотелина-1 на развитие таких рецидивов (площадь под ROC-диаграммой $AUC=0,580\pm 0,037$; $p=0,032$). Критический уровень содержания ЭТ1 в крови до хирургического лечения, при котором становится возможным развитие ранних устойчивых рецидивов диабетической макулопатии, составляет 2,417 фмоль/мл.

Ключевые слова: диабетическая макулопатия, сахарный диабет 2 типа, хирургическое лечение, рецидивы, эндотелин-1.

EARLY PERSISTENT RELAPSES OF DIABETIC MACULOPATHY AFTER SURGICAL TREATMENT AND ENDOTELIN-1 LEVEL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Panchenko Yu. O.

Abstract. In type 2 diabetes mellitus (T2DM), a cascade of pathological reactions unfolds in the vascular endothelium, which, in turn, is included in the pathogenesis mechanisms and causes the development of complications. The main marker of endothelial function is its hormone – endothelin-1 (ET1).

The purpose of study was to investigate the impact of endothelin-1 blood level on development of early persistent relapses of diabetic maculopathy after surgical treatment in patients with type 2 diabetes mellitus.

We observed 313 patients T2DM (313 eyes) with DMP and initial (group 1; n=40), moderate or severe non-proliferative (NPDR; group 2; n=92) and proliferative diabetic retinopathy (PDR; group 3; n=181). The severity of retinopathy and DMP was determined in accordance with the recommendations of the American Academy of Ophthalmology (2002). In this study, patients underwent four types of surgical interventions: 78 patients underwent a three-port closed subtotal vitrectomy; 85 patients underwent additional peeling of the inner border membrane; in addition to these methods, 81 patients received panretinal laser coagulation of the retina, and cataract phacoemulsification was performed in 69 patients. The frequency of early of persistent relapses of diabetic maculopathy occurrence after surgical treatment and the impact of endothelin-1 blood level were investigated.

In a cohort prospective study (n = 313) in patients with diabetic maculopathy with type 2 diabetes mellites, the pathogenetic significance of high blood level of endothelin-1 before surgical treatment for the occurrence of early persistent relapses of diabetic maculopathy after surgical treatment was shown. A regression model of the effect of endothelin-1 level on the development of such relapses was constructed (area under the ROC diagram $AUC = 0.580 \pm 0.037$; $p = 0.032$). The critical level of endothelin-1 before surgical treatment, when it becomes possible to develop early persistent relapses of diabetic maculopathy, is 2.417 fmol/ml.

Key words: diabetic maculopathy, type 2 diabetes mellites, surgical treatment, relapse, endothelin-1.

Рецензент – проф. Безкоровайна І. М.

Стаття надійшла 10.12.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-181-188

УДК 616.12-008.46-085:575.174.015.3:616.441-006.5

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В., Гальчинська В. Ю., Бондар Т. М.

ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНІВ СИСТЕМИ β -АДРЕНОРЕЦЕПЦІЇ ТА ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків)

sn_p@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження є фрагментом НДР відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань: «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації: 0116U003038).

Вступ. Серцева недостатність (СН) важлива медична, соціальна та економічна проблема [1]. Захворюваність, поширеність та смертність від цієї патології на сьогоднішній день зберігаються високими, а прогноз як і раніше залишається несприятливим [1]. Оптимізація існуючих та розробка нових стратегій лікування є важливим при СН.

Інтерес до ролі гормонів щитоподібної залози (ГЩЗ) при СН збільшився за останнє десятиліття.

Експериментальні та ряд клінічних досліджень продемонстрували, що ГЩЗ протидіють прогресуванню СН, ймовірно, за рахунок геномних та негеномних ефектів у міокарді, судинах серця та всього організму [2]. У сучасних стандартах лікування СН, застосування ГЩЗ, за відсутності гіпотиреозу, не є рекомендованим [3]. Поряд з цим, при нетоксичному зобові (НЗ), найбільш поширеній патології ЩЗ, левотироксин (ЛТ) – визнана стратегія лікування, навіть за відсутності гіпофункції органу. Це дає змогу вивчити ефекти ЛТ при СН.

Кілька десятиліть тому було помічено, що серцево-судинні симптоми, виявлені при тиреотоксикозі, нагадують такі, як при гіперкатехолемії. Поряд з цим, було виявлено, що концентрація катехоламінів у крові зазвичай була нормальною чи навіть зниженою [4]. Щоб пояснити ці спостереження, було вису-