

Кирилюк М.Л.³, Сук С.А.^{1,2}, Риков С.О.¹, Могілевський С.Ю.¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна² Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня, м. Київ, Україна³ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Роль фракталкіну в розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2-го типу

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(1):10-15. doi: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158686

Резюме. Актуальність. Діабетичний макулярний набряк (ДМН) — серйозне ускладнення цукрового діабету (ЦД) і провідна причина втрати зору у працездатного населення більшості розвинених країн. **Мета дослідження:** вивчити особливості вмісту фракталкіну в сироватці крові та провести аналіз зв'язку фракталкіну із товщиною шарів макули при різних формах ДМН у хворих на ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Дослідження проведені у 82 хворих на ЦД 2-го типу (145 очей), розділених на 4 групи відповідно до форми ДМН. Результати отримані за допомогою однофакторного дисперсійного і регресійного аналізу, методикою побудови логістичних моделей регресії. **Результати.** Фракталкін крові не асоціюється як із ризиком низького значення (значення більші Q1) товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, так і з загальним високим ризиком погіршення стану макули. **Висновки.** Фракталкін являє собою новий перспективний терапевтичний засіб лікування діабетичних захворювань сітківки.

Ключові слова: цукровий діабет; фракталкін; діабетичний макулярний набряк

Вступ

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) є серйозним ускладненням цукрового діабету (ЦД) і провідною причиною втрати зору у працездатного населення більшості розвинених країн [1, 2]. Макулярний набряк присутній загалом у 25 % хворих на ЦД, залишається клінічною ознакою, найбільш тісно асоційованою із потовщенням центральної ямки (визначається на оптичній когерентній томографії) і просочуванням флуоресцеїну (виявляється при ангіографічних дослідженнях) [3].

Нормальний зір потребує скоординованої клітинно-клітинної комунікації серед резидентних нейронів сітківки, клітин Мюллера, астроцитів. Тому, незважаючи на наявність за ЦД судинних аномалій у вигляді діабетичної ретинопатії (ДР),

втрата клітин у нейронній сітківці підтримує думку про діабетичне ураження сітківки в тому числі і як про нейродегенеративне захворювання [4]. Так, мікрогліальна активація спостерігається в експериментальних моделях ранньої (початкової) ДР [5, 6], а дослідження *in vitro* показують, що гліковані сполуки, які вступають в реакцію з мікроглією, сприяють активації клітин мікроглії та індукують виділення прозапальних цитокінів [7]. При цьому внесок мікроглії в опосередковане запалення пошкодження сітківки за ЦД ще недостатньо зрозумілий.

Розвиток будь-якої запальної реакції, у тому числі неспецифічної, яка спостерігається за ЦД 2-го типу, ініціює каскад різних імунологічних реакцій, значиму роль в якому відіграють гормони жирової тканини [8, 9] та цитокіни, що відповідають за

активацію, проліферацію і хемотаксис. Ці невеликі за розміром білки отримали назву «хемокіни» через здатність викликати так званий спрямований хемотаксис [10]. Одним із членів великої родини хемокінів є хемокін CX3CL1, або фракталкін (названий так завдяки своїй фрактальній геометрії).

Фракталкін експресується на мембранах здорових нейронів, і його сигнали до мікроглії опосередковуються унікальним хемокіновим рецептором CX3CR1, відомим як пов'язаний з G-білком рецептор 13 (GPR13). CX3CR1 — білок, який у людини кодується геном CX3CR1 [11]. Фракталкін впливає на розчинний домен хемоатрактантів і через CX3CR1 активується на клітинах макрофагах мікроглії та інших периферичних лейкоцитах [12]. Його унікальність забезпечується наявністю у нього фіксованої і розчинної форм. У мембранозв'язаному стані фракталкін проявляє властивості молекули адгезії на ендотеліальних і епітеліальних клітинах [13]. Розчинний хемокіновий домен людського фракталкіну є хемотаксичним для T-клітин і моноцитів. Фракталкін підсилює міграцію лейкоцитів з кров'яного русла в тканини за рахунок підвищення селективно опосередкованого зв'язування, викликаючи адгезію і, в кінцевому підсумку, міграцію лейкоцитів через шар ендотеліальних клітин.

В експерименті виявлено зменшення розчинного фракталкіну в тканинах сітківки мишей Ins2Akita-KO, зниження кількості нейронів, збільшення кількості мікроглії сітківки і посилення морфологічної активації в діабетичній сітківці мишей, у яких відсутній ген CX3CR1 (Ins2Akita CX3CR1-Wild-тип мишей) [14]. В клінічній офтальмології були спроби дослідження рівня фракталкіну в рідкій волозі очей разом з епідермальним фактором росту, фактором росту фібробластів 2, трансформуючим фактором росту α , інтерфероном- $\alpha 2$ і γ , інтерлейкінами і TNF- α у взаємозв'язку з товщиною макули після інтравітреального введення ранібізумабу при ДМН [15]. Все вищевикладене говорить про необхідність подальшого вивчення ролі фракталкіну в розвитку ДМН у хворих на ЦД 2-го типу, дослідження внеску мікроглії в опосередковане запалення пошкодження сітківки за ЦД, особливо у взаємозв'язку із товщиною шарів макули.

Мета дослідження: вивчити особливості вмісту фракталкіну в сироватці крові та провести аналіз зв'язку фракталкіну із товщиною шарів макули при різних формах діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у 82 хворих на ЦД 2-го типу (145 очей), розділених на 4 групи відповідно до форми ДМН. Усім пацієнтам було проведено лабораторне (глікований гемоглобін (HbA1c), фракталкін) та комплексне офтальмологічне обстеження. Середній вік пацієнтів становив $65,25 \pm 10,85$ року, середня тривалість ЦД — $14,00 \pm 7,05$ року (\pm SD), середній рівень HbA1c — $8,40 \pm 1,58$ % (\pm SD). При

визначенні форми ДМН ми віддавали перевагу класифікації Американської академії офтальмології [16]. Відповідно до цієї класифікації ми розділили хворих з ДМН на 4 групи: 0 — ДМН відсутній, 1 — ДМН легкий, 2 — ДМН помірний, 3 — ДМН тяжкий.

Критеріями включення у відкрите дослідження були добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік понад 18 років, наявність ЦД 2-го типу. Критеріями невключення були вагітність, наявність ендокринних захворювань, що призводять до ЦД за типом 2 при ендокринопатіях (синдром Кушинга, диспітуїтаризм, синдром полікістозних яєчників, спадкові ендокринопатії), ЦД 1-го типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання (в тому числі в анамнезі), декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, наявність протейнурії, пошкодження зорового нерва, глаукоми і зрілої катаракти.

Концентрацію фракталкіну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору для кількісного визначення фракталкіну людини RayBio® Human Fractalkine ELISA Kit Protocol фірми Ray Biotech, Inc (США) з використанням аналізатора IEMS Reader MF (Labsystems, Фінляндія).

Офтальмологічне обстеження включало візометрію, периметрію, тонометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію з ангиографією, фундускопію (з фотографуванням очного дна). Для аналізу були використані такі інструментальні показники: товщина шару нервових волокон (nerve fibre layer — NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer — GCL), внутрішнього граничного шару (inner posterior layer — IPL), центральна товщина сітківки (central sector), об'єм макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальна товщина центральної ямки (minimum in fovea), середня товщина макули (area thickness).

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався в пакеті MedCalc v. 18.11 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Бельгія), включав однофакторний дисперсійний і регресійний аналіз. Аналіз результатів дослідження проводився також з використанням статистичного пакета EZR v. 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Японія), що представляє графічний інтерфейс до R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Австрія). При проведенні статистичного аналізу використано критерій Крускала — Уолліса, критерій порівняння Бартлетта, метод побудови логістичних моделей регресії. Ступінь і напрямок зв'язку факторних і результуючої ознак оцінювалися за показником відношення шансів (ВШ), розраховувався 95% довірчий інтервал (ДІ) показника [17–19]. Критичний рівень статистичної значимості відмінностей $p < 0,05$.

Результати

Вміст фракталкіну в сироватці крові в пацієнтів з ЦД 2-го типу при різних формах ДМН подано на рис. 1.

При проведенні статистичного аналізу концентрації фракталкіну в сироватці крові (центрів розподілу) не було виявлено відмінностей за медіанним значенням між пацієнтами чотирьох груп ($p = 0,50$ за критерієм Крускала — Уолліса).

При проведенні порівняння ступеня варіабельності (дисперсії) показників рівня фракталкіну в крові для пацієнтів чотирьох груп нами не виявлено статистично значимої відмінності між групами ($p = 0,06$ за критерієм Бартлетта). У той же час слід зазначити, що варіабельність показника (стандартне відхилення $SD = 0,64$ нг/мл) для умовно об'єднаної групи ДМН 2–3 було статистично значимо вище, ніж в іншій умовно об'єднаній групі ДМН 0–1 (стандартне відхилення $SD = 0,31$ нг/мл) ($p = 0,003$, $F = 4,3$, дисперсія вища більше ніж в 4 рази).

Для аналізу зв'язку рівня показників фракталкіну із непогіршенням стану макули за даними NFL, GCL, IPL, центральної товщини сітківки (central sector), об'єму макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальної товщини центральної ямки (minimum in fovea), середньої товщини макули (area thickness) були використані методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії.

Аналіз зв'язку вмісту фракталкіну в крові із товщиною NFL + GCL + IPL. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат $NFL + GCL + IPL > 115$ мкн (значення більші Q1), інакше $Y = 0$. Таким чином проводився аналіз ризику низького (> 115 мкн) значення товщини NFL + GCL + IPL. У табл. 1 наведені результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з шансом наявності низького значення товщини NFL + GCL + IPL ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку із NFL. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат

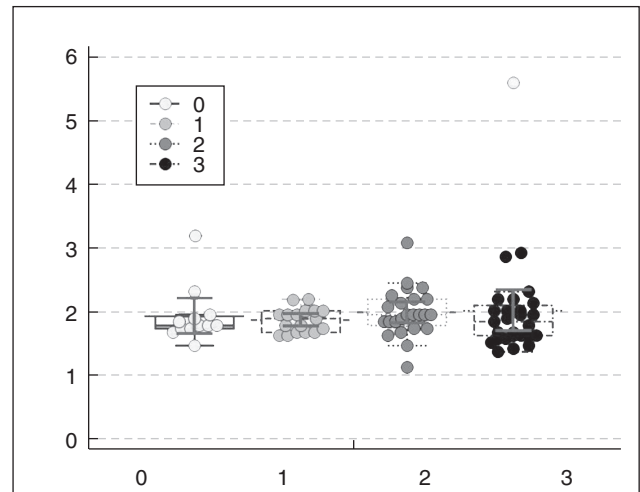


Рисунок 1. Рівень фракталкіну в крові у пацієнтів з ЦД 2-го типу при різних формах ДМН: ДМН 0 (0), ДМН 1 (1), ДМН 2 (2), ДМН 3 (3). Указані медіанне, мінімальне та максимальне значення, значення Q1 і QIII та 95% ДІ. При порівнянні показників використано критерій Крускала — Уолліса

$NFL > 31$ мкн (значення більші Q1), інакше $Y = 0$. Таким чином проводився аналіз ризику низького ($NFL > 31$ мкн) значення NFL. У табл. 2 наведені результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з шансом наявності низького значення товщини NFL ($p = 0,97$).

Аналіз зв'язку із GCL. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат $GCL > 84$ мкн (значення більші Q1), інакше $Y = 0$. Таким чином проводився аналіз ризику низького ($GCL > 84$ мкн) значення товщини GCL. У табл. 3 наведені результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з шансом наявності низького значення товщини GCL ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку із minimum in fovea. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат мінімального значення тов-

Таблиця 1. Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком низького значення товщини NFL + GCL + IPL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,33 \pm 0,68$	0,62	–

Таблиця 2. Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком низького значення товщини NFL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,03 \pm 0,73$	0,97	–

Таблиця 3. Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком низького значення товщини GCL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,64 \pm 0,67$	0,34	–

щини fovea > 195 мкн (значення більші QI), інакше $Y = 0$. Таким чином проводився аналіз ризику наявності низького (minimum in fovea > 195 мкн) значення мінімальної товщини центральної ямки. У табл. 4 наведені результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з шансами наявності низького мінімального значення товщини fovea ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку із central sector. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат central sector ≥ 248 мкн (значення більші QI), інакше $Y = 0$. Таким чином проводився аналіз ризику низького (central sector ≥ 248 мкн) значення товщини central sector. У табл. 5 наведені результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком низького значення товщини central sector ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку із area thickness. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат area thickness > 284 мкн (значення більші QI), інакше $Y = 0$. Таким чином проводився

аналіз ризику низького (area thickness > 284 мкн) значення товщини area thickness. У табл. 6 наведені результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком низького значення товщини area thickness ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку із volume macula. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат volume macula > 8,03 мм³ (значення більші QI), інакше $Y = 0$. Таким чином проводився аналіз ризику низького (volume macula > 8,03 мм³) значення volume macula. У табл. 7 наведені результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком низького значення volume macula ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку із volume fovea. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат volume fovea > 0,19 мм³ (значення більші QI), інакше $Y = 0$. Таким чином проводився аналіз ризику низького (volume fovea > 0,19 мм³) значення volume fovea. У табл. 8 наведені результати однофакторного аналізу.

Таблиця 4. Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком низького значення мінімальної товщини центральної ямки

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	0,27 \pm 0,72	0,71	–

Таблиця 5. Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком низького значення мінімальної товщини central sector

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	0,39 \pm 0,73	0,59	–

Таблиця 6. Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком низького значення товщини area thickness

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	-0,36 \pm 0,70	0,96	–

Таблиця 7. Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком низького значення volume macula

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	-0,02 \pm 0,71	0,98	–

Таблиця 8. Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком низького значення volume fovea

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	0,34 \pm 0,73	0,64	–

Таблиця 9. Зв'язок показників фракталкіну з високим значенням загального ризику погіршення стану макули

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	-0,30 \pm 0,52	0,56	–

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком низького значення volume fovea ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку із загальним ризиком. При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y = 1$) прийнято результат, коли негативний результат був за ≥ 4 показниками, інакше $Y = 0$. Таким чином проводився аналіз ймовірності високого загального ризику. У табл. 9 наведені результати однофакторного аналізу.

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня фракталкіну з високим значенням загального ризику погіршення стану макули ($p > 0,05$).

Обговорення

Власні результати дослідження концентрації фракталкіну в сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу показали відсутність вірогідних відмінностей (за критерієм Крускала — Уолліса) центрів розподілу фракталкіну між пацієнтами із різними формами ДМН порівняно із діабетичними пацієнтами без ДМН.

Але спостерігається зміщення вгору центрів розподілу рівнів фракталкіну в крові із збільшенням тяжкості ДМН, про що опосередковано свідчить вірогідне зростання (в 4 рази) дисперсії рівнів фракталкіну із збільшенням тяжкості ДМН. Середній рівень концентрації фракталкіну в сироватці крові у наших дослідженнях відповідає результатам дослідження фракталкіну у хворих із ускладненим ЦД 2-го типу та ожирінням (0,989–1,031 нг/мл) [20].

В нашій роботі показано, що у хворих на ЦД 2-го типу вміст фракталкіну в крові не асоціюється із загальним високим ризиком погіршення стану макули та із ризиком низького значення (значення більші Q1) товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки, середньої товщини макули.

Показано, що інтравітреальне введення рекомбінантного фракталкіну мишам з діабетом знижує осадження фібриногену і периваскулярну кластеризацію мікроглії в сітківці при системному запаленні. Ці дані свідчать про те, що дерегуляція мікрогліальної активації за допомогою втрати сигналу фракталкін/CX3CR1 порушує цілісність судин у сітківці при системному запаленні [21]. Потенційні переваги застосування фракталкіну являють собою перспективний сценарій для лікування діабетичних та інших захворювань сітківки [14].

Висновки

1. У хворих на ЦД 2-го типу вміст фракталкіну в крові не асоціюється із ризиком низького значення (значення більші Q1) товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки,

об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки, середньої товщини макули та із загальним високим ризиком погіршення стану макули.

2. У хворих на ЦД 2-го типу із збільшенням тяжкості ДМН вірогідно ($p = 0,003$) у 4 рази зростає дисперсія рівнів фракталкіну в крові.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003 Sep;26(9):2653-64.
2. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 Jan;25(1):23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005.
3. Antonetti DA, Klein R, Gardner WTh. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMra1005073.
4. Barber, AJ. A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Apr;27(2):283-90. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00023-X.
5. Gyurko R, Siqueira CC, Caldon N, Gao L, Kantarci A, Van Dyke TE. Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *J Immunol*. 2006 Nov 15;177(10):7250-6.
6. Liang KJ, Lee JE, Wang YD, et al. Regulation of dynamic behavior of retinal microglia by CX3CR1 signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Sep;50(9):4444-51. doi: 10.1167/iov.08-3357.
7. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Sep;30(5):343-58. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002.
8. Malachkova NV, Kyryliuk ML, Komarovska IV. Serum adiponectin levels in obese type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2017;5:39-44. doi: 10.31288/oftalmolzh201753944.
9. Malachkova NV, Kyryliuk ML, Komarovska IV. Association between serum resistin level and diabetic retinopathy in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J ophthalmol (Ukraine)*. 2017;4:9-13. doi: 10.31288/oftalmolzh20174913.
10. Imai T, Hieshima K, Haskell C, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell*. 1997 Nov 14;91(4):521-30. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80438-9.
11. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: The immune system in health and disease*. 6th ed. New York: Garland Science; 2005. 77-79 pp.
12. Cardona AE, Pioro EP, Sasse ME, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat Neurosci*. 2006 Jul;9(7):917-24. doi: 10.1038/nn1715.
13. Mizutani N, Sakurai T, Shibata T, et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by

Fractalkine. *J Immunol.* 2007 Dec 1;179(11):7478-87.

14. Cardona SM, Mendiola AS, Yang YC, Adkins SL, Torres V, Cardona AE. Disruption of Fractalkine Signaling Leads to Microglial Activation and Neuronal Damage in the Diabetic Retina. *ASN Neuro.* 2015 Oct 29;7(5). pii: 1759091415608204. doi: 10.1177/1759091415608204.

15. Shiraya T, Kato S, Araki F, Ueta T, Miyaji T, Yamaguchi T. Aqueous cytokine levels are associated with reduced macular thickness after intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema. *PLoS One.* 2017 Mar 27;12(3):e0174340. doi: 10.1371/journal.pone.0174340.

16. AAO. Diabetic Retinopathy PPP - Updated 2017. Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2017>. Accessed: Dec 2017.

17. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editors. *Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines.* Bristol: BMJ Books; 2000. 240 p.

18. Jekel JF, Katz DL, Elmore JG, Wild DMG. *Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine.* Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2007. 421 p.

19. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.

20. Kravchun P, Kadykova O, Gabisoniya T. New markers of progression of chronic heart failure in patients with myocardial infarction, type 2 diabetes and obesity. *Georgian Med News.* 2015;(238):60-64.

21. Mendiola AS, Garza R, Cardona SM, et al. Fractalkine Signaling Attenuates Perivascular Clustering of Microglia and Fibrinogen Leakage during Systemic Inflammation in Mouse Models of Diabetic Retinopathy. *Front Cell Neurosci.* 2017 Jan 10;10:303. doi: 10.3389/fncel.2016.00303.

Отримано 25.01.2019 ■

Кирилюк М.Л.³, Сук С.А.^{1,2}, Рыков С.А.¹, Могилевский С.Ю.¹

¹ Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ України, г. Київ, Україна

² Київська городська клінічна офтальмологічна лікарня, г. Київ, Україна

³ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

Роль фракталкина в развитии диабетического макулярного отека у больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. Диабетический макулярный отек (ДМО) — серьезное осложнение сахарного диабета (СД) и ведущая причина потери зрения у работоспособного населения большинства развитых стран. **Цель исследования:** изучить особенности содержания фракталкина в сыворотке крови и провести анализ связи фракталкина с толщиной слоев макулы при разных формах ДМО у больных СД 2-го типа. **Материалы и методы.** Исследования проведены у 82 больных СД 2-го типа (145 глаз), разделенных на 4 группы в соответствии с формой ДМО. Результаты получены с помощью однофакторного дисперсионного и регрессионного анализа, методикой по-

строения логистических моделей регрессии. **Результаты.** Фракталкин крови не ассоциируется как с риском низкого значения (значения больше Q1) толщины слоя нервных волокон, слоя ганглионарных клеток, внутреннего пограничного слоя, центральной толщины сетчатки, объема макулы и центральной ямки, так и с общим высоким риском ухудшения состояния макулы. **Выводы.** Фракталкин представляет собой новый перспективный терапевтический метод лечения диабетических заболеваний сетчатки.

Ключевые слова: сахарный диабет; фракталкин; диабетический макулярный отек

M.L. Kyryliuk³, S.A. Suk^{1,2}, S.O. Rykov¹, S.Yu. Mogilevskyy¹

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² Kyiv Clinical Ophthalmologic Hospital, Kyiv, Ukraine

³ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The role of fractalkine in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Diabetic macular edema (DME) is a severe complication of type 2 diabetes mellitus (DM) and a leading cause of vision loss in the working age population of most developed countries. The gold standard for DME treatment should be based on a good control of glycemia along with control of lipids and renal function. However, despite the systemic metabolic control values being essential for patients with diabetic retinopathy, it has proven to be insufficient for DME if it appears. In these patients, additional measures are needed in order to avoid the subsequent loss of vision. The aim of the work was to assess the content of blood fractalkine in patients with type 2 DM and DME in conjunction with the indicators of the thickness of the macula layers. **Materials and methods.** The study involved 82 patients with type 2 DM (145 eyes), divided into 4 groups in accordance with the DME form. The average

age of patients was 65.25 ± 10.85 years, the average duration of DM — 14.00 ± 7.05 years, the average level of HbA1c — 8.40 ± 1.58 %. **Results.** Using analysis of variance and regression analysis, methods for constructing logistic regression models, we have shown that fractalkine is not associated with the risk of not low values ($> Q1$) of nerve fiber layer, ganglion cell layer, inner plexiform layer, central sector of macula, thickness of fovea. **Conclusions.** Fractalkine may be a promising new therapeutic method for the treatment of diabetic retinal diseases. DME tends to be a chronic disease, although spontaneous recovery is not uncommon. It is important to recognize that 35 % of patients with macular edema had spontaneous resolution after 6 months if untreated.

Keywords: diabetes mellitus; fractalkine; diabetic macular edema