

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика



МИХАЛЬЧИК СЕРГІЙ ВАЛЕРІЙОВИЧ

УДК 617.741-004.1-001.6-089-048.34

**КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПРОФІЛАКТИЦІ
ТА ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ**

14.01.18 – Офтальмологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті,
МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Завгородня
Наталія Григорівна**, Запорізький державний
медичний університет, МОЗ України, завідувач
кафедри офтальмології, м. Запоріжжя

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Бездітко Павло
Андрійович**, Харківський національний
медичний університет, МОЗ України, завідувач
кафедри офтальмології, м. Харків

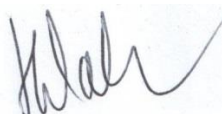
доктор медичних наук, професор **Веселовська
Наталія Миколаївна**, ПВНЗ «Київський
медичний університет», професор кафедри
хірургічних хвороб №2, м. Київ

Захист відбудеться «13» вересня 2018 р. об 12.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, за адресою: 03126, Україна, м. Київ, просп. Комарова, 3, Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», кафедра офтальмології НМАПО імені П. Л. Шупика, актовий зал.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, за адресою 04112, України, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий «10» серпня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д26.613.05,
к. мед. н., доцент



Н. С. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. В останні роки відзначається зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД). За останні 13 років поширеність цієї патології в нашій країні зростає на 54,5%, а захворюваність - на 82% (Зак К.П. і соавт., 2015). У 2013 р. кількість зареєстрованих хворих ЦД в Україні склала 1 380 047 людей. За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації, кількість дорослих хворих на ЦД у 2015 р. досягла 415 млн. (до 2040 р. прогнозується збільшення до 642 млн). Як причина смерті ЦД займає третє місце після хвороб серцево - судинної системи та онкологічних захворювань. Стійка тенденція до зростання кількості хворих на ЦД вивела діабетичну ретинопатію (ДРП) на одне з провідних місць серед причин слабкості і сліпоти у всьому світі. Проте недостатньо чітке уявлення про патогенез ускладнень ЦД гальмує розробку ефективних методів його терапії та профілактики (З. Ф. Веселовська, 2016, М. В. Сидорова, 2017, Yamagishi & Matsui 2011, М. Elahy, С. R. Dass, 2014).

Пошуку дієвих методів лікування і профілактики ДРП на сучасному етапі присвячений ряд наукових досліджень, спрямованих на з'ясування ключових молекулярних механізмів розвитку. Встановлено, що висока концентрація глюкози викликає цілий ряд метаболічних порушень, як всередині клітин, так і в екстрацелюлярному просторі. При цьому в якості ініціальних порушень метаболізму, що призводять до ураження судин, нервів та інших структур, розглядається не тільки підвищення рівня глюкози, а й зростання концентрації ряду продуктів вуглеводного і ліпідного обміну в крові і тканинах органу зору найважливіших катаболічних і анаболічних процесів в організмі (Р. Belenky, 2007, А. А. Sauve, 2008, Г. Д. Ловля, 2011, В. Н. Сакович, 2013, Е. В. Мальцев, 2015, В. А. Скибчик, 2016).

Одну із провідних ролей у патогенезі ДРП відіграють процеси активації вільно – радикального окиснення, що приводять до структурних і функціональних порушень клітинних мембран і мембраноподібних структур. Тому, представляється досить важливим вивчення процесів гальмування розвитку перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисного модифікування білків при ЦД і ушкодження мембран ендотелію судин сітківки за допомогою жиророзчинних антиоксидантів, здатних вбудовуватися в мембрани формених елементів крові, ендотелію й ліпопротеїдів.

Універсальними та специфічними препаратами, що нормалізують обмінні процеси в сітчастій оболонці ока є коротколанцюгові каротиноїди, -це комплекс життєво важливих і незамінних антиоксидантів природного походження - лікопіну, бета-каротину та лютеїну.

Методи профілактики й лікування ДРП, що використовуються сьогодні (лазеркоагуляція сітківки, вітректомія, інтравітреальне введення анти-VEGF препаратів), досить діючі, але вимагають супроводу препаратами, що поліпшують тканинний метаболізм можуть бути призначені на довгий період. До таких препаратів належать каротиноїди. Найчастіше в офтальмологічній практиці використовуються каротиноїди (зеаксантин, лютеїн).

У літературі є дані про застосування коротколанцюгових каротиноїдів: бета-каротина, лікопіна, астаксантина у лікуванні дистрофічних захворювань ока. Роботи, що стосуються їх значення в терапії очних ускладнень ЦД нечисленні. Не визначено їх вплив на основні порушені метаболічні процеси в оці при розвитку та прогресуванні ДРП, відсутнє наукове обґрунтування та дані про клінічну ефективність застосування коротких каротиноїдів в якості лікувальних засобів при ДРП, що й зумовило актуальність проведення даного дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана як частина науково-дослідної теми кафедри офтальмології Запорізького ДМУ «Розробка та удосконалення шляхів корекції морфологічних та функціональних змін органа зору при катаракті, глаукомі та очних ускладненнях цукрового діабету», № держреєстрації 0113U0005087, роки виконання 2013-2018 р.

Мета роботи: підвищення ефективності лікування хворих на діабетичну ретинопатію при цукровому діабеті 2-го типу шляхом корекції метаболічних порушень з застосуванням коротколанцюгових каротиноїдів

Завдання дослідження:

1. Визначити стан окисного модифікування білків та перекисного окиснення ліпідів у хворих на ДРП при ЦД 2-го типу із різними стадіями.
2. Визначити стан антиоксидантної ензиматичної системи крові (активність глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази, каталази) у хворих на ДРП при ЦД 2-го типу із різними стадіями.
3. Дослідити особливості змін системи NO у хворих на на ДРП при ЦД 2-го типу із різними стадіями.
4. Дослідити особливості змін ключових молекулярних регуляторів ангіогенезу – (PEDF) і фактору росту ендотелію судин (VEGF) у хворих на ДРП при різних стадіях
5. Дослідити у хворих на ДРП при ЦД 2-го типу вплив застосування коротколанцюгових каротиноїдів на рівень пігментноепітелій залежного фактору (PEDF) і фактору росту ендотелію судин (VEGF) та стан антиоксидантного профілю крові.
6. Дослідити у хворих на ДРП ефективність застосування коротколанцюгових каротиноїдів, шляхом визначення впливу на клінічні показники стану зорового аналізатору (гостота та поле зору, ПЕЧФ, КЧЗМФ)

Об'єкт дослідження – Діабетична ретинопатія.

Предмет дослідження –дослідження в динаміці показників, що характеризують стан зорового аналізатору: зорові функції, електрична чутливість та лабільність зорового аналізатора, світлова чутливість зорового аналізатора, томографія з підрахунком гангліонарних клітин сітківки, а також біохімічних показників сироватки крові і імуноферментних показників крові при використанні коротколанцюгових каротиноїдів в комплексному лікуванні хворих на ДРП (різні стадії) при ЦД 2-го типу ,

Методи дослідження: офтальмологічні (візометрія,периметрія на

автоматизованому сферопериметрі PTS-910 (OPTOPOL, Poland), тонометрія по Маклакову, біомікроскопія (SL-1E(Topcon Corporation, Japan), офтальмоскопія з лінзою Гольдмана, офтальмоскоп YZ6F (Китай), визначення порога електричної чутливості й лабільності зорово-нервового аналізатора за фосфеном на електричному стимуляторі зорового нерва – Фосфен-2 («Фосфен», Україна), оптична когерентна томографія STRATUS OCT-3000 з підрахунком гангліонарних клітин сітківки на томографі високої роздільної здатності ZEISS Cirrus HD-OCT 4000 (3D image); біохімічні – визначення вмісту в сироватці крові VEGF (васкуло-ендотеліального фактору росту) і PEDF (активності пігментного епітеліозалежного фактора) імунофлюоресцентним методом, визначення ліпідного профілю, ферментного профілю крові. Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0».

Наукова новизна отриманих результатів.

*Доповнено наукові дані про взаємозв'язок між активацією оксидативного стресу (підвищення показників окисної модифікації білків крові ($p < 0,05$)), зміни показників вмісту ліпопротеїдів низької та високої щільності ($p < 0,05$), що підтверджується значним зниженням потенціалу антиоксидантної ензиматичної системи крові, а саме: активності глутатіонпероксидази ($p < 0,05$), супероксиддисмутази ($p < 0,05$), каталази ($p < 0,05$) та дисфункцією системи NO – iNOS. У формуванні проявів ДРП, відповідно до стадій, встановлений кореляційний зв'язок з показниками активності ГПР ($r = + 0,39, p < 0,05$), СОД ($r = + 0,51, p < 0,05$), каталази крові ($r = + 0,41, p < 0,05$). Вміст в крові факторів регуляції ангиогенезу змінювався у відповідності до прогресування ДРП: підвищення проангіогеного фактору VEGF ($p < 0,05$) та зниження фактору PEDF ($p < 0,05$).

* Доповнено наукові дані, що антиоксиданти із групи коротколанцюгових каротиноїдів (Лікопін) здатні викликати регресію молекулярно-біохімічних процесів, пов'язаних з розвитком клінічних ознак ретинопатії в пацієнтів із ЦД. Одержані нові дані, що коротколанцюгові каротиноїди сприяють нормалізації експресії ключових молекулярних регуляторів ангиогенезу – пігментного фактора епітеліального походження (PEDF) і фактора росту ендотелію судин (VEGF), а також показників системи NO – експресію iNOS і вміст стабільного метаболіту NO. Подібна дія пов'язана з гальмуванням (активних форм кисню) АФК-залежних механізмів ретинопатії й гальмуванням реакцій оксидативного стресу (зниження маркерів окисної модифікації білка) на тлі підвищення активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД), каталази і глутатіонпероксидази (ГПР).Встановлений прямий позитивний взаємозв'язок між включенням коротколанцюгових каротиноїдів та рівня VEGF ($r = + 0,34, p < 0,05$), рівня PEDF ($r = + 0,92, p < 0,05$) і світлочутливості сітківки ($r = + 0,62, p < 0,05$).

*Розширено наукові знання про можливості коротколанцюгових каротиноїдів (лікопін): спостерігалась регресія клінічних ознак ДРП відповідно до стадії: підвищення гостроти зору ($p < 0,05$) та світлочутливості

сітківки в зоні 0-10 градусів на 118 Дб, у зоні 11-50 гради на 890 Дб ($p < 0,05$), зменшення кількості відносних скотом, ПЕЧФ ($p < 0,05$) та зменшення товщини сітківки у макулярній зоні (ОКТ) у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. Запропонований спосіб лікування діабетичної ретинопатії «Спосіб профілактики та лікування діабетичної ретинопатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет» в співавт. з Завгородня Н.Г., Пат. № 87687 UA № u201311774, що полягає в призначенні пацієнтам з ДРП додатково каротиноїдів тримісячними курсами двічі на рік.

Включення в комплексну терапію коротколанцюгових каротиноїдів (лікопіну) сприяє гальмуванню розвитку ДРП та приводить до поліпшення зорових функцій, а саме: підвищення гостроти зору в 90% очей, проти 68 % у групі контролю ($p < 0,05$), підвищення світлочутливості сітківки в зоні 0-10 градусів на 42%, проти 25% у групі контролю ($p < 0,05$), стабілізує зорові функції в 38% очей, проти 14% у групі контролю. ($p < 0,05$).

Впровадження у практику Розроблені способи консервативного лікування впроваджені в практику: очних відділення КЗ «Міська лікарня № 3» м. Запоріжжя; Запорізької обласної клінічної лікарні, КЗ «Міська лікарня №9», Центр відновлення зору ТОВ «ВІЗУС», м. Запоріжжя, Запорізької обласної клінічної лікарні, Криворізька міська лікарня № 4 "Дніпропетровської обласної ради". Основні положення дисертаційної роботи включені в програму навчального циклу ЗДМУ та кафедри офтальмології та неврології ДМА (Акти впровадження).

Нововведення № 410/2/15. Спосіб профілактики та лікування діабетичної ретинопатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В.; Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сфері охорони здоров'я. Випуск 2. Том 1. Київ – 2016. – С.330.

Особистий внесок автора. Спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Завгородньою Н.Г. визначено завдання й методологію дослідження. Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертації. Дисертант оволодів методами клініко-інструментальних обстежень та безпосередньо брав участь у проведенні всіх клінічних обстежень. Особисто здійснювалося ведення медичної документації всіх пацієнтів, формування груп хворих, створена комп'ютерна база даних, проаналізовано і узагальнено одержані результати дослідження, проведена їх статистична обробка, написані всі розділи дисертаційної роботи, підготовлені наукові публікації та доповіді на конференціях. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом проведено огляд літератури, збір клінічного матеріалу, проведено узагальнення та сформульовано висновки. Ідея Патенту України на корисну модель «Спосіб профілактики та лікування діабетичної ретинопатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет» належить науковому керівнику доктору мед. наук, професору Завгородній Н.Г.

Висновки дисертації і практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником, д. мед. наук, професором Завгородньою Н.Г.

Біохімічні та іміноферментні дослідження виконані у ЦНІЛ ЗДМУ (зав. – д.мед. наук, професор Абрамова А.В.). Здобувач самостійно робив забір зразків для досліджень, систематизацію та аналіз отриманих результатів.

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

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації обговорені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Філатовські читання» (м. Одеса, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016); на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Первинна глаукома й судинна патологія ока» (м. Запоріжжя, 2012, 2015); на 73-й, 74-й підсумкових науково-практичних конференціях ДЗ «Запорізька медична академії післядипломної освіти, МОЗ України» (м. Запоріжжя, 2012, 2013), на засіданнях Запорізького обласного товариства офтальмологів (м. Запоріжжя, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015).

Публікації. Основні аспекти дисертації викладені в 22 публікаціях. З них 6 статей у журналах і збірниках, відповідно Переліку наукових фахових видань України, 2 – статті у іноземних фахових журналах, 1 патент України на корисну модель, 14 – у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій, з'їздів, симпозіумів.

Обсяг і структура роботи. Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 144 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатками. Дисертація ілюстрована 20 таблицями, 13 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 314 найменування, з них 185 кирилицею та 129 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Для дослідження залучені 178 хворих (356 очей) на ЦД 2-го типу з діабетичною ретинопатією (ДРП) та без, у віці від 45 до 70 років (середній вік $53,0 \pm 1,9$), 83 чоловіків і 9 жінок. Хворі розділені на 2 групи. Основна група - 97 пацієнтів (195 очей), яким поряд з загально прийнятим курсом терапії призначався препарат з вмістом коротколанцювого каротиноїду лікопіну. Коротколанцюгові каротиноїди надходили в організм людини при пероральному прийомі препарату Мультикаренол (виробництва НПО ВИТАН). Хворі основної групи протягом 4-х тижнів щодня отримувала по 1 чайній ложці Мультикаренола в день. Контрольна група - 81 пацієнт (159 очей), що одержували такий самий курс дедистрофічної терапії (альфа-ліпоєву кислоту, мембранопротектори, вітаміни групи В) без включення лікопіну. На очах хворих на ДРП при ЦД 2-го типу проводились дослідження зорових функцій та стану сітківки. Визначалися гострота зору, поле зору, поріг

електричної чутливості зорового нерву та лабільність зорово-нервового аналізатору за фосфеном, а також проводилась офтальмоскопія та ОКТ макулярної та парамакулярної зон сітківки.

У всіх хворих до початку дослідження й по закінченню періоду приймання препарату у сироватці крові визначали основні біохімічні показники, а також концентрацію стабільних метаболітів оксиду азоту, загальний білок, окисну модифікацію білка (ОМБ), глутатіонпероксидазу, каталазу, супероксиддисмутазу, нітриту, нейроспецифічну енолазу iNOS, а також VEGF та PEDF.

Усі пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні. Усім пацієнтам рекомендувалося не змінювати свій звичайний спосіб життя й режим харчування. Контроль над станом їх здоров'я здійснювався медичним персоналом клініки. Для збереження і подальшої обробки матеріалів була створена електронна база даних. Статистична і графічна обробка отриманих даних проводилася з використанням ліцензійної програми «STATISTICA ® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5)

Результати досліджень. Наведені результати обстежень, проведених на очах хворих на ЦД 2-го типу в залежності від стадії ДРП при включенні коротколанцюгових каротиноїдів та без них (табл. 1, 2) Відмічено, що достовірно збільшувалась гострота зору на очах хворих основної групи у хворих без проявів ДРП до $0,98 \pm 0,02$, на 12,2% ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії до $0,92 \pm 0,05$, на 15,2% ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $0,73 \pm 0,04$, на 16,4% ($p < 0,05$) (табл 1). Відмічено достовірне збільшення сумарного полю зору у хворих без проявів ДРП до 490° ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії до 486° ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії до 480° ($p < 0,05$), при проліферативній стадії до 474° ($p < 0,05$), кількість скотом в стандартних крапках зменшилося в на 66,4%, проти 9,7% у контрольній групі ($p < 0,05$). Також відмічено при проведенні комп'ютерної периметрії підвищення світлочутливість сітківки в зоні 0-10 градусів на 118 Дб, у зоні 11-50 град. на 890 Дб проти 781 Дб в контролі ($p < 0,05$), зменшилася кількість відносних скотом. Достовірно зменшувався поріг електричної чутливості зорового нерву при всіх стадіях ДРП в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Показники визначення лабільності (КЧЗМ за фосфеном) підвищилися при порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Клініко-електрофізіологічні показники свідчать про те, що при призначенні антиоксидантної терапії відбувалось покращення стану нервових клітин сітківки, в порівнянні з групою контролю. По закінченню курсу лікування переважна більшість хворих трьох основних груп відзначали зниження зорової стомлюваності, поліпшення орієнтування в приміщенні й на вулиці (за анкетуванням).

Таблиця 1

Порівняння показників зорових функцій на очах хворих на ДРП при застосуванні коротколанцюгових каротиноїдів ($M \pm m$)

Показники	Без ознак ДРП		Непроліферативна ДРП		Препроліферативна ДРП		Проліферативна ДРП	
	Основна n=36	Контрольна n=34	Основна n=90	Контрольна n=57	Основна n=34	Контрольна n=35	Основна n=35	Контрольна n=35
Гострота зору, од								
Вихідний стан	0,86 ±0,01	0,87 ±0,06	0,78 ±0,04	0,79 ±0,06	0,61 ±0,03	0,68 ±0,12	0,49 ±0,12	0,41 ±0,12
Після лікування	0,98± 0,02*	0,9 ±0,04	0,92 ±0,05*	0,78 ±0,03	0,73 ±0,04*	0,67 ±0,03*	0,55 ±0,04*	0,48 ±0,01
Поле зору, град								
Вихідний стан	467° ±6,8	470° ±8,8	462° ±9,4	467° ±10,42	468° ±9,56	458° ±8,6	460° ±9,8	455° ±12,8
Після лікування	490° ±4,8*	478° ±4,2	486° ±6,7*	465° ±2,3	480° ±3,2*	463° ±5,8	474° ±5,2*	467° ±4,6*
Поріг електричної чутливості зорового нерву, мкА								
Вихідний стан	60,3 ±1,4	62,3 ±1,4	69,7 5,75	65,7 ±4,5	71,2 ±0,9	70,2 ±0,9	73,5 ±0,6	70,5 ±1,7
Після лікування	51,2 ±0,8*	56,2 ±1,3*	42,4 ±1,8*	59,2 ±3,3	62,1 ±0,8*	65,1 ±3,2*	63,2 ±0,7*	64,5 ±1,7*
Лабільність зорово-нервового аналізатору за фосфеном, Гц								
Вихідний стан	40,3± 1,82	41,2 ±0,62	37,3 ±2,8	38,3 ±3,16	35,4 ±3,9	33,4 ±2,1	30,6 ±3,51	31,6 ±6,51
Після лікування	45,2 ±1,6*	43,2 ±0,7*	44,5±1 ,2*	41,2 ±1,3	45,3 ±2,2*	39,2 ±1,2*	39,8 ±1,5*	35,6 ±1,7*

Примітки: * - $p < 0,05$ серед всіх показників між основною та контрольною групами

Позитивна динаміка зорових функцій супроводжувалась поліпшенням картини очного дна. У пацієнтів, що одержували комплексне лікування з лікопіном, повна або часткова регресія гемо - і плазморагій відбулася в 82,6%. На очах контрольної групи поліпшення було виявлено тільки на 21,9% очей, однак були зафіксовані випадки (9,4%) появи нових крововиливів або помірної ексудації. Методом ОКТ відмічено (табл.2) зменшення товщини сітківки у макулярній зоні: при непроліферативній стадії - на 27 мкм -16,1% ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії - на 43,6 мкм -23,2% ($p < 0,05$), при проліферативній стадії - на 59,7 мкм -20,6% ($p < 0,05$), у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$) (Табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння показників ОКТ макулярної зони сітківки на очах хворих на ДРП при застосуванні коротколанцюгових каротиноїдів (М ± m)

Показник	Без ознак ДРП		Непроліферативна ДРП		Препроліферативна ДРП		Проліферативна ДРП	
	Основна n=36	Контрольна n=34	Основна n=90	Контрольна n=57	Основна n=34	Контрольна n=35	Основна n=35	Контрольна n=35
Товщина сітківки, мкм								
Вихідний стан	156,2 ±6,96	158,7 ± 8,96	167,4 ±5,43	169,4 ± 7,97	188,1 ± 7,02	180,1 ± 9,02	290,2 ± 14,4	295,7 ±17,14
Після лікування	130,3 ±7,8*	141,2 ± 7,5*	140,4 ± 6,7*	160,1 ±5,31	144,5 ± 6,1*	160,4 ±11,2*	230,5 ± 12,7*	265,1 ±14,0*

Примітки: * - $p < 0,05$ серед всіх показників між основною та контрольною групами

Проведений аналізі динаміки показників, що характеризують процеси перекисного окиснення та енергетичного обміну (ОМБ, вміст каталази, глутатіонпероксидази, нітритів та iNOS), а також динаміку показників прота антиангіогенного балансу у плазмі крові хворих на ЦД 2-го типу під впливом терапії, що включає короткі каротиноїди (лікопін) та без них. Результати дослідження активності ферментів АОС у хворих показали, що активність ферментів супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази знижена в крові у пацієнтів з ДРП і залежить від стадії ДРП, причому більше знижена активність глутатіонпероксидази, що відповідає за захист ліпідних мембран клітин від оксидативного стресу (ОС).

У хворих на ЦД 2-го типу з різними стадіями ДРП при порівнянні даних (табл. 3) бачимо, що включення у комплекс лікування коротколанцюгового каротиноїду (лікопіну) покращує стан антиоксидантної системи, що проявляється у маркерах окисної деструкції білків — альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і кетонфенілгідрозонів (КФГ) у основній групі, а саме зниження ОМБ ($p < 0,05$).

Достовірне підвищення каталази крові - антиоксидатного показника у основній групі у хворих на ЦД 2-го типу з різними стадіями ДРП та без очних ускладнень ($p < 0,05$), можна пояснити високою мобільністю АОС на ранніх етапах захворювання. Ця активність ферменту крові відображає компенсаторну активацію системи антиокислювального захисту. Фермент каталаза знешкоджує надлишок пероксиду водню, та таким чином, протидіє ефектам оксидантів. Відмічено достовірне підвищення фермента глутатіонпероксидази - антиоксидатного показника у основній групі у хворих на ЦД 2-го типу з різними стадіями ДРП та без очних ускладнень ($p < 0,05$).

Таблиця 3.

Динаміка біохімічних показників плазми крові у хворих на ЦД 2-го типу після проведення курсу антиоксидантної терапії в основній та контрольній групах (M ± SD)

Групи хворих	Хворі без ознак ДРП		Непроліфератив на ДРП		Препроліфератив на ДРП		Проліферативна ДРП	
	Основна а n=36	Контрольна n=34	Основна на n=90	Контрольна n=57	Основна n=34	Контрольна n=35	Основна а n=35	Контрольна n=35
Окисна модифікація білків, у.о./г/білка								
Вихідний стан	2,43 ±0,06	2,36 ±0,07	2,8 ±0,07	2,6 ±0,05	4,3 ±0,07	4,2 ±0,05	6,60 ±0,03	6,80 ±0,07
Після лікування	2,0 ±0,08*	2,6 ±0,04*	2,4 ±0,03*	3,6 ±0,08*	2,8 ±0,04*	3,2 ±0,02*	3,6 ±0,09*	4,8 ±0,02*
Каталаза, мкат/мл								
Вихідний стан	4,3 ±0,06	4,5 ±0,06	3,0 ±0,02	3,2 ±0,02	2,23 ±0,04	2,49 ±0,07	1,89 ±0,04	1,92 ±0,02
Після лікування	6,5 ±0,04*	4,5 ±0,03	5,5 ±0,09*	4,9 ±0,07*	3,6 ±0,05*	3,0 ±0,12*	3,2 ±0,07*	3,0 ±0,02*
Глутатіонпероксидаза, ГSH/мг білка/хв								
Вихідний стан	17,2 ±0,1	16,8 ±0,1	18,1 ±0,06	17,6 ±0,08	15,9 ±0,04	14,9 ±0,05	9,9 ±0,07	9,5 ±0,05
Після лікування	40,2 ±0,07*	35 ±0,08*	38,3 ±0,17*	32,3 ±0,06*	37 ±0,17*	28,6 ±0,09*	23,4 ±0,07*	17,9 ±0,05*
Супероксиддисмутаза, у.о. /мг/білка /хв								
Вихідний стан	130,7 ±9,3	140 ±7,3	125,6 ±4,1	133 ±6,1	112,6 ±5,3	129,5 ±9,3	111,8 ±4,3	109,6 ±6,3
Після лікування	320 ±11,3*	280 ±8,2*	301 ±8,6*	220,3 ±3,6*	231,1 ±6,5*	260,4 ±8,5*	256,7 ±9,9*	286,3 ±11,9*
Нітриди, мкмоль/л								
Вихідний стан	4,78 ±0,04	4,9 ±0,07	5,25 ±0,03	5,0 ±0,04	5,56 ±0,01	5,89 ±0,06	6,72 ±0,09	6,23 ±0,07
Після лікування	3,8 ±0,09*	4,1 ±0,07*	4,5 ±0,03	4,9 ±0,06	4,8 ±0,12*	5,1 ±0,07	4,9 ±0,13*	5,3 ±0,1*
iNOS, pg/ml								
Вихідний стан	5,58 ±0,05	5,45 ±0,07	5,65 ±0,09	5,5 ±0,06	4,79 ±0,05	4,9 ±0,08	4,23 ±0,03	4,00 ±0,05
Після лікування	2,6 ±0,02*	3,4 ±0,07*	2,8 ±0,09*	3,7 ±0,05*	3,2 ±0,01*	3,90 ±0,07*	2,90 ±0,06*	3,70 ±0,02*

Примітки: * - p < 0,05 серед всіх показників між основною та контрольною групами.

Коротколанцюгові каротиноїди потенціюють глутатіонову антиоксидантну систему ферментів, що включає глутатіонпероксидазу (ГПР), глутатіонредуктазу та глутатіонтрансферазу перешкоджає накопиченню токсичних продуктів перекісного окиснення ліпідів, відіграє важливу роль в детоксикації, деградації та виведенні із організму чужорідних органічних субстанцій, та бере участь в механізмах регуляції проліферації та апоптозу.

При порівнянні показника СОД, (табл.3) динаміки антиоксидатного профіля у групах хворих на ЦД 2-го типу у хворих в основній групі з різними стадіями ДРП та без очних ускладнень ($p < 0,05$). Приведені дані свідчили про більш вагому корекцію порушення у системі прооксидантно-антиоксидантного захисту у хворих з препроліферативною та проліферативною стадією ДРП при включенні коротколанцюгових каротиноїдів. Відмічалось досить суттєва достовірна різниця показників метаболітів NO у хворих з різними стадіями ДРП при призначенні коротколанцюгових каротиноїдів. Таким чином, показник нітритів, iNOS у крові може слугувати додатковим діагностичним критерієм для визначення стадійності захворювання та гальмування проліферативного процесу ДРП. При порівнянні даних обстежених пацієнтів відмічається достовірне зниження iNOS у групах хворих у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Гальмування надлишкової гіперпродукції NO під дією каротиноїдів здатно знешкодити пошкоджуючий ефект на ендотелій судин ока, у тому числі і по відношенню до гангліонарних клітин сітківки, та сповільнити апоптоз клітин.

Оцінюючи дані (табл. 4), слід зазначити, що при застосуванні короткого каротиноїду (лікопіну) відбувається достовірне зниження VEGF у плазмі крові хворих з різними стадіями ДРП та без очних ускладнень у основній групі ($p < 0,05$). Достовірно більш виражене, ніж в контрольній групі. Показано достовірне зниження VEGF у хворих на ЦД 2-го типу з різними стадіями ДРП та без очних ускладнень, а саме у хворих з проліферативною стадією на 13,7 пг/ моль, з препроліферативною стадією – на 39,3 пг/моль, 8,21 % ($p < 0,05$), з непроліферативною стадією – на 17,5 пг/моль -15,1%, 40,2 % ($p < 0,05$) та без очних ускладнень на 15,7 пг/ моль-16,2%, у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень кластеру VEGF у сироватці крові вірогідно зменшується при ДРП при призначенні антиоксидатної терапії, також гальмуються процеси у препроліферативній й проліферативній стадіях, бо є кумулятивний протиангіогенний ефект..

Динаміка стану протиангіогенного фактору PEDF, що має безліч біологічних функцій, а саме противоішемичну функцію та запобігання утворенню судин, відмічає його достовірне підвищення у плазмі крові у групах хворих з різними стадіями ДРП та без очних ускладнень у основній групі ($p < 0,05$). Відмічено достовірне підвищення протиангіогенного фактору PEDF у хворих на ЦД 2-го типу з різними стадіями ДРП та без очних ускладнень, а саме: у хворих з проліферативною стадією - на 38,2% ($p < 0,05$), з препроліферативною стадією – на 18,8 % ($p < 0,05$), з непроліферативною стадією – на 12 %, у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень кластеру PEDF у сироватці крові вірогідно збільшувався при включенні каротиноїдів у лікування ДРП при всіх стадіях та мав протиангіогенний ефект. Збільшення фактору, виділеного з пігментного епітелію сітківки, який у свою чергу є одним із захисних бар'єрів для руйнуючої дії оксидантів на пігментний епітелій.

Таблиця 4.

**Динаміка показників про- та антиангіогенних факторів крові
у хворих основної та контрольної груп після
проведення курсу антиоксидантної терапії (M ± m)**

Група	Хворі без ознак ДРП		Непроліферативна ДРП		Препроліферативна ДРП		Проліферативна ДРП	
	Основна n=36	Контрольна n=34	Основна n=90	Контрольна n=57	Основна n=34	Контрольна n=35	Основна n=35	Контрольна n=35
VEGF у сироватці крові, пг/моль								
Вихідний стан	96,7 ±0,1	98,40 ±0,2	116,1 ±0,8	118,60 ±0,78	263,40 ±0,3	266,0 ±0,2	270,1 ±1,3	276,3 ±0,3
Після лікування	81,0 ±0,3*	93,5 ±0,8*	98,6 ±0,6*	108,3 ±0,8*	223,5 ±0,8*	243,5 ±0,6*	256,4 ±0,9*	263,5 ±0,8*
PEDF у сироватці, пг/моль								
Вихідний стан	53,40 ±0,2	50,40 ±0,2	46,20 ±0,3	47,5 ±0,3	38,0 ±0,1	36,4 ±0,3	25,2 ±0,8	24,3 ±0,2
Після лікування	59,05 ±0,1*	53,4 ±0,3	52,5 ±0,8*	46,8 ±0,1*	46,8 ±0,12*	41,3 ±0,5*	40,8 ±0,5*	32,3 ±0,5*

Примітки: * - $p < 0,05$ показників між основною та контрольною групами.

У основній групі хворих відмічено зменшення рівня загального холестерину, а саме: $4,15 \pm 0,2$ ммоль/л проти $5,15 \pm 0,1$ ммоль/л у хворих без проявів ДРП, при непроліферативній ДРП – $4,12 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$), при препроліферативній ДРП – $5,3 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$), при проліферативній ДРП – $5,13 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). Відмічено зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності у основній групі $0,98 \pm 0,03$ ммоль/л проти $1,76 \pm 0,03$ ммоль/л у хворих без проявів ДРП, при непроліферативній ДРП – $1,0 \pm 0,12$ ммоль/л проти $1,88 \pm 0,02$ ммоль/л, при препроліферативній ДРП – $1,09 \pm 0,04$ ммоль/л проти $1,68 \pm 0,14$ ммоль/л, та при проліферативній ДРП – $1,04 \pm 0,07$ ммоль/л проти $1,67 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Рівень компенсації вуглеводного обміну варіював від добре компенсованого (HbA_{1c} - до цільового рівня <7%) в 84% хворих від загального числа, до некомпенсованого (HbA_{1c} > 12%) в 16% хворих. Концентрація HbA_{1c} склала в середньому $9,5\% \pm 0,45\%$ ($p < 0,05$). Поділ хворих за рівнем компенсації вуглеводного обміну не виявило чіткої залежності частоти появи геморагій від ступеня компенсації вуглеводного обміну.

При проведенні кореляційного аналізу методом рангової кореляції Спірмена встановлений прямий позитивний взаємозв'язок у формуванні проявів діабетичної ретинопатії з показниками активності АОС крові: СОД ($r = + 0,90$, $p < 0,05$), ГПР ($r = + 0,40$, $p < 0,05$); каталази крові ($r = + 0,40$, $p < 0,05$); та кореляційний зв'язок рівня PEDF ($r = + 0,864$, $p < 0,05$) та VEGF ($r = + 0,34$, $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Лікування і профілактика ДРП відноситься до числа найбільш значущих проблем в офтальмології. Результати клінічних та клініко-біохімічних досліджень доводять роль оксидантного фактору у патогенезі діабетичної ретинопатії. Поглиблені дослідження PEDF, VEGF та системи NO при цьому захворюванні вказали на значний вплив на механізм розвитку захворювання. Перспективним залишається пошук методів та засобів лікування ДРП, що дозволяли б впливати на патофізіологічні механізми. Обнадійливим в цьому напрямку є застосування сучасних коротколанцюгових каротиноїдів

2. У хворих на ДРП визначено підвищення показників окисної модифікації білків крові при проліферативній стадії – до $6,80 \pm 0,07$ (309,9%) ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $4,30 \pm 0,05$ (195,45%) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – до $2,80 \pm 0,07$ (127,27%) ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю - $2,20 \pm 0,24$; підвищення вмісту ліпопротеїдів низької щільності при проліферативній стадії – до $6,5 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $4,7 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – до $3,2 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$), в контролі - $2,6 \pm 0,01$ ммоль/л.

3. У хворих на ДРП змінений потенціал антиоксидантної ензиматичної системи крові, а саме: знижена активність глутатіонпероксидази при проліферативній стадії ДРП – до $9,9 \pm 0,05$ (23,57%) ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $14,9 \pm 0,05$ (35,48%) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – до $18,1 \pm 0,1$ (43%) ($p < 0,05$), в контролі - $42,0 \pm 0,98$, супероксиддисмутази - при проліферативній стадії – до $111,0 \pm 6,3$ (31,71%) ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $129,0 \pm 9,3$ (36,85%) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – до $133,0 \pm 6,1$ (38%) ($p < 0,05$), в контролі - $350,0 \pm 5,85$; каталази при проліферативній стадії- до $1,80 \pm 0,02$ (32,72%) ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $2,30 \pm 0,07$ (41,81%) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії до $3,00 \pm 0,02$ (54,54%) ($p < 0,05$) в контролі - $5,50 \pm 0,01$. У формуванні проявів ДРП встановлений кореляційний зв'язок з показниками активності ГПР ($r = + 0,40$, $p < 0,05$), СОД ($r = + 0,90$, $p < 0,05$), каталази крові ($r = + 0,40$, $p < 0,05$).

4. При ДРП у хворих з різними стадіями ДРП підвищені показники нітритів: при проліферативній стадії – до $6,70 \pm 0,09$ (216,1%) ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $5,60 \pm 0,06$ (180,64%) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – до $5,00 \pm 0,04$ (161,29%) ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю $3,1 \pm 0,6$; а також підвищені показники iNOS при проліферативній стадії - до $4,0 \pm 0,03$ (181,81%) ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $4,9 \pm 0,05$ (222,72%) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – до $5,2 \pm 0,09$ (236,36%) ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю - $2,2 \pm 0,08$, pg/ml.

5. У хворих на ДРП в крові відмічається підвищення проангіогенного

фактору VEGF, при проліферативній стадії – до $276,3 \pm 2,3$ (303,62%) ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $260,40 \pm 2,3$ (286,15%) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – до $118,60 \pm 9,78$ (130,32%) ($p < 0,05$), в контролі – $91,0 \pm 14,3$; зниження фактору PEDF при проліферативній стадії до $23,3 \pm 7,0$ (39,45%) ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $35,4 \pm 6,1$ (59,94%) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – до $46,20 \pm 1,6$ (78,23%) ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю $-59,05 \pm 9,34$ пг/моль.

6. У хворих на ДРП при додатковому включенні коротколанцюгового каротиноїда в комплексне лікування відмічено достовірне підвищення в сироватці крові вмісту протиангіогенного фактору PEDF: при проліферативній стадії – $40,8 \pm 0,5$ пг/моль проти $25,2 \pm 0,8$ пг/моль, (на 20,8%) ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – $46,8 \pm 0,12$ пг/моль проти $38,0 \pm 0,1$ пг/моль, (на 11,8 %) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – $52,5 \pm 0,8$ пг/моль проти $46,20 \pm 0,3$ пг/моль (на 10,9 %) ($p < 0,05$), без проявів ДРП – на 9,6 % ($p < 0,05$), а також зменшення рівня VEGF при проліферативній стадії на $13,7$ пг/моль, при препроліферативній стадії – на $39,9$ пг/моль, (8,21%) ($p < 0,05$), при непроліферативній стадії – на $17,5$ пг/моль (40,2%) ($p < 0,05$), без проявів ДРП на $15,7$ пг/моль (46,8%) ($p < 0,05$), кореляційний зв'язок рівня PEDF ($r = + 0,864$, $p < 0,05$) та VEGF ($r = + 0,34$, $p < 0,05$) між собою.

7. У хворих на ДРП при включенні коротколанцюгового каротиноїда в комплексне лікування відмічено зміни в АОС: підвищення каталази: без проявів ДРП – на 66,15%, при непроліферативній стадії – на 54,54%, при препроліферативній стадії – на 61,94%, при проліферативній стадії – на 59% ($p < 0,05$), підвищення глутатіонпероксидази: без проявів ДРП – на 42,78%, при непроліферативній стадії – на 47,28%, при препроліферативній стадії – на 42,97%, при проліферативній стадії – на 42,3% ($p < 0,05$), підвищення вмісту СОД: без проявів ДР – на 40,84%, при непроліферативній стадії – на 41,72%, при препроліферативній стадії – на 48,72%, при проліферативній стадії – на 43,55% ($p < 0,05$); зниження іNOS: при проліферативній стадії – на 10,33 % ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – на 8,3 % ($p < 0,05$), з непроліферативною стадією – на 12,7 % ($p < 0,05$); у формуванні проявів діабетичної ретинопатії встановлений кореляційний зв'язок з показниками активності АОС крові: СОД ($r = + 0,51$, $p < 0,05$), ГПР ($r = + 0,39$, $p < 0,05$); каталази крові ($r = + 0,41$, $p < 0,05$).

8. Ефективність лікування хворих на ДРП при додатковому включенні коротколанцюгового каротиноїда (лікопіну) в комплексне лікування: в основній групі підтверджена збільшенням гостроти зору при непроліферативній стадії – до $0,92 \pm 0,05$ проти $0,78 \pm 0,04$, на 15,2% ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – до $0,73 \pm 0,04$ проти $0,61 \pm 0,10$ на 16,4% ($p < 0,05$). при проліферативній стадії – на 10,9% ($p < 0,05$); підвищенням світлочутливість сітківки в зоні 0-10 градусів на 118 Дб, у зоні 11-50 град. на 890 Дб ($p < 0,05$), зменшенням кількості відносних скотом; зменшенням ПЕЧФ у хворих з непроліферативною стадією до $42,4 \pm 1,8$ проти $69,7 \pm 5,75$ ($p < 0,05$), з препроліферативною формою – до $62,1 \pm 0,8$ проти $71,2 \pm 0,9$, (p

<0,05), з проліферативною – $63,2 \pm 0,7$ проти $73,5 \pm 0,7$ ($p < 0,05$).; зменшувалася товщина сітківки у макулярній зоні: при непроліферативній стадії - на 27 мкм -16,1% ($p < 0,05$), при препроліферативній стадії – на 43,6 мкм -23,2% ($p < 0,05$), при проліферативній стадії – на 59,7 мкм -20,6% ($p < 0,05$), у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Применение коротких каротиноидов у больных с диабетической ретинопатией. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Сучасні мед. технології. – 2013. – № 4 (20). – С. 111–115. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написана стаття; спільно з науковим керівником)
2. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Коррекция метаболических нарушений в профилактике и лечении диабетической ретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Труды Крымского гос. мед. ун-та. – 2013. – Т. 16, № 3, ч. 2 (63). – С. 65–68. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написана стаття; спільно з науковим керівником сформульовані висновки)
3. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Применение коротких каротиноидов для антиоксидантной терапии у больных с диабетической ретинопатией. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Запорож. мед. журн. 2014. – № 6 (87). – С. 81–84. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написана стаття, разом з науковим керівником сформульовані висновки)
4. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Результаты комплексного лечения диабетической ретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Патологія. – 2014. – № 3 (32). – С. 29–33. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написана стаття)
5. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Коррекция метаболических нарушений в лечении и профилактике у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Світ медицини та біології. – 2017. – Т. 13. № 4 (62). – С. 36–40. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написана стаття; спільно з науковим керівником сформульовані висновки)
6. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Применение Оптикс Форте в лечении макулопатии при миопии высокой степени и глаукомной нейропатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Офтальмология. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 142–147. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написана стаття)
7. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Биохимическая защита при консервативном лечении диабетической ретинопатии при сахарном диабете второго типа / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – № 3 (22). – С. 54–59. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написана стаття)

8. Пат. 87687 UA, МПК А61К 31/00 (2014.01). Спосіб профілактики та лікування діабетичної ретинопатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № и 2013 11774 ; заявл. 07.10.13 ; опубл. 10.02.14, Бюл. № 3. (Дисертантом спільно з науковим керівником написано текст патенту та оформлення відповідної документацію)
9. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Эффективность применения коротких каротиноидов в метаболической терапии больных сахарных диабетом. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // III Междунар. конф. «Первичная глаукома и сосудистая патология глаза». – Запорожье, 2012. – С. 20–24. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези; спільно з науковим керівником сформульовані висновки)
10. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Новое направление в коррекции метаболических нарушений больных с сахарным диабетом. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Материалы XIV съезда офтальмологов Украины. – Одесса, 2012. – С. 37. (Дисертантом особисто були проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези)
11. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Корекція метаболічних порушень у хворих цукровим діабетом. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Тези доп. 13-ої наук.-практ. конф. ЗМАПО «Актуальні питання діагностики та лікування хворих». – Запоріжжя, 2012. – С. 15. (Дисертантом були проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези)
12. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Коррекция метаболических нарушений в профилактике и лечении диабетической ретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. Запоріжжя – 2013. № 2 (Додаток) : матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні аспекти медицини та фармації-2013». – С. 90–91. (Дисертантом особисто були проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези)
13. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Применение коротких каротиноидов для профилактики и лечения диабетической ретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Материалы науч.-практ. конф. офтальмологов с мединар. участием «Филатовские чтения», 23-24 мая 2013 г. – Одесса, – 2013. – С. 275–276. (Дисертантом особисто були проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези)
14. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Применение коротких каротиноидов в лечении диабетической ретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Зб. тез наук. робіт учасників міжнар. конф. «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природних наук - 2013», 21 груд. 2013 р. – Запоріжжя. – 2013. – С. 86–88. (Дисертантом особисто були проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези.)
15. Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Коррекция метаболических нарушений в профилактике и лечении диабетической ретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Материалы Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (16-17.05. 2013). – Запоріжжя. – 2013. – С. 95–96.

(Дисертантом особисто були проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези)

16.Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Результаты комплексного лечения диабетической ретинопатии с применением мультикаренола. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя». –м. Київ. – 2014. – С. 52–56. (Дисертантом особисто були проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези).

17.Завгородня Н.Г., Михальчик С.В., Михальчик Т.С. Анализ результатов комплексного лечения пролиферативных форм диабетической ретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Молодий Вчений. –2014. – № 11 (14). – С. 214–217. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написана стаття).

18.Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Результаты комплексного лечения диабетической ретинопатии с применением мультикаренола. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Збірник тез наук. робіт учасників міжнар. конф. «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя», 3-4 жовт. 2014 р. – Київ. – 2014. – С. 52–56. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези).

19.Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Взаимосвязь клинико-биохимических проявлений диабетической ретинопатии и ее клиническое значение. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Південноукраїнський мед. наук. журн. – 2014. – № 8. – С. 54–56. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написана стаття)

21.Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Взаимосвязь клинико-биохимических проявлений диабетической ретинопатии и ее клиническое значение. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Матеріали XIII з'їзду офтальмологів України з міжнар. участю [«Філатовські читання»], (21-23.05. 2014 р.). – Одеса. – 2014. –С. 179. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези)

22.Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Антиоксиданты в профилактике и лечении диабетической ретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Матеріали XIII з'їзду офтальм. України з міжн. уч. [«Філатовські читання»], (21-22.05. 2015 р.). –Одеса. – 2015. – С. 126. (Дисертантом були проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези)

23.Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Короткие каротиноиды в профилактике и лечении диабетической ангиоретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В //Актуальні питання офтальмології: матеріали наук.-практ. конф. офтальмологів Запоріж., Дніпропетр. та Херсон. обл. України, (7-8.10. 2015). – Запоріжжя. – 2015. – С. 114–115. (Дисертантом проведені збір та підготовка матеріалу,.)

24.Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Результаты комплексного лечения диабетической ретинопатии. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю [«Філатовські читання-

2016»], (Одеса, 19-20.05. 2016 р.). – Одеса. – 2016. – С. 132–133. (Дисертантом керівником сформульовані висновки)
25.Завгородня Н.Г., Михальчик С.В. Состояние нитрозирующего стресса у пациентов с хронической гликемической интоксикацией при применении комплекса антиоксидантов. / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю [«Філатовські читання-2017»], (Одеса, 25-26.05. 2017 р.). –Одеса. – 2017. – С. 108. (Дисертантом були проведені збір та підготовка матеріалу, написані тези)

АНОТАЦІЯ

Михальчик С.В. Корекція метаболічних порушень в профілактиці та лікуванні діабетичної ретинопатії. — Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 «Офтальмологія» (222 – Медицина). — Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертаційне дослідження присвячене підвищенню ефективності профілактики та лікування діабетичної ретинопатії шляхом корекції метаболічних порушень у хворих з інсуліннезалежним цукровим діабетом на основі коротколанцюгових каротиноїдів. Для корекції АОС у хворих на інсуліннезалежний діабет і підвищення ефективності лікування, крім традиційного лікування в комплекс лікування було включено препарат групи коротколанцюгових каротиноїдів «Мультікаренол-6», що з успіхом використовується для лікування вікової макулярної дегенерація та дистрофічних змін ока. Препарат коротколанцюгових каротиноїдів у хворих на міопію призначався за схемою: по одній 1 чайній ложці двічі на день під час їжі, протягом 45 днів, чотири курси на рік. Запропонований спосіб лікування діабетичної ретинопатії «Спосіб профілактики та лікування діабетичної ретинопатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет» в співавт. з Завгородня Н.Г., Пат. № 87687 UA № u201311774. Включення в комплексну терапію коротколанцюгових каротиноїдів (лікопіну) сприяє гальмуванню розвитку ДРП та приводить до поліпшення зорових функцій, а саме: підвищення гостроти зору в 90% очей, проти 68 % у групі контролю ($p<0,05$), підвищення світлочутливості сітківки в зоні 0-10 градусів на 42%, проти 25% у групі контролю ($p<0,05$), стабілізує зорові функції в 38% очей, проти 14% у групі контролю. ($p<0,05$).

Ключові слова: діабетична ретинопатія, метаболічні порушення, профілактика, лікування, коротколанцюгові каротиноїди.

АННОТАЦИЯ

Михальчик С. В. Коррекция метаболических нарушений в профилактике и лечении диабетической ретинопатии. – На правах рукописи. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

наук по специальности 14.01.18 «Офтальмология» (222 - Медицина). - Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Запорожье, 2018.

Диссертационное исследование посвящено повышению эффективности профилактики и лечения диабетической ретинопатии путем коррекции метаболических нарушений у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом на основе короткоцепочечных каротиноидов.

На основании анализа литературы было установлено, что диабетическая ретинопатия остается одной из самых актуальных проблем офтальмологии, поскольку нередко приводит к развитию необратимых изменений глазного дна и существенного снижения зрения в трудоспособном возрасте. Заболеваемость взрослых инсулиннезависимым сахарным диабетом за 10 лет выросла в 1,5 раз. Недостаточная изученность отдельных звеньев патогенеза и их взаимодействия не позволяют в полной мере создать стройную систему лечения, а также профилактики диабетической ретинопатии. При исследовании патогенеза диабетической ретинопатии была обнаружена активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение активности системы антиоксидантной (каталазы, ГПР, супероксиддисмутазы) крови, также повышался уровень проангиогенных фактора роста эндотелия сосудов, и уменьшалась активность фактора полученного из пигментного эпителия сосудов (PEDF) в системе про- и антиангиогенных процессов и ослабление антиоксидантной защиты у этих больных.

Свободные радикалы в результате оксидативного стресса могут разрушать биологические молекулы, включая нуклеиновые кислоты, белки, углеводы и липиды с участием различных ферментов. В результате этих реакций образуются новые соединения, которые могут стать биомаркерами изменений систем ПОЛ и АОС.

Поиск новых препаратов для терапии, которая могла бы усилить антиоксидантную защиту клеток сетчатки, предоставить дезинтоксикационное, защитное действие на систему перекисно-окислительных реакций у больных диабетической ретинопатией с целью возможного приостановления ее прогрессирования остается актуальным.

Исследование базируется на анализе результатов состояния антиоксидантной системы в крови больных ДРП различной степени тяжести до и после лечения с применением антиоксидантного препарата. Всего курс лечения проведен в 178 пациентов, 356 глаз (85 мужчин и 93 женщины) в возрасте от 45 до 70 лет, средний возраст ($53,0 \pm 1,9$) года. АОС оценивалась по активности ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, нитритов), а также по концентрации iNOS, PEDF, VEGF. Активность ферментов, участвует в процессах детоксикации продуктов ПОЛ, определялась на спектрофотометре Libra S32PC при длине волны 230 нм.

Для коррекции АОС у больных инсулинозависимым диабетом и повышения эффективности лечения, помимо традиционного лечения в

комплекс лечения были включены препарат группы короткоцепочечных каротиноидов «Мультикаренол-б», который с успехом используется для лечения возрастной макулярной дегенерация и дистрофических изменений глаза. Препарат короткоцепочечных каротиноидов у больных ЦД 2-го типа назначался по схеме: по одной 1 чайной ложке дважды в день во время еды, в течение 45 дней, четыре курса в год. Предложенный способ лечения диабетической ретинопатии «Способ профилактики и лечения диабетической ретинопатии у больных инсулинозависимым сахарным диабетом» в соавт. с Завгородняя Н.Г., Пат. № 87687 UA № u201311774. Включение в комплексную терапию короткоцепочечных каротиноидов (ликопин) способствует торможению развития ДРП и приводит к улучшению зрительных функций, а именно: повышение остроты зрения в 90%, против 68% в группе контроля ($p < 0,05$), повышение светочувствительности сетчатки в зоне 0-10 градусов на 42%, против 25% в группе контроля ($p < 0,05$), стабилизирует зрительные функции в 38% глаз, против 14% в группе контроля. ($P < 0,05$).

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, метаболические нарушения, профилактика, лечение, короткоцепочечные каротиноиды.

ABSTRACT

Mykhalchyk S.V. Correction of metabolic disorders in the prevention and treatment of diabetic retinopathy. - Qualifying scientific work. - Manuscript.

Thesis for a candidate's degree by speciality 14.01.18 - ophthalmology. Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2018.

The dissertation is devoted to the effectiveness increase in prevention and treatment of diabetic retinopathy for patients with insulin-dependent diabetes mellitus and correction of antioxidant system disorders (AOS) by short-chain drugs based on new scientific data on the peculiarities of changes in antioxidant processes in patients' blood depending on the stage.

The relationship between oxidative stress activation, NO dysfunction and the factors regulating angiogenesis in the formation of diabetic retinopathy is first shown. It has been shown for the first time that the antioxidant from the group of short-chain carotenoids can cause regression of molecular-biochemical and clinical signs of retinopathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. It was first established that under the action of AOS of short-chain carotenoids, the expression of key molecular regulators of angiogenesis-pigmentary factor of epithelial origin (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) - regulations, as well as indicators of the NO-expression of iNOS expression and the maintenance of a stable metabolite NO-was normalized. It has been established that this effect of the drug is associated with inhibition of AFK-dependent

mechanisms of retinopathy and inhibition of oxidative stress reactions (reduction of markers of oxidative modification of protein) against the background of increased activity of antioxidant enzymes-SOD, catalase and GPR. It was shown that the addition to the complex therapy of short-chain carotenoids led to a decrease in the symptoms of retinopathy in patients with diabetes and allowed the inclusion of short-chain carotenoids in the traditional treatment of patients with DR of various stages and to assess its effect on the normalization of the state of AOC, as well as significantly improve and stabilize the visual functions.

Key words: diabetic retinopathy, antioxidant system, short-chain carotenoid drug, visual functions.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАК, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТЕРМІНІВ

АОС-антиоксидантна система
АФГ- альдегідфенолгідрозон
ГПР –глутатіонпероксидаза крові
ДРП – діабетична ретинопатія
ДЗН-диск зорового нерву
ЕЧФ-електрочутливість за фосфеном
КФГ-карбоксифенолгідрозон
КЧЗМ(Ф)-критична частота зникнення миготіння за фосфеном
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ОКТ - оптична когерентна томографія
ОМБ – окисна модифікація білків
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ПЕЧФ-поріг електричної чутливості за фосфеном
СК – сироватка крові
СОД – супероксидисмутаза
ЦД-цукровий діабет
М – середнє арифметичне
m – стандартна помилка
n – кількість
NO–оксид азоту
PEDF–пігментного епітелію фактор
p – імовірність
r – коефіцієнт кореляції
VEGF–васкуло-ендотеліальний ростовий фактор