

УДК 617.764.1-008.1-02:616.379-008.64]-07

## Рівень показників окисно-відновних процесів, тілової системи та муцину в слізній рідині у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

Жмудь Т. М.<sup>1</sup>, канд. мед. наук; Дрожжина Г. І.<sup>2</sup>, д-р мед. наук, професор<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет  
Вінниця (Україна)<sup>2</sup> ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»  
Одеса (Україна)**Мета.** Оцінити рівень показників окисно-відновних процесів, тілової системи та муцину в слізній рідині у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.**Матеріал та методи.** Під спостереженням знаходилось 30 хворих з цукровим діабетом 2-го типу (60 очей), що мали пошкодження поверхні ока, які склали основну групу. В залежності від цитологічних змін бульбарної кон'юнктиви та згідно класифікації Нельсона очі пацієнтів були поділені наступним чином: 1-ша група — 33 ока з пошкодженням бульбарної кон'юнктиви, що відповідали за системою Нельсона 2-му або 3-му ступеню, 2-га група — 27 очей зі змінами бульбарної кон'юнктиви, що відповідали за Нельсоном нульовому або 1-му ступеню. В слізній рідині всіх пацієнтів за загальноприйнятими методами визначали активність лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, малатдегідрогенази, глутатіонпероксидази, вміст муцину, відновленого та окисненого глутатіону.**Результати.** Виявлено порушення окисно-відновних реакцій (активності лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та малатдегідрогенази), активності ферменту глутатіонпероксидази та тілового статусу (вміст відновленого та окисненого глутатіону) в сльозі при цитологічних змінах кон'юнктиви, а саме різних ступенях сквамозної метаблазії за Нельсоном у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Крім того, в цих групах хворих нами виявлено зниження рівня муцину в сльозі, що може бути пов'язано як із порушенням даних біохімічних процесів, так і з цитологічними змінами в кон'юнктиві.**Висновок.** Визначення показників окисно-відновних реакцій, глутатіонової системи та рівня муцину можна вважати одним із методів контролю за перебігом захворювання очної поверхні в залежності від ступеню сквамозної метаблазії бульбарної кон'юнктиви у хворих на цукровий діабет 2-го типу.**Ключові слова:**

цукровий діабет 2-го типу, хвороба сухого ока, поверхня ока, окисно-відновні процеси, тіловий статус, муцин, сльоза, імпресійна цитологія кон'юнктиви, стадії за Нельсоном, сквамозна метаблазія

**Вступ.** Поверхня ока потенційно вразлива до впливу оксидативного стресу, що виникає під дією продуктів метаболізму та факторів довкілля [1].

Гіперглікемія посилює системний оксидативний стрес, при якому підвищення реактивних форм кисню зумовлює прогресування інсулінорезистентності та дисфункції β-клітин підшлункової залози, таким чином впливаючи на важкість перебігу цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2-го типу) [2].

Процес функціонування клітин та їх елементів включає постійне перебування в умовах фізіологічного оксидативного стресу, що виникає в результаті тканинного дихання у зв'язку з накопиченням проміж-

них продуктів обміну – супероксиду (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) та пероксиду водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [3, 4]. Їх надлишок при вчасному знешкодженні запобігає накопиченню токсичних вільних радикалів, перекисному окисненню ліпідів та ушкодженню клітин. Активні форми кисню можуть безпосередньо пошкоджувати ліпідний шар слізної оболонки, нерви рогівки, епітелій рогівки, кон'юнктиви, а також келихоподібні клітини. Дисфункція та апоптоз цих клітин призводять до зниження вироблення муцину. Муцини, що являють собою складову глікокаліксу,

виробляються келихоподібними та епітеліальними клітинами поверхні ока, які утворюють внутрішній шар слізної плівки. Недостатнє продукування муцинів ставить під загрозу стабільність муцинового шару та слізної плівки, що призводить до хвороби сухого ока (ХСО) [5].

Тіолова система, що переважно представлена глутатіоном, забезпечує стабільний внутрішньоклітинний окисний гомеостаз та необхідний тіоловий статус в білках [3, 6, 7]. Враховуючи інтенсивність окиснення тіолових груп під впливом окисного стресу в тканинах і біологічних рідинах ока, в забезпеченні внутрішньоклітинного балансу окисно-відновної системи глутатіона важливу роль відіграє система ферментів як синтезу глутатіона, так і регенерації окисненої форми глутатіона у відновлену — глутатіонредуктаза та нікотинамідаденіндинуклеотид фосфорильований відновлений (НАДФН). Інтегральним показником тіолового статусу є рівень вільних сульфгідрильних груп і глутатіона в тканинах і біологічних рідинах організму, зокрема ока.

Глутатіон — внутрішньоклітинний пептид (L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин), що забезпечує широкий спектр функцій, включаючи процес детоксикації, антиоксидантного захисту, підтримки тіолової системи та регуляції клітинної проліферації [3, 6, 8]. В рогівці глутатіон підтримує її бар'єрну функцію, контролює рівень гідратації та запобігає стромальному набряку, забезпечує цілісність мембран клітин, знешкоджує ксенобіотики [1]. [7].

Визначну роль в підтримці окисно-відновного потенціалу відновлений глутатіон відіграє в мітохондріях [3, 7]. Процес знешкодження ендогенних ліпопероксидів та  $H_2O_2$  полягає у відновленні останніх завдяки селен-залежному ферменту глутатіонпероксидазі.

Зменшення рівня відновленого глутатіону спостерігається в клітинах, що підлягають апоптозу, оскільки глутатіон регулює окисно-відновний цикл тіолвмісних ензимів, зокрема стрес-кіназ, каспаз та NFκB. NFκB — це транскрипційний фактор, тригером якого також виступає гіперглікемія, що є релевантним в патогенезі очних ускладнень при цукровому діабеті [9]. Критичне зменшення рівня відновленого глутатіону сприяє трансформації апоптозу в неконтрольовану загибель клітин (некроз) [3, 10].

Крім тіолової системи та глутатіон-залежних ферментів, в регуляції оксидативного стресу важлива роль відведена ферментативній антиоксидантній системі, зокрема супероксиддисмутазі (СОД), глутатіонпероксидазі та каталазі [11]. Важливу роль в окисно-відновних процесах відіграють такі ферменти як лактатдегідрогеназа, малатдегідрогеназа та глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, яка, до речі, відновлює НАДФ до НАДФН, необхідний для регенерації окисненого глутатіону. Зниження активності даних оксидоредуктаз призводить до значного ушкодження структур поверхні ока [4].

Поєднання запальних захворювань поверхні ока з хронічною гіперглікемією на тлі ЦД 2-го типу та, відповідно, активність і тривалість оксидативного стресу, може впливати на активність регенераційного потенціалу структур рогівки та кон'юнктиви. Незважаючи на численні публікації стосовно метаболічних порушень за умов дії різних патогенних чинників на орган зору [1, 4, 9], біохімічні показники окисно-відновних процесів та тіолової системи за умов запальних процесів очної поверхні на тлі ЦД 2-го типу недостатньо вивчені та потребують аналізу з метою оцінки біохімічних процесів, прогнозування ефективності лікування та його моніторингу.

**Мета.** Оцінити рівень показників окисно-відновних процесів, тіолової системи та муцину в слізній рідині у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

#### Матеріал та методи

Під спостереженням знаходилось 30 хворих (60 очей), що мали зміни поверхні ока та цукровий діабет 2-го типу, які склали основну групу. В залежності від цитологічних змін бульбарної кон'юнктиви та згідно класифікації Нельсона [12] пацієнти були поділені наступним чином. Перша група — 33 ока зі змінами бульбарної кон'юнктиви, що відповідали за системою Нельсона 2-му або 3-му ступеню; друга група — 27 очей зі змінами бульбарної кон'юнктиви, що відповідали за Нельсоном нульовому або 1-му ступеню. Контрольну групу склали 23 (23 ока) практично здорові особи. Середній вік пацієнтів як основної, так і контрольної групи становив  $62,47 \pm 6,24$  роки.

Відповідно до класифікації Нельсона цитологічних змін кон'юнктиви нульовий і 1-й ступені відображають стан нормального епітелію бульбарної кон'юнктиви, 2-й і 3-й — характерні для патологічних змін, тобто ушкодження поверхні ока. Трансформація форми, забарвлення цитоплазми, розміру ядер епітеліоцитів, зменшення та відсутність келихоподібних клітин, розширення міжклітинного простору є ознаками сквамозної метаплазії кон'юнктиви [12].

Критерії включення: пацієнти з компенсованим ЦД 2-го типу, у яких індекс захворювання поверхні ока (згідно зі стандартизованим опитувальником OSDI) був 13–32 [13]; неінвазивний час розриву слізної плівки (NIBUT) менше ніж 10 с (автоматизований аналізатор SLM Ophthalmic Slit Lamp; SLM-6E); проба Ширмера I менше ніж 10 мм/5 хв; фарбування 1% розчином флуоресцеїну за Оксфордською шкалою відповідало I та II ступеням [14].

Критерії виключення: наявність оперативних втручань на оці, травми ока; використання сльозозамісних препаратів, місцевих стероїдів або циклоспорину; інші ураження очей, такі як глаукома, аномалії повік, халязіон, використання контактних лінз; системні ураження, такі як гіпертиреоз та ревматичні хвороби.

В слізній рідині всіх пацієнтів за загальноприйнятими методами визначали активність лактатдегідрогене-

нази [15], глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [16], малат-дегідрогенази [17], глутатіонпероксидази [18], вміст муцину [19], відновленого та окисненого глутатіону [20].

Слізну рідину збирали без дії стимулюючих агентів і антисептиків. Забір сльози проводили шляхом закладання смужок фільтрувального паперу (Filtrak, № 338 (Німеччина) розміром 7 x 12 мм в латеральну частину нижнього склепіння кон'юнктивальної порожнини на 5 хвилин. Після змочування сльозову рідину зі смужок елюювали в фізіологічному розчині. Отриманий розчин центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. Для біохімічних досліджень використовували надосадову рідину. Біохімічні дослідження виконані в лабораторії біохімії ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Визначення активності ферментів, вмісту глутатіону та муцину проводили в надосадовій рідині, використовуючи спектрофотометр СФ-26 (Ломо, Україна) і «Спекол-21» (Jena, Germany).

Дослідження було проведено згідно з принципами Гельсінської декларації. Всі включені в дослідження пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь в ньому. На проведення даного дослідження отримано дозвіл інституційного комітету з біоетики, номер протоколу №5 від 10.11.2021 р. Усі пацієнти, включені в дослідження, надали письмову інформовану згоду перед проведенням обстежень.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою пакета програмного забезпечення для статистичного аналізу STATISTICA v.10.0 (StatSoft, USA). Дані представлені у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  – середнє значення показників,  $m$  – стандартна похибка середнього. Оцінку нормальності проводили за критерієм узгодженості Колмогорова-Смирнова. Параметричний аналіз нормально розподілених даних здійснювали на основі

двохвибіркового (для незалежних вибірок) t-критерію Стьюдента. Значення  $p < 0,05$  вважались вірогідним.

### Результати

Аналіз результатів показав, що активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) в слізній рідині у пацієнтів з сквамозною метаплазією 2-го і 3-го ступеня за Нельсоном та цукровим діабетом 2-го типу була вищою в порівнянні з пацієнтами, які мали нульовий та 1-й ступінь метаплазії за Нельсоном, але різниця була статистично не значуща (табл. 1). Важливо, що активність ЛДГ та Г-6-ФДГ в сльозі була значно підвищена в обох групах контрольної групою: в першій групі – на 38% та 34% ( $p < 0,01$ ) і в другій – на 23% та 21% відповідно ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про порушення стабільності клітинних мембран роگیтки та кон'юнктиви.

Результати активності малатдегідрогенази (МДГ) у пацієнтів основної групи були вищими в порівнянні з нормою, причому активність МДГ була значно вищою (на 33%,  $p < 0,01$ ) у пацієнтів зі сквамозною метаплазією 2-го та 3-го ступеня за Нельсоном, ніж у другій групі при нульовому і 1-му ступені, а саме на 21% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Порівняння відповідних даних між першою та другою групами показало, що різниця була статистично не значуща.

Звертаючи увагу на суттєве підвищення дегідрогеназ в слізній рідині хворих цукровим діабетом, визначення їх активності можна вважати одним із неінвазивних методів діагностики та контролю за перебігом захворювання очної поверхні в залежності від ступеня сквамозної метаплазії бульбарної кон'юнктиви [15].

Необхідно вказати, що активність глутатіонпероксидази в сльозі пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з різними ступенями метаплазії була значно зниженою: на 32% ( $p < 0,001$ ) в групі зі сквамозною ме-

**Таблиця 1.** Активність лактатдегідрогенази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в слізній рідині хворих цукровим діабетом 2-го типу в залежності від ступеня сквамозної метаплазії бульбарної кон'юнктиви за Нельсоном.

Біохімічні показники	Стат. показники	Норма (n=23)	Перша група (2-го - 3-го ступеня) (n=33)	Друга група (0 - 1-го ступеня) (n=27)
Лактат-дегідрогеназа, мкмоль/мин·л <sup>-1</sup>	$M \pm m$	4,36±0,28	6,03±0,43	5,34±0,38
	p1	-	<0,01	<0,05
	%1	100	138,3	122,5
	p2	-	-	>0,05
	%2	-	100	88,6
Глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, мкмоль/мин·л <sup>-1</sup>	$M \pm m$	8,45±0,53	11,32±0,87	10,21±0,64
	p1	-	<0,01	<0,05
	%1	100	134,0	120,8
	p2	-	-	>0,05
	%2	-	100	90,2

Примітка:  $p_1$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до норми;  $p_2$  – рівень вірогідності різниці даних між 1-ю та 2-ю групами; %1 – відсотковий рівень різниці даних по відношенню до норми; %2 – відсотковий рівень різниці даних між 1-ю та 2-ю групами.

**Таблиця 2.** Активність малатдегідрогенази і глутатіонпероксидази в слізній рідині хворих цукровим діабетом 2-го типу в залежності від ступеня сквамозної метаплазії бульбарної кон'юнктиви за Нельсоном.

Біохімічні показники	Стат. показники	Норма (n=23)	Перша група (2-го - 3-го ступеня) (n=33)	Друга група (0 - 1-го ступеня) (n=27)
Малат-дегідрогеназа, мкмоль/мин·л <sup>-1</sup>	M±m	38,62±2,45	51,28±3,60	46,75±3,06
	p1	-	<0,01	<0,05
	%1	100	132,8	121,1
	p2	-	-	>0,05
	%2	-	100	91,2
Глутатіон-пероксидаза, мкмоль/мин·л <sup>-1</sup>	M±m	3,54±0,20	2,42±0,16	2,93±0,18
	p1	-	<0,001	<0,05
	%1	100	68,4	82,8
	p2	-	-	<0,05
	%2	-	100	121,1

Примітка: p<sub>1</sub> – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до норми; p<sub>2</sub> – рівень вірогідності різниці даних між 1-ю та 2-ю групами; %1 — відсотковий рівень різниці даних по відношенню до норми; %2 — відсотковий рівень різниці даних між 1-ю та 2-ю групами.

таплазією 2-го і 3-го ступеню за Нельсоном і на 17% (p<0,05) в групі нульового та 1-го ступеню порівняно з нормою (табл. 2). Важливо відмітити, що при порівнянні двох груп із сквамозною метаплазією та цукровим діабетом 2-го типу спостерігалось більш значуще зниження активності глутатіонпероксидази в сльозі саме у пацієнтів із 2-м та 3-м ступенем сквамозної метаплазії – на 21% (p<0,05). Це може свідчити про виснаження однієї із ланок антиоксидантної системи і пов'язано з дефіцитом пулу відновленого глутатіону та НАДФН в тканинах ока.

Так, в наших дослідженнях показано, що рівень відновленого глутатіону в слізній рідині був значуще знижений – в першій групі на 38% і другій на 24%, а рівень окисленого глутатіону навпаки був значно підвищеним – на 58% (p<0,001) та 28% (p<0,05) відповід-

но в порівнянні з нормою (табл. 3). Це свідчить про значне порушення відновленого потенціалу глутатіонової системи в бульбарній кон'юнктиві у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Причому ці порушення мали більш різкий характер в тих пацієнтів, у яких зміни бульбарної кон'юнктиви відповідали 2-му і 3-му ступеням за Нельсоном, тобто в цій групі хворих вміст глутатіону статистично значуще відрізнявся від відповідних даних другої групи, тобто рівень GSH в слізній рідині в другій групі був вище на 22%, а GSSG нижче на 19% порівняно з першою групою.

При порушенні окисно-відновних процесів та тіолового статусу в клітинах кон'юнктиви порушується і синтез муцинів, про що свідчить зниження рівня муцину в сльозі у пацієнтів з ЦД 2-го типу та сквамозною метаплазією, особливо 2-го і 3-го ступенів за Нельсо-

**Таблиця 3.** Вміст відновленої та окисленої форми глутатіону в слізній рідині хворих цукровим діабетом 2-го типу в залежності від ступеня сквамозної метаплазії бульбарної кон'юнктиви за Нельсоном.

Біохімічні показники	Стат. показники	Норма (n=23)	Перша група (2-го - 3-го ступеня) (n=33)	Друга група (0 - 1-го ступеня) (n=27)
Відновлений глутатіон, мкмоль/л	M±m	114,25±9,32	71,26±5,12	87,05±6,20
	p1	-	<0,05	<0,05
	%1	100	62,4	76,2
	p2	-	-	<0,05
	%2	-	100	122,2
Окислений глутатіон, мкмоль/л	M±m	38,59±3,16	60,95±4,52	49,20±3,25
	p1	-	<0,001	<0,05
	%1	100	157,9	127,5
	p2	-	-	<0,05
	%2	-	100	80,7

Примітка: p<sub>1</sub> — рівень вірогідності різниці даних по відношенню до норми; p<sub>2</sub> — рівень вірогідності різниці даних між 1-ю та 2-ю групами; %1 — відсотковий рівень різниці даних по відношенню до норми; %2 — відсотковий рівень різниці даних між 1-ю та 2-ю групами.

**Таблиця 4.** Вміст муцину в слізній рідині хворих цукровим діабетом 2-го типу в залежності від ступеня сквамозної метаплазії бульбарної кон'юнктиви за Нельсоном.

Біохімічні показники	Стат. показники	Норма (n=23)	Перша група (2-го - 3-го ступеня) (n=33)	Друга група (0 - 1-го ступеня) (n=27)
Муцин, г/л	M±m	1,62±0,12	1,07±0,07	1,30±0,08
	p1	-	<0,001	<0,05
	%1	100	66,0	80,2
	p2	-	-	<0,05
	%2	-	100	121,5

Примітка: p<sub>1</sub> — рівень вірогідності різниці даних по відношенню до норми; p<sub>2</sub> — рівень вірогідності різниці даних між 1-ю та 2-ю групами; %1 — відсотковий рівень різниці даних по відношенню до норми; %2 — відсотковий рівень різниці даних між 1-ю та 2-ю групами.

ном (на 34%, p<0,001), тоді як при нульовому та 1-му ступені лише на 20% (p<0,05) порівняно з нормою (табл. 4).

Також відмічалась і значуща різниця між обома основними групами (на 22%, p<0,05), що можна пояснити зниженням кількості або відсутністю келихоподібних клітин у пацієнтів із сквамозною метаплазією 2-го і 3-го ступенів за Нельсоном. Це, в свою чергу, призводить до зниженого продукування муцинів і, як наслідок, порушення слізної плівки у таких пацієнтів, а саме її муцинового шару, який відіграє важливу роль в захисті епітеліальних клітин кон'юнктиви, і таким чином запускається порочне коло в розвитку пошкоджень очної поверхні при ЦД 2-го типу [4, 5].

#### Обговорення

Наукові дослідження свідчать, що існує зв'язок між окисним стресом, викликаним гіперглікемічним станом, запаленням і прогресуванням цукрового діабету 2-го типу [21].

В статті Rehman та Akash [22] розглядають окислювальний стрес як основну ознаку патогенезу та розвитку ЦД 2-го типу. Цей стан фактично є складним і багатофакторним метаболічним синдромом з характерним порушенням метаболізму вуглеводів, жирів і білків, що може призводити до гіперглікемії та гіперліпідемії.

Наварро та Мора [23] стверджують, що метаболічні порушення та запалення відіграють ключову роль у розвитку і прогресуванні діабетичних ускладнень. Повідомляється, що окислювальний стрес є відомим чинником у патогенезі розвитку діабетичних ускладнень [24]. Вважається, що індукований гіперглікемією окислювальний стрес підвищує рівень прозапальних білків з інфільтрованими макрофагами, які виділяють запальні цитокіни, що призводить до локального та системного запалення [25]. Було виявлено, що підвищена секреція фактора некрозу пухлини альфа (TNF-альфа) пов'язана з резистентністю до інсуліну при ожирінні, а ожиріння є фактором ризику розвитку діабету 2-го типу [26].

В експериментальних дослідженнях було виявлено, що активність окисно-відновних ферментів у рогівці в тварин із кон'юнктивітом у гострій фазі запального

процесу помітно знижувалася (лактатдегідрогенази – на 22%, малатдегідрогенази – на 15%, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – на 17,8% і глутатіонпероксидази – на 12,4%) [27, 28, 29].

За даними Жмудь Т.М. [30] було показано, що при розвитку експериментального кератиту, кон'юнктивіту у тварин з модельованим стрептозотоциновим діабетом відмічалось порушення відновленого потенціалу глутатіонової системи в тканині рогівки, що проявлялось підвищенням рівня окисного глутатіону та зниженням вмісту відновленого глутатіону.

Також результати наших досліджень показали, що активність окисно-відновних ферментів (лактатдегідрогенази, малатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) підвищувалась, а глутатіонпероксидази суттєво знижувалась в слізній рідині у тварин з модельованим кон'юнктивітом при стрептозотоциновому діабеті, тоді як в рогівці всі зазначені показники були знижені, що свідчить про порушення стабільності мембранних структур та ферментативної ланки антиоксидантної системи тканин ока [31].

Згідно з нашими дослідженнями, також виявлено порушення окисно-відновних реакцій (активності лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та малатдегідрогенази), активності ферменту глутатіонпероксидази та тіолового статусу (вміст відновленого та окисленого глутатіону) в сльозі при цитологічних змінах кон'юнктиви, а саме різних ступенях сквамозної метаплазії за Нельсоном у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Крім того, в цих групах хворих нами було виявлено зниження рівня муцину в сльозі, що може бути пов'язано як із порушенням даних біохімічних процесів, так і з цитологічними змінами в кон'юнктиві.

Отримані в цьому дослідженні дані підтверджують результати наших експериментальних досліджень в сльозі при стрептозотоциновому діабеті щодо порушення окисно-відновних реакцій та тіолового статусу. Виявлене нами зниження рівня муцину в сльозі хворих на цукровий діабет 2-го типу розкриває один із механізмів порушення стабільності слізної плівки та пошкодження поверхні ока, а також робить внесок до патогенезу хвороби сухого ока при цьому захворюванні.

**Заключення.** Відмічено підвищення активності лактатдегідрогенази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в слюзі на 38% та 34% ( $p < 0,01$ ) відповідно, що свідчить про порушення окисно-відновних процесів поверхні ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Встановлено порушення в роботі антиоксидантної системи у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, які мали 2-й і 3-й ступені сквамозної метаплазії за Нельсоном у порівнянні з нульовим та 1-м ступенями. Це проявлялося зниженням активності глутатіонпероксидази на 21% ( $p < 0,05$ ), зменшенням рівня відновленого глутатіону на 22% ( $p < 0,05$ ) та підвищенням рівня окисленого глутатіону на 20% ( $p < 0,05$ ), що вказує на виснаження детоксикаційної системи поверхні ока.

Зниження рівня муцину в слюзі пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на 34% ( $p < 0,001$ ) зі сквамозною метаплазією 2-го і 3-го ступенів за Нельсоном, та на 20% ( $p < 0,05$ ) при нульовому та 1-му ступені у порівнянні з нормою може свідчити про порушення функції келихоподібних клітин кон'юнктиви. Визначення рівня муцинів в слюзі дозволить краще зрозуміти патофізіологію захворювання та розробити більш ефективні методи діагностики та лікування.

Визначення показників окисно-відновних реакцій, глутатіонової системи та рівня муцину в слюзі можна вважати одним із методів контролю за перебігом захворювання очної поверхні в залежності від ступеня сквамозної метаплазії бульбарної кон'юнктиви.

#### Література

1. **Umapathy A, Donaldson P, Lim J.** Antioxidant Delivery Pathways in the Anterior Eye. *BioMed Res Int.* 2013;2013:207250.
2. **Schillern EEM, Pasch A, Feelisch M, Waanders F, Hendriks SH, Mencke R, et al.** Serum free thiols in type 2 diabetes mellitus: A prospective study. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019 Jun;16:100182.
3. **Lu SC.** Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med.* 2009;30(1-2):42-59. doi:10.1016/j.mam.2008.05.005
4. **Dogru M, Kojima T, Simsek C, Tsubota K.** Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(14)
5. **Jin K, Ge Y, Ye Z, et al.** Anti-oxidative and mucin-compensating dual-functional nano eye drops for synergistic treatment of dry eye disease. *Appl Mater Today.* 2022;27:101411.
6. **Lutchmansingh FK, Hsu JW, Bennett FI, et al.** Glutathione metabolism in type 2 diabetes and its relationship with microvascular complications and glycemia. *PLoS One.* 2018;13(6)
7. **Коваль, Назарова, Матишевська.** Зміна вмісту глутатіону в тимоцитах шурів за індукції апоптозу під впливом  $H_2O_2$  або радіації. *Укр біохім журн.* 2008;80(2).
8. **van Dijk PR, Pasch A, van Ockenburg-Brunet SL, et al.** Thiols as markers of redox status in type 1 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820903641.
9. **Alves MdeC, et al.** Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(6 suppl):96-103.
10. **Aoyama K, Nakaki T.** Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):21021-44.
11. **Pavlovski E, et al.** Glutathione-related antioxidant defense system in patients with hypertensive retinopathy. *Rom J Ophthalmol.* 2021;65(1):46-53.
12. **Zhmod TM, Drozhzhyna GI, Demchuk AV.** Cytological features of the bulbar conjunctiva in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ophthalmol (Ukraine).* 2021;1.
13. **Craig JP, et al.** TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-283.
14. **Bron AJ, Evans VE, Smith JA.** Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22(7):640-50.
15. **Bergmeyer HU.** Methoden der Enzymatischen Analyse. Berlin:Akademie Verlag.1970;441-442.
16. **Bergmeyer HU.** Methoden der Enzymatischen Analyse. Berlin:Akademie Verlag.1970;417-418.
17. **Bergmeyer HU.** Methoden der Enzymatischen Analyse. Berlin:Akademie Verlag.1970; 446-447.
18. **Baumber J, Ball BA.** Determination of glutathione peroxidase and superoxide dismutase-like activities in equine spermatozoa, seminal plasma, and reproductive tissues. *Am J Vet Res.* 2005 Aug;66(8):1415-1419.
19. **Романенко ЕГ, Кленіна ІА.** Способ определения общих гликопротеинов в слюне. *Світ біології та медицини.* 2012;4:91-93.
20. **Bergmeyer HU.** Methoden der Enzymatischen Analyse. Berlin:Akademie Verlag.1970; 1605-1609.
21. **Oguntibeju OO.** Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019;11(3):45-63.
22. **Rehman K, Akash MSH.** Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked? *J Cell Biochem.* 2017;118:3577-3585.
23. **Navarro JF, Mora C.** Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2601-4.
24. **Giacco F, Brownlee M.** Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107:1058-70.
25. **Wellen KE, Hotamisligil GS.** Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111-9.
26. **Zhang P, et al.** Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:293-301.
27. **Петруня АМ, Кутайні МА.** Дослідження тілового обміну та окисно-відновних процесів у рогівці при експериментальному кон'юнктивіті. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.* 2012;(109):259-72.
28. **Селіванова ВВ.** Клініко-експериментальне обґрунтування корекції рівня тілових сполук у тканині кон'юнктиви та слізної рідини при медикаментозному лікуванні кон'юнктивітів [автореф. дис. канд. мед. наук]. Київ; 2011. 20 с.
29. **Семесько СГ.** Клиническое значение исследования антиоксидантного статуса в офтальмологии. *Вестн. офтальмол.* 2005;(3):44-7.
30. **Жмудь ТМ.** Вивчення окисно-відновних потенціалів тілової системи в рогівці при експериментальному кератиті на фоні розвитку діабету. *Офтальмол журн.* 2015;(6):46-9.
31. **Жмудь ТМ.** Інтенсивність окисно-відновних процесів у рогівці за експериментального кон'юнктивіту та розвитку цукрового діабету. *Офтальмологія.* 2015;(2):202-10.

**Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Автор листування:** Жмудь Тетяна Михайлівна – gtyana@email.ua

**Внесок кожного автора в роботу.** Жмудь Т. М. – розробка концепції, проектування, збір даних, аналіз даних, методологія, програмне забезпечення, написання рукопису – підготовка початкового проекту, рецензування та редагування; Дрожжина Г. І. – розробка концепції, підготовка рукопису, методологія, написання – рецензування та редагування. Усі автори проаналізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.

**Відмови від відповідальності:** висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

**Джерела підтримки:** відсутні.

**Конфлікт інтересів.** Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

**Список скорочень.** ЦД – цукровий діабет, ХСО – хвороба сухого ока, ПО – поверхня ока, ЛДГ – лактатдегідрогеназа, Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, МДГ – малатдегідрогеназа, НАДФН – нікотинамідаденіндинуклеотид фосфорильований відновлений, ГПО – глутатіонпероксидаза, GSH – відновлений глутатіон, GSSG – окислений глутатіон.

Надійшла 10.06.2024