DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2025.04
УДК: 617.735-06:616.379-008.64]-07-037:577.112.6

ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ МОНОЦИТ-АКТИВУЮЧИЙ ПОЛІПЕПТИД-II ЯК МОЖЛИВИЙ ДІАГНОСТИЧНИЙ ТА ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Сердюк А.В. *https://orcid.org/0000-0003-4909-8662*

Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, Дніпро, Україна

anton777serdiyk@gmail.com

Актуальність. Ендотеліальна дисфункція бере участь у патогенезі мікроваскулярних ускладнень цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II (EMAP-II) – це багатофункціональний поліпептид з прозапальною та антиангіогенною активністю, який має зв'язок з розвитком діабетичної ретинопатії (ДР).

Ціль: визначити вміст у крові EMAP-II при різних стадіях ДР та можливість його використання у якості біомаркеру її прогресії.

Матеріал та методи. Обстежено 136 пацієнтів з ЦД 2 типу, яких розподілили на групи: 1-а – з непроліферативною (НПДР, 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Проведено обстеження та лікування пацієнтів протягом 2 років. У якості контролю залучено 25 пацієнтів, які не мали ЦД. У сироватці крові проводили визначення EMAP-II імуноферментним методом. Аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. У пацієнтів з ДР і ЦД 2 типу встановлено значне збільшення вмісту EMAP-II у крові в порівнянні з контролем. При НПДР він перевищував контрольний рівень у 2,5 раза, при ППДР – у 4,6 раза, при ПДР – у 6,1 раза ($p<0,001$ для всіх порівнянь). Міжгрупові порівняння також були статистично значущими ($p<0,05$), що підтверджувало прогресивний характер збільшення EMAP-II при розвитку ДР. Визначено межові рівні EMAP-II: для НПДР вони становили від 2,186 нг/мл до 5,66 нг/мл, при ППДР – від 5,67 нг/мл до 7,565 нг/мл і при ПДР – більше 7,565 нг/мл. Загальна точність прогнозу – 82,0% (95% ВІ 75,2-87,6%). Вміст EMAP-II мав пряму достеменну кореляцію з глікемією натще ($r=0,207$), центральними товщиною ($r=0,578$) та об'ємом сітківки ($r=0,554$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r=0,699$), загального холестерину ($r=0,442$), ліпопротеїдів високої ($r=0,25$), низької ($r=0,39$) та дуже низької щільності ($r=0,515$), а також тригліцеридів ($r=0,359$; $p<0,05$ для всіх наведених випадків). Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався у 2,0 рази при збільшенні вмісту в крові EMAP-II ($p<0,001$; ВШ=2,0; 95% ВІ 1,6-2,49). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу AUC=0,88 (95% ВІ 0,81-0,93), чутливість моделі становила 70,9%, специфічність – 89,5%.

Висновок. Таким чином встановлено, що EMAP-II є фактором патогенезу ДР, який тісно пов'язаний з фенотипічними проявами, а його вміст у крові є біомаркером стадії ДР та її прогресування.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична ретинопатія, прогноз, моделювання, EMAP-II.

Актуальність. Ендотеліальна дисфункція є одним з провідних чинників патогенезу цукрового діабету (ЦД) 2 типу та його ускладнень. Одним з її маркерів є ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II (EMAP-II), багатофункціональний поліпептид з прозапальною та антиангіогенною активністю [1].

EMAP-II індукує прокоагулянтну активність на поверхні ендотеліальних клітин, збільшує експресію Е- та Р-селектинів і фактора некрозу пухлини, спрямовує міграцію моноцитів та нейтрофілів, індукує апоптоз в ендотеліальних клітинах [2]. Дослідження рівню EMAP-II у сироватці крові та ендотелій-залежної дилатації при ЦД 1 типу показало його підвищення при зниженні ендотелій-залежної дилатації [3]. Спостерігалася значна кореляція між EMAP-II та глікованим гемоглобіном (HbAc1), рівнем глюкози в крові, загальним холестерином та його фракціями, тригліцеридами та зворотна кореляція між EMAP-II та ендотелій-залежною дилатацією. Виявлені зміни відображають ендотеліальну дисфункцію при ЦД 1 типу, що тісно пов'язано з порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну.

У пацієнтів з ЦД 2 типу також було виявлено підвищення рівня EMAP-II у сироватці крові, що було більше виражено за умов супутнього ожиріння [4]. Спостерігалася значна кореляція між HbAc1, рівнем глюкози в крові, індексом маси тіла та рівнями EMAP-II, загального холестерину і фракціями ліпопротеїдів. Такі зміни відображали особливості формування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ЦД 2 типу. Також було показано, що вміст EMAP-II при ЦД 2 типу та ДР був багаторазово збільшеним у порівнянні з контролем, що залежало від ступеню діабетичних судинних змін сітківки та їх прогресії протягом 1 року спостереження [5].

EMAP-II вважається маркером ендотеліальної дисфункції не тільки при ЦД, але й при інших захворюваннях, завдяки активації апоптозу ендотеліальних клітини [6], обмеженню дії гіпоксіяіндуцибельного фактору HIF-1α [7] та потенціювання ефекту фактора некрозу пухлин TNFα [8].

Ціль: визначити вміст у крові EMAP-II при різних стадіях діабетичної ретинопатії та можливість його використання у якості біомаркеру її прогресії.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 136 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока. Пацієнтів згідно до стадії ДР було розподілено на групи: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у 1-й групі 65 (59-72) років, у 2-й – 64,5 (59-71) років і у 3-й групі – 66 (61,75-71,25) років; різниця за критерієм Крускала-Уолліса не значуща (p=0,245). У якості контролю залучено 25 пацієнтів відповідного віку та статі, які не мали ЦД та ДР.

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

Протягом 2 років спостереження пацієнтам було проведено лікування різними методами. Консервативне лікування призначалося пацієнтам 1-ї групи та включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, за необхідністю фібрати та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у 2-й та 3-й групі пацієнтів і включало панретинальну (ПРЛК) та при необхідності фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF терапія при-

значалася переважно у пацієнтів 2-ї та 3-ї групах та включала інтравітреальне введення препаратів 1 раз на місяць. Курс лікування складав 5 ін'єкцій. Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів 3-ї групи, яке включало трипортову закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною сумішшю C3F8 або силіконовою олією 5700 мПа, в залежності від стадії процесу. Комбіноване лікування призначалася переважно у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF препаратів, ПРЛК та трипортової закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

Відсутність прогресії ДР визначали при стабільності офтальмологічних показників, повільну прогресію визначали при погіршенні деяких показників, натомість швидку прогресію – при встановленні наступної стадії ДР та/або суттєвому погіршені більшості показників (для пацієнтів з ПДР).

Всім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP – 3100 та цифровому фороптері HDR 7000 Huvitz, статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефератометрі HRK-7000 Huvitz, тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000, кератопахіметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щілинної лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; оптична когерентна томографія на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; при необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF, за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію. Визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм3). У сироватці крові проводили визначення EMAP-II імуноферментним методом (Bio-Source, США) із застосуванням плашкового фотометру STAT FAX303/Plus (Awareness Technology Inc, США).

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [9]. Закон розподілу змінних відрізнявся від нормального, тому для представлення даних наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). При статистичному аналізі порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна, критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05 [10].

Для визначення межових порогів вмісту EMAP-II для стадії ДР використані методи багатокласової класифікації [11]. Кореляційний аналіз проведено з визначенням коефіцієнту рангової кореляції Спірмена [10]. Для аналізу зв'язку з ризиком прогресії ДР використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [9]. Адекватність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC – Area under the ROC curve). Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ).

РЕЗУЛЬТАТИ

У сироватці крові пацієнтів з різними стадіями ДР було відмічено поступове та прогресуюче збільшення вмісту EMAP-II (табл. 1). При НПДР він перевищував дані контрольної групи у 2,5 раза, при ППДР – у 4,6 раза, при ПДР – у 6,1 раза ($p<0,001$ для всіх порівнянь). Міжгрупові порівняння також були статистично значущими ($p<0,05$). Це підтверджувало прогресивний характер збільшення EMAP-II при розвитку ДР.

Таким чином була показана наявність зв'язку збільшення вмісту EMAP-II зі стадіями ДР, що вказувало на можливість його використання як діагностичного маркера. Вирішення такої задачі було здійснено шляхом

вибору оптимальних порогів багатокласової класифікації методом One-vs-All [11] (рис. 1). Оптимальний поріг для кожного класу обирали за Youden Index: для 1-го класу (контроль) він склав 0 нг/мл, для 2-го (НПДР) – 2,185 нг/мл, для 3-го (ППДР) – 5,67 нг/мл і для 4-го (ПДР) – 7,565 нг/мл.

Аналітичні характеристики отриманого прогнозу наведені у таблиці 2. Значення чутливості коливалися від 54,8% до 100%, специфічності – від 85,8% до 99,3%. Загальна точність прогнозу становила 82,0% (95% ВІ 75,2-87,6%).

Проведення кореляційного аналізу виявило численні прямі зв'язки вмісту у крові EMAP-II з дослідженими клініко-офтальмологічними показниками (рис. 2). Детальну характеристику цих показників при різних стадіях ДР на даній виборці пацієнтів було нами надано раніше [12, 13].

За коефіцієнтом Спірмана вміст EMAP-II був прямо пов'язаний з глікемією натще (r=0,207; p=0,016), центральними товщиною (ЦТС; r=0,578; p<0,0001) та об’ємом сітківки (ЦОС; r=0,554; p<0,0001), вмістом глікованого гемоглобіну (r=0,699; p<0,0001), загального холестерину (r=0,442; p<0,0001), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ; r=0,250; p=0,003), низької (ЛПНЩ; r=0,390; p<0,0001) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ; r=0,515; p<0,0001), а також тригліцеридів (r=0,359; p<0,0001). Максимальний зв'язок був характерним для вмісту у крові глікованого гемоглобіну, ЦТС, ЦОС і вмісту ЛПДНЩ.

Таким чином, було показано, що вміст у сироватці крові EMAP-II є прогностичним показником (предиктором) стадії ДР і, відповідно, її прогресування. Встановлені межові діапазони вмісту EMAP-II для різних стадій ДР, які мали високу прогностичну точність. Це доводило те, що EMAP-II є одним з ключових факторів патогенезу ДР, а його рівень може бути використаний як біомаркер ДР. Крім того, значення EMAP-II мали високий рівень кореляції з показниками, що характеризували обмін вуглеводного і ліпідного обмінів, а також – стан ока при ДР.

За умовами даного дослідження пацієнтів спостерігали протягом 2 років. Було встановлено, що швидка прогресія була відмічена у 41,6% пацієнтів, тоді як у решти пацієнтів було відмічено повільне прогресування або його відсутність [14]. Для виявлення зв’язку вмісту у крові EMAP-II з прогресуванням ДР протягом 2 років було використано метод побудови моделей логістичної регресії [9]. Результуюча змінна Y=0 для пацієнтів, у яких через 2 роки було досягнуто відсутність прогресування або повільне прогресування ДР (57 пацієнтів), змінна Y=1 для пацієнтів, в яких спостерігалося швидке прогресування захворювання (79 пацієнтів). В таблиці 3 наведено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 1

Вміст EMAP-II (нг/мл) у сироватці крові пацієнтів за групами (Me; QI – QIII)

Група пацієнтів				p
Контроль	**1-а (НПДР)**	**2-а (ППДР)**	**3-я (ПДР)**	
1,61 (1,380-2,112)^{1,2,3}	4,01 (3,040-4,76)^{0,2,3}	7,37 (6,590-8,69)^{0,1}	9,745 (8,65-11)^{0,1}	<0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна:

^{0} – відмінність від контрольної групи статистично значуща, p<0,05;

^{1} – відмінність від 1-ї групи статистично значуща, p<0,05;

^{2} – відмінність від 2-ї групи статистично значуща, p<0,05;

^{3} – відмінність від 3-ї групи статистично значуща, p<0,05.

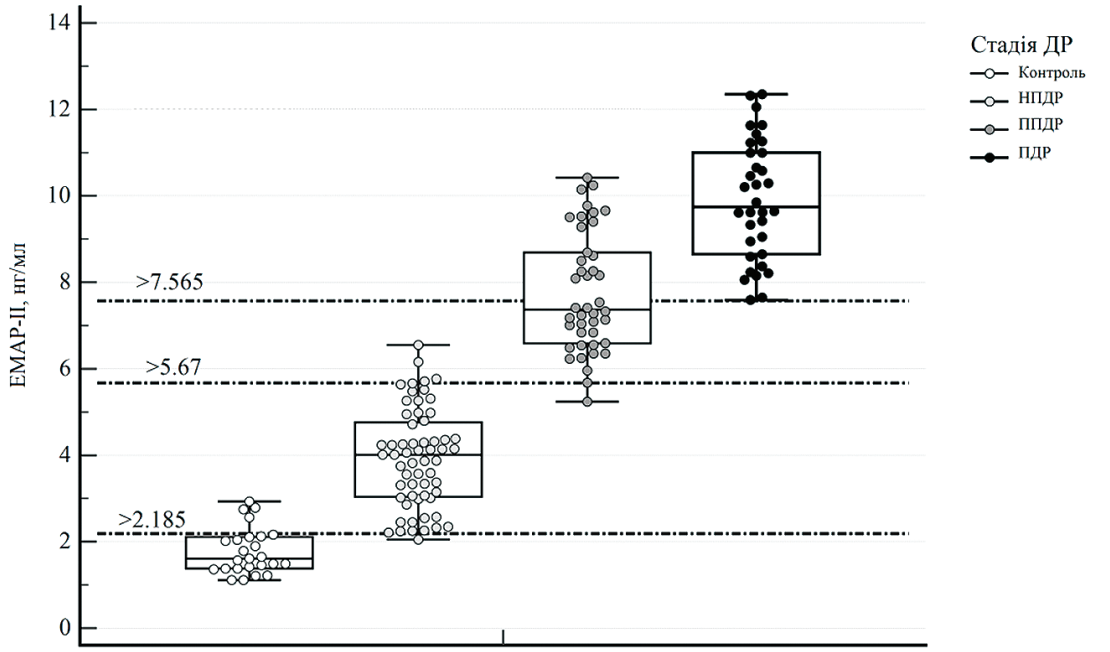

Рис. 1. Діаграма вмісту EMAP-II у групах. Тоновані кружечки – вміст EMAP-II у пацієнтів різних груп; горизонтальні рисочки у прямокутниках – медіани (Me); у прямокутниках – значення I і III квартилів (QI – QIII), вертикальні планки з рисками – мінімальні та максимальні значення; всі міжгрупові різниці статистично значущі при p<0,05; наведені межові значення вмісту EMAP-II при різних стадіях ДР

Таблиця 2

Розподіл кількості випадків по групам в залежності від вмісту EMAP-II у сироватці крові та аналітичні характеристики прогнозу

	Вміст EMAP-II, нг/мл			
	≤2,185	2,186-5,66	5,67-7,565	>7,565
Група: Контроль, n=25	20	5	0	0
1-а (НПДР), n=60	1	55	4	0
2-а (ППДР), n=42	0	1	23	18
3-я (ПДР), n=34	0	0	0	34
Прогностичні характеристики: Чутливість, %	80,0	91,7	54,8	100
Специфічність, %	99,3	94,1	96,6	85,8
Точність прогнозу, %	89,6	92,9	75,7	92,9

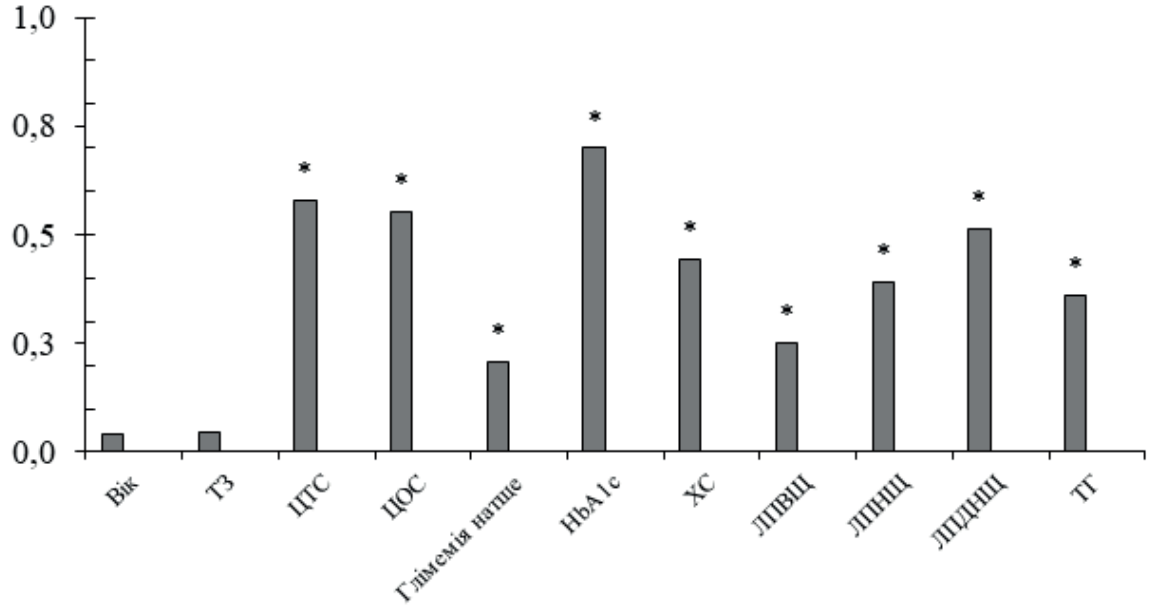

Рис. 2. Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена вмісту у сироватці крові EMAP-II з віком (Вік), тривалістю захворювання на діабет (ТЗ), центральними товщиною (ЦТС) та об'ємом сітківки (ЦОС), глікемією натще, вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ)
* – p<0,05

Таблиця 3

Аналіз однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, b±m	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ВІ)
EMAP-II, нг/мл	0,69 ± 0,11	<0,001	2,00 (1,60 – 2,49)	0,88 (0,81 – 0,93)

Примітки: ВШ — відношення шансів; ВІ — вірогідний інтервал; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою).

Ризик прогресування ДР протягом 2 років збільшувався у 2,0 рази при збільшенні вмісту в крові EMAP-II (p<0,001; ВШ=2,00; 95% ВІ 1,6-2,49). На рисунку 3 наведено криву операційних характеристик прогресії ДР через 2 роки спостереження за вмістом у крові EMAP-II. Площа під кривою операційних характеристик прогнозу AUC=0,88 (95% ВІ 0,81-0,93), що свідчило про сильний зв'язок вмісту EMAP-II з прогресією ДР. Чутливість моделі становила 70,9% (95% ВІ 62,5%-80,1%), специфічність – 89,5% (95% ВІ 81,6%-95,3%).

Таким чином встановлено, що EMAP-II є фактором патогенезу ДР, який тісно пов'язаний з фенотипічними проявами, а його вміст у крові є біомаркером стадії ДР та її прогресування.

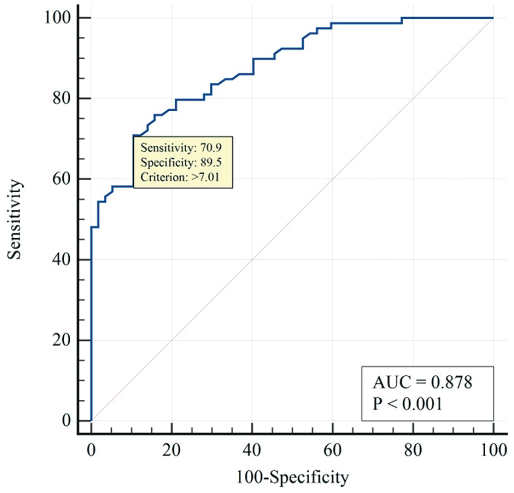

Рис. 3. ROC-крива операційних характеристик моделі прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії за вмістом у крові EMAP-II. Sensitivity – чутливість отриманої моделі; Specificity – специфічність отриманої моделі; Criterion – розрахований критерій Y моделі; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); P – критерій статистичної значущості

ОБГОВОРЕННЯ

У великому дослідженні поєднання гострого інфаркту міокарда (ГІМ) з ЦД 2 типу показано, що рівень EMAP-II був у 1,65 раза вищим, ніж у пацієнтів з ГІМ, але без діабету (p<0,05) [15]. При цьому максимальні значення EMAP-II були притаманні пацієнтам із складнішим перебігом ГІМ, а рецидив ГІМ спостерігався виключно у пацієнтів з надвисоким вмістом EMAP-II. Високий вміст маркера був характерним для вираженого порушення дилатаційних властивостей судинної стінки, що спостерігається і при інших коморбідних станах. У наших дослідженнях також максимальні значення EMAP-II відповідали ПДР та випадкам прогресування ДР протягом 2 років спостереження.

Судячи по чисельним даним описана закономірність притаманна не тільки ЦД 2, але й ЦД 1 типу [3, 16]. Так, при порівнянні груп дітей та підлітків з ЦД 1 типу розділених відповідно до наявності мікросудинних ускладнень, було встановлено, що рівні EMAP-II у сироватці крові були значно підвищені у пацієнтів з мікросудинними ускладненнями [16]. При цьому EMAP-II був вищим у пацієнтів з мікроальбумінурією, високими індексом маси тіла, рівнем глюкози натще та HbA1c, креатиніном, тригліцеридами, загальним холестерином, співвідношенням альбумін-креатинін у сечі та високочутливим С-реактивним протеїном. Існують певні порогові значення EMAP-II (1075 пг/мл), які дозволяють диференціювати пацієнтів з діабетом з мікросудинними ускладненнями та без них з чутливістю 93% та специфічністю 82%. Отримані дані цілком співвідносилися з нашими результатами, висвітлювали високу ступень взаємозв'язку EMAP-II з іншими показниками при ЦД та його чіткий зв'язок з мікросудинними ускладненнями.

У цьому плані можна перспективно оцінити результати випробування нейтралізуючих гуманізованих анти-EMAP-II антитіл при викликаному цигарковим димом запаленні легень і пошкодженні клітин, включаючи апоптоз і аутофагію [17]. На підставі наших досліджень та наведених літературних даних можна передбачити високий терапевтичний потенціал анти-EMAP II антитіл при розвитку мікросудинних ускладнень ЦД, зокрема – ДР при ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ДР і ЦД 2 типу встановлено значне збільшення вмісту EMAP-II у крові в порівнянні з контролем. При НПДР він перевищував контрольний рівень у 2,5 раза, при ППДР – у 4,6 раза, при ПДР – у 6,1 раза ($p<0,001$ для всіх порівнянь). Міжгрупові порівняння також були статистично значущими ($p<0,05$), що підтверджувало прогресивний характер збільшення EMAP-II при розвитку ДР.
2. Визначено межові рівні EMAP-II: для НПДР вони становили від 2,186 нг/мл до 5,66 нг/мл, при ППДР – від 5,67 нг/мл до 7,565 нг/мл і при ПДР – більше 7,565 нг/мл.
3. Вміст EMAP-II мав пряму достеменну кореляцію з глікемією натще ($r=0,207$), центральними товщиною ($r=0,578$) та об'ємом сітківки ($r=0,554$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r=0,699$), загального холестерину ($r=0,442$), ліпопротеїдів високої ($r=0,25$), низької ($r=0,39$) та дуже низької щільності ($r=0,515$), а також тригліцеридів ($r=0,359$; $p<0,05$ для всіх наведених випадків).
4. Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався у 2,0 рази при збільшенні вмісту в крові EMAP-II ($p<0,001$; ВШ=2,0; 95% ВІ 1,6-2,49). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу AUC=0,88 (95% ВІ 0,81-0,93), чутливість моделі становила 70,9% (95% ВІ 62,5%-80,1%), специфічність – 89,5% (95% ВІ 81,6%-95,3%).

REFERENCES

1. Mogylnytska LA. [Endothelial monocyte-activating polypeptide-II: properties, functions, and pathogenetic significance]. Fiziol Zh (1994). 2015;61(1):102-111. Ukrainian. DOI: 10.15407/fz61.01.102.
2. van Horssen R, Eggermont AM, ten Hagen TL. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II and its functions in (patho)physiological processes. Cytokine Growth Factor Rev. 2006 Oct;17(5):339-48. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.08.001.
3. Mogylnytska LA, Mogylnytska OE. Serum levels of endothelial monocyte activating peptide II in type 1 diabetes. Fiziol Zh (1994). 2016;62(1):102-106. DOI: 10.15407/fz62.01.102.
4. Mohyl'nyts'ka LA. [Serum levels of endothelial monocyte-activating polypeptide-II in type 2 diabetes mellitus]. Fiziol Zh (1994). 2014;60(1):84-90. Ukrainian. PMID: 24809179.
5. Rykov S.O., Korobov K.V., Mogilevskyy S.Yu., Ziablitsev D.S. Progression of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the connection with the blood endothelial monocyte-activating polypeptide-II level. Medical Science of Ukraine. 2020;16(4):15-21. DOI: 10.32345/2664-4738.4.2020.03.
6. Awasthi N, Schwarz MA, Verma V, Cappiello C, Schwarz RE. Endothelial monocyte activating polypeptide II interferes with VEGF-induced proangiogenic signaling. Lab Invest. 2009 Jan;89(1):38-46. DOI: 10.1038/labinvest.2008.106.
7. Tandle AT, Calvani M, Uranchimeg B, Zahavi D, Melillo G, Libutti SK. Endothelial monocyte activating polypeptide-II modulates endothelial cell responses by degrading hypoxia-inducible factor-1alpha through interaction with PSMA7, a component of the proteasome. Exp Cell Res. 2009 Jul 1;315(11):1850-9. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.03.021.
8. Matschurat S, Knies UE, Person V, Fink L, Stoelcker B, Ebenebe C, Behrensdorf HA, Schaper J, Clauss M. Regulation of EMAP II by hypoxia. Am J Pathol. 2003 Jan;162(1):93-103. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63801-1.
9. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48:452-8.
10. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].
11. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for

Multi-Class Classification [Internet]. Machine Learning Mastery; 2021 [cited 2025 May 28]. Available on: https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification.

12. Serdiuk AV. Glycated hemoglobin as a prognostic factor for the progression of non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Archives of Ophthalmology of Ukraine. 2024;2(12):26-30. [Ukrainian] DOI: 10.22141/2309-8147.12.2.2024.377.
13. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyablitsev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. J.ophthalmol. (Ukraine). 2024;(4):38-45. DOI: 10.31288/oftalmolzh202443845.
14. Serdiuk AV, Mogilevskyy SYu, Zyablitzev SV, Denisiuk OYu. Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2024;7(20):491-498. [Ukrainian] DOI: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1447.
15. Feldman DA, Ryndina NG, Kravchun PG, Mykolayivna DI. Prognostication of complicated course of acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus based on use of Endothelial Monocyte Activating Polypeptide-II. Wiad Lek. 2022;75(1):65-69. PMID: 35092249.
16. Adly AAM, Ismail EA, Tawfik LM, Ebeid FSE, Hassan AAS. Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications. Cytokine. 2015 Dec;76(2):156-162. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.006.
17. Koike K, Beatman EL, Schweitzer KS, Justice MJ, Mikosz AM, Ni K, Clauss MA, Petrache I. Subcutaneous administration of neutralizing antibodies до endothelial monocyte-activating protein II attenuates cigarette smoke-induced lung injury in mi Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2019 Бер 1;316(3):L558-L566. DOI: 10.1152/ajplung.00409.2018.

Article history:
Received: 20.03.2025
Revision requested: 25.03.2025
Revision received: 11.04.2025
Accepted: 25.06.2025
Published: 30.06.2025

ENDOTHELIAL MONOCYTE-ACTIVATING POLYPEPTIDE-II AS A POSSIBLE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC FACTOR OF DIABETIC RETINOPATHY

Serdyuk A. V.

Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

anton777serdiyk@gmail.com

Background. Endothelial dysfunction is involved in the pathogenesis of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II (EMAP-II) is a multifunctional polypeptide with proinflammatory and antiangiogenic activity, which is associated with the development of diabetic retinopathy (DR).

Aim: to determine the blood content of EMAP-II at different stages of DR and the possibility of its use as a biomarker of DR progression.

Material and methods. 136 patients with type 2 diabetes were examined, who were divided into groups: 1st - with non-proliferative (NPDR, 60 eyes), 2nd - with preproliferative DR (PPDR; 42 eyes) and 3rd - with proliferative DR (PDR; 34 eyes). Patients were examined and treated for 2 years. 25 patients who did not have diabetes were involved as controls. EMAP-II was determined in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay. Analysis of the study results was carried out in the EZR v.1.54 package (Austria).

Results. In patients with DR and type 2 diabetes, a significant increase in the blood content of EMAP-II was found compared to the control. In NPDR, it exceeded the control level by 2.5 times, in PPDR – by 4.6 times, in PDR – by 6.1 times ($p<0.001$ for all comparisons). Intergroup comparisons were also statistically significant ($p<0.05$), which confirmed the progressive nature of the increase in EMAP-II in the DR development. The cut-off levels of EMAP-II were determined: for NPDR they were from 2.186 ng/ml to 5.66 ng/ml, in PPDR – from 5.67 ng/ml to 7.565 ng/ml and in PDR – more than 7.565 ng/ml. The overall prediction accuracy was 82.0% (95% CI 75.2-87.6%). EMAP-II levels were significantly correlated with fasting blood glucose ($r=0.207$), central retinal thickness ($r=0.578$) and volume ($r=0.554$), glycated hemoglobin ($r=0.699$), total cholesterol ($r=0.442$), high-density lipoprotein ($r=0.25$), low-density lipoprotein ($r=0.39$) and very low-density lipoprotein ($r=0.515$), and triglycerides ($r=0.359$; $p<0.05$ for all cases). The risk of DR progression after 2 years of observation increased 2.0-fold with increasing EMAP-II levels in the blood ($p<0.001$; OR=2.0; 95% CI 1.6-2.49). The area under the curve of the operating characteristics of the prediction AUC=0.88 (95% CI 0.81-0.93), the sensitivity of the model was 70.9%, specificity – 89.5%.

Conclusion. Thus, it was established that EMAP-II is one of key factor in the DR pathogenesis, which is closely related to phenotypic manifestations, and its content in the blood is a biomarker of the stage of DR and its progression.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, prognosis, modeling, EMAP-II.