

Исследование биомаркеров во влаге передней камеры глаза и стекловидном теле у пациентов с неоваскулярной глаукомой и сахарным диабетом

Билецкая В.А., аспирант кафедры глазных болезней¹;

Липатов Д.В., д.м.н., профессор кафедры глазных болезней¹, заведующий отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии²;

Фролов М.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней¹;

Сургуч В.К., врач-офтальмолог, витреоретинальный хирург отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии²;

Фролов А.М., к.м.н., доцент кафедры глазных болезней¹.

¹ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» Минздрава России, 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Билецкая В.А., Липатов Д.В., Фролов М.А., Сургуч В.К., Фролов А.М. Исследование биомаркеров во влаге передней камеры глаза и стекловидном теле у пациентов с неоваскулярной глаукомой и сахарным диабетом. *Национальный журнал глаукома.* 2022; 21(1):15-21.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить возможные биомаркеры пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной неоваскулярной глаукомой и гемофтальмом, находящиеся во влаге передней камеры глаза и стекловидном теле, а также оценить их роль в патогенезе патологической неоваскуляризации при сахарном диабете (СД).

МЕТОДЫ. Были отобраны пробы влаги передней камеры глаза у 7 пациентов с СД 2 типа и оперированной неоваскулярной глаукомой (клапан Ahmed), а также стекловидного тела у этих же пациентов, которым после дренажной хирургии была выполнена витрэктомия в связи с длительно существующим тотальным гемофтальмом. Группу сравнения составили пациенты без СД, у которых также были взяты влага из передней камеры глаза и стекловидного тела. Оценка концентрации маркеров была выполнена методом мультиплексного иммунного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Во влаге передней камеры и стекловидном теле обнаружено достоверное повышение уровня

выбранных маркеров относительно группы контроля (пациенты без СД). Концентрация некоторых цитокинов существенно отличалась в опытной и контрольных группах, что позволило предположить возможность их определения для раннего выявления более тяжелого течения диабетической ретинопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты расширяют знания о патогенезе неоваскулярной глаукомы, а также подтверждают важность дальнейшего изучения иммунологических аспектов патологической неоваскуляризации при СД. Все это позволяет по-новому взглянуть на роль биомаркеров в этом процессе и указывает на их связь с активацией и поддержкой патологической цепочки процесса патологической неоваскуляризации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролиферативная диабетическая ретинопатия, неоваскулярная глаукома, биомаркеры, цитокины, IL-6, IL-8, сахарный диабет.

Для контактов:

Билецкая Валерия Александровна, e-mail: dr.biletskaya@mail.ru

ORIGINAL ARTICLE

Investigation of biomarkers in the anterior chamber aqueous humor and the vitreous body in patients with neovascular glaucoma and diabetes mellitus

BILETSKAYA V.A., postgraduate student¹;

LIPATOV D.V., Dr. Sci. (Med.), Professor at the Academic Department of Eye Diseases¹,
Head of the Department of Diabetic Retinopathy and Ophthalmic Surgery²;

FROLOV M.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Academic Department of Eye Diseases¹;

SURGUCH V.K., Ophthalmologist, vitreoretinal surgeon at the Department of Diabetic Retinopathy and Ophthalmic Surgery²;

FROLOV A.M., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Academic Department of Eye Diseases¹.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 6 Miklukho-maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198;

²National Medical Research Center of Endocrinology, 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow, Russian Federation, 117036.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Biletskaya V.A., Lipatov D.V., Frolov M.A., Surguch V.K., Frolov A.M. Investigation of biomarkers in the anterior chamber aqueous humor and the vitreous body in patients with neovascular glaucoma and diabetes mellitus. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2022; 21(1):15-21.

Abstract

PURPOSE. To study possible biomarkers of proliferative diabetic retinopathy complicated by neovascular glaucoma and hemophthalmos located in the aqueous humor of the anterior chamber of the eye and the vitreous body, and to evaluate their role in the pathogenesis of pathological neovascularization in diabetes mellitus.

METHODS. Samples were taken from the anterior chamber aqueous humor of 7 patients with type 2 diabetes mellitus and operated neovascular glaucoma (Ahmed valve), as well as from the vitreous body of the same patients who underwent vitrectomy after drainage surgery due to long-term total hemophthalmos. The comparison group consisted of patients without diabetes mellitus, who also had aqueous humor samples taken from the anterior chamber of the eye and vitreous. Concentration of markers was assessed by multiplex immune analysis.

RESULTS. A significant increase in the levels of selected markers relative to the control group (patients without

diabetes mellitus) was found in the aqueous humor of the anterior chamber and the vitreous body. The concentration of some cytokines differed significantly in the experimental and control groups suggesting the possibility of their evaluation for early detection of a more severe course of diabetic retinopathy.

CONCLUSION. The obtained results expand the knowledge about the pathogenesis of neovascular glaucoma and confirm the importance of further study of the immunological aspects of pathological neovascularization in diabetes mellitus. This allows us to take a fresh look at the role of biomarkers in the process and indicates their connection with the activation and support of the pathological chain of the process of new vessels formation.

KEYWORDS: proliferative diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, cytokines, biomarkers, IL-6, IL-8, diabetes mellitus.

На сегодняшний день распространенность сахарного диабета (СД) по данным Всемирной Организации Здравоохранения и Международной федерации диабета (IDF – International Diabetes Federation) увеличивается в геометрической прогрессии и заслужила статус пандемии [1]. В Российской Федерации (РФ) по данным государственного регистра СД на 01.01.2021 насчитывается 4 799 552 человека [1],

больных СД 1 и 2 типа. Одним из самых тяжелых глазных осложнений СД является пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР). В свою очередь ПДР может приводить к таким грозным осложнениям общего тяжелого течения заболевания, как вторичная неоваскулярная глаукома (НГ) и фиброзным изменениям сетчатки с образованием витреоретинальных тракций, ведущих к отслойке сетчатки и гемофтальму [2].

По данным регистра СД, его микрососудистые осложнения занимают лидирующие позиции. Так, например, диабетическая ретинопатия у пациентов СД 1 и 2 типа встречается в 31,7% и 13,5% случаев соответственно [1]. Проллиферативные процессы напрямую связаны с длительностью течения СД, уровнем гликированного гемоглобина, приемом необходимой терапии и требуют комплексного подхода врачей смежных специальностей. НГ в большинстве случаев при отсутствии лечения неуклонно прогрессирует, тяжело поддается терапии и в итоге приводит к слепоте.

Характерными особенностями НГ является рост патологических новообразованных сосудов по радужной оболочке и в углу передней камеры (УПК) глаза. Они могут иметь вид тонких пучков, идущих по краю зрачка или крупных сосудов, которые в последствии занимают все пространство радужки вплоть до трабекулярной зоны. Фиброваскулярная ткань начинает занимать все большую площадь УПК, что приводит к нарушению оттока внутриглазного жидкости и стойкому повышению внутриглазного давления (ВГД) из-за механического препятствия движения влаги [2].

По литературным данным, распространенность вторичной глаукомы среди всех видов составляет от 24% до 40% [3, 4]. По данным исследований «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ, неоваскулярная глаукома диагностируется у 0,3% пациентов, обратившихся за консультацией к врачу по поводу глазных осложнений СД [2].

Другими причинами возникновения НГ, помимо СД, могут быть: поражение артерий (синдром дуги аорты, окклюзия сонной артерии, окклюзия центральной артерии сетчатки), венозные нарушения (каротидно-кавернозная фистула, тромбоз вен сетчатки, болезнь Илза), другие пролиферативные сосудистые заболевания (хориоидальная гемангиома, болезнь Коатса), ретиношизис, ретинопатия недоношенных, а также новообразования, воспаления и травмы (меланома хориоидеи, ретинобластома, синдром Марфана, увеиты, эндофтальмиты, отслойка сетчатки) [5].

В последние годы представление о патогенезе ПДР значительно расширилось, однако до сих пор единой концепции процесса патологической неоваскуляризации не существует. Предполагается, что в основе лежит гипергликемия, которая индуцирует хориоретинальную гипоксию и ишемию. Эти процессы запускают каскад реакций, в том числе с участием цитокинов и факторов роста [6]. В результате их взаимодействия в переднем и заднем отрезке глаза наблюдается патологический ангиогенез и развитие соединительнотканной пролиферации.

Многие авторы задумывались о важности выявления биомаркеров этого процесса. К сожалению, число исследований в этом направлении ограничено и проведены они были не по одинаковым

стандартам сбора количественных показателей, поэтому полученные в них результаты зачастую противоречивы. В связи с этим мы выбрали для исследования только пять биологических маркеров, которые, на наш взгляд, могли бы играть значительную роль в течении патологического процесса при ПДР и НГ.

Роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor) в патогенезе патологической неоваскуляризации глазного яблока считается хорошо изученной и доказанной. VEGF повышает экспрессию активаторов плазминогена в эндотелиальных клетках капилляров, которые необходимы для формирования новых сосудов. Как фактор повышения проницаемости сосудов VEGF приводит к отложению фибрина [7].

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β — transforming growth factor beta) синтезируется различными типами клеток, включая тромбоциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты, кератиноциты и другими. Это иммунорегуляторный цитокин, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку фибробластов. При нормальных условиях физиологической регуляции глазного яблока TGF- β присутствует во всех возможных трех изоформах в том или ином количестве, для обеспечения гомеостаза [8].

Фактор роста гепатоцитов (HGF — hepatocyte growth factor) является полифункциональным цитокином, роль которого крайне мало изучена. Предполагается, что он участвует стимуляции пролиферативного процесса путем привлечения некоторых типов эпителиальных клеток, меланоцитов и клеток сосудистого эндотелия. Тем самым он является неотъемлемым участником процесса неоваскуляризации [9].

Интерлейкин-6 (IL-6 — interleukin 6) является провоспалительным цитокином. Его задача — контролировать иммунный ответ и участвовать в иммунном воспалении. Он способен изменять течение физиологических процессов и поддерживать патологические состояния [10].

Интерлейкин-8 (IL-8 — interleukin 8) также является провоспалительным цитокином, который напрямую отвечает за ангиогенные процессы. Он активно привлекает клетки, участвующих в воспалении, оказывая сопутствующее влияние на защитный механизм через регуляцию активности нейтрофилов в очаге воспаления-ишемии [11]. Его длительное участие в воспалительном процессе способно повреждать и разрушать некоторые глазные ткани.

Целью нашей работы было определение концентрации выбранных биомаркеров (IL-6, IL-8, VEGF, TGF- β 2, HGF) во влаге передней камеры (ВПК) глаза и в СТ у одних и тех же пациентов с оперированной НГ и длительно существующим гемофтальмом. Кроме того, было проведено сравнение концентрации вышеупомянутых биомаркеров во ВПК глаза и в СТ с пациентами без клинических признаков СД.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ. У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение оперативного вмешательства и забора биологического материала для дальнейшего исследования. За период 2019-2021 годов было прооперировано 15 пациентов (15 глаз) с диагнозом СД 2 типа и некомпенсированная вторичная НГ. Всем пациентам был имплантирован клапан Ahmed и получено стойкое снижение уровня ВГД.

В дальнейшем из этих пациентов у 7 человек возник гемофтальм, осложненный тракционной отслойкой сетчатки, для устранения которых понадобилось выполнение тотальной витрэктомии, швартэктомии и проведение дополнительной эндолазеркоагуляции. Эти пациенты составили первую группу (7 глаз). У всех из них во время имплантации клапана Ахмеда был произведен забор ВПК. В дальнейшем у них при проведении плановой витрэктомии был проведен забор материала из полости СТ. Средний возраст пациентов опытной группы составил $68,2 \pm 9,1$ лет, уровень ВГД до имплантации клапана Ахмеда — $47,6 \pm 9,9$ мм рт.ст., уровень гликированного гемоглобина — $10,4 \pm 2,9\%$.

Во вторую группу вошли 7 пациентов (7 глаз) без клинико-лабораторных признаков СД, у которых забор влаги из передней камеры глаза был выполнен в ходе факоэмульсификации катаракты. Средний возраст больных этой группы составил $72,7 \pm 5,1$ года, уровень ВГД — $15,2 \pm 1,1$ мм рт.ст.

Третью группу составили 7 пациентов (7 глаз), не имеющих признаков СД и нуждающихся в витроретинальной хирургии по поводу макулярно-го разрыва и тракционного синдрома. Их средний возраст составил $52,5 \pm 11,4$ года, уровень ВГД — $12,6 \pm 4,2$ мм рт.ст. Пациенты двух последних групп были взяты для сравнения полученных концентраций того или иного биомаркера (группы контроля).

Биологический материал, полученный в ходе оперативного вмешательства, помещали в герметичные пробирки «Эппендорф», центрифугировали и весь нерастворимый материал (за исключением осадка фракций крови) переносили в аналогичную чистую пробирку. Ее помещали в морозильную камеру с температурой -80°C до момента определения цитокинов. Срок хранения материалов составил от 1 до 7 месяцев. Перед иммунологическим исследованием однократно замороженный биоматериал размораживался до комнатной температуры. Количественное содержание цитокинов определялось мультиплексным анализом с помощью индивидуально собранного набора фирмы «Bio-Rad» (США). Концентрация цитокинов выражалась в пг/мл.

Был проведен статистический анализ, при котором количественные показатели оценивались с помощью критерия Шапиро – Уилка при числе

исследуемых менее 50 человек. Расчет производился с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений, а также границ доверительного интервала 95%. Различия показателей оказались статистически значимы ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение.

При анализе содержания IL-6, IL-8, VEGF, TGF- β 2, HGF в опытной группе наблюдались их крайне высокие концентрации — они были в сотни раз выше, чем у пациентов без признаков СД (табл. 1). Такая высокая локальная концентрация исследуемых маркеров говорит о правильности их выбора и, вероятно, об их активном участии в патологическом процессе неоваскуляризации.

Установлено, что IL-6 достоверно повышен ($p < 0,01$) в основной группе ВПК глаза в сравнении с контролем (более чем в 660 раз). Зарубежные коллеги, проводившие аналогичное исследование [12], также получили высокую концентрацию IL-6. Это позволяет сделать вывод о том, что он легко мигрирует через гематоэнцефалический и гематоретинальный барьеры, а также является активной движущей силой общей массы биомаркеров, что приводит к концентрационным изменениям других цитокинов.

Содержание IL-8 при исследовании ВПК глаза повышено (более чем в 67 раз) в отношении группы контроля ($p < 0,01$). Результаты исследования Feng и соавт. коррелируют с нашими данными [13]. Авторы отмечают необходимость проведения дополнительного изучения этого маркера для достижения возможности сосредоточиться на лечении ДР путем снижения этого провоспалительного фактора.

Стоит отметить, что концентрация VEGF во ВПК глаза у пациентов группы контроля демонстрирует важность и необходимость применения ангиогенной терапии у пациентов с патологической неоваскуляризацией. В нашем исследовании в опытной группе концентрация VEGF составляет почти 1000 пг/мл, в то время как полностью отсутствует в группе контроля. В исследовании Кузьмина А.Г. и соавт. [14] во ВПК глаза у пациентов с СД и НГ средние значения VEGF составило 1634 пг/мл (небольшая разница может быть обусловлена другим методом его измерения — ELISA).

Локальный уровень TGF- β 2 во ВПК глаза повышен в 25 раз по сравнению с группой контроля. Возможно, высокая концентрация цитокина в переднем отрезке глаза является частью компенсаторного защитного механизма. Van Geest и соавт. также отмечают повышенное содержание TGF- β 2 у пациентов с СД, в особенности у группы ПДР [15].

Концентрация HGF во ВПК глаза у пациентов основной группы в 12 раз выше относительно группы без СД ($p < 0,01$). Так как китайские исследователи [12] считают, что уровень HGF во ВПК глаза коррелирует с наличием фиброваскулярных мембран

Таблица 1. Количественные показатели изучаемых маркеров (пг/мл) во влаге передней камере глаза
 Table 1. Quantitative measures of the studied biomarkers (pg/mL) in the anterior chamber aqueous humor

Биомаркер Biomarker	I группа, n=7 Group I, n=7	II группа, n=7 Group II, n=7	Разница концентраций (во сколько раз) Difference in concentrations (times)
IL-6	563,86±762,88	0,85±0,35	~ 660
IL-8	50,2±9,48	0,75±0,21	~ 67
VEGF	962,3±232,59	0	> 1000
TGF-β2	504,74±105,99	20,8±3,39	~ 24
HGF	6525,94±2292,31	525,7±3,67	~ 12

Таблица 2. Количественные показатели исследуемых маркеров (пг/мл) в стекловидном теле у пациентов с ПДР, НГ и гемофтальмом относительно группы контроля

Table 2. Quantitative measures of the studied biomarkers (pg/mL) in the vitreous body of patients with PDR, NG and hemophthalmos compared with the control group

Наименование биомаркера Biomarker	I группа (пг/мл), n=7 Group I (pg/mL), n=7	III группа (пг/мл), n=7 Group III (pg/mL), n=7	Разница концентраций (во сколько раз) Difference in concentrations (times)
IL-6	10,15±4,1	1,35±1,2	~ 7,5
IL-8	113,85±29,48	1,8±2,1	~ 63,25
VEGF	34,02±6,7	0,7±0,14	~ 49
TGF-β2	279,17±77,86	52,95±3,74	~ 5
HGF	21688,1±8995,9	1948,65±10,67	~ 12

у пациентов с ПДР, то можно предположить, что это ответ на пролиферативные процессы, происходящие в глазу.

В СТ было выявлено достоверное увеличение ($p < 0,01$) показателя IL-6 (в 7,5 раз) относительно группы контроля (табл. 2). Черных Д.В. и соавт. обнаружили в СТ у больных с ПДР и тракционной отслойкой сетчатки достоверное повышение этого маркера относительно группы пациентов с тракционной отслойкой сетчатки, но не имеющих СД [16].

В другом зарубежном исследовании авторы пришли к выводу, что повышение уровня IL-6 прямо пропорционально зависит от стадии диабетической ретинопатии [17]. IL-6 — это провоспалительный цитокин, являющийся важным индикатором острого и хронического процесса, а также локальный показатель иммунного воспаления. Возможно, процесс неоваскуляризации переднего отрезка глаза протекает более реактивно, чем в СТ, а также ввиду быстрой циркуляции внутриглазной жидкости.

В основной группе концентрация IL-8 в СТ была повышена более чем в 60 раз ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без СД. Нероевым В.В. с соавт. было проведено исследование локального уровня

цитокинов на фоне их системной продукции [18]. Полученные ими результаты показывают, насколько сильно разнятся показатели количественного содержания IL-8 в сыворотке крови на глазах с ПДР и гемофтальмом и без гемофтальма. Именно количественные показатели IL-8 в СТ возможно послужат лакмусовой бумагой обнаружения длительного течения диабетической ретинопатии, а также локальным индикатором патологического процесса на начальных этапах.

В СТ концентрация VEGF достоверно ($p < 0,01$) выше (почти в 50 раз), чем в группе сравнения. Наши данные были сопоставимы с данными других авторов [16], изучающих вопросы неангиогенеза при СД. Установлена заметная корреляционная взаимосвязь между концентрациями IL-8 и VEGF. Возможно, они синергически взаимодействуют (иммунный отклик и неоваскуляризация) друг с другом.

TGF-β2 способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов, а также модифицирует Т-клетки для ограничения воспалительного процесса. Его концентрация во ВПК глаза он более выражена (более чем в 20 раз), в то время как в СТ она

Таблица 3. Сравнение показателей биомаркеров в СТ и во ВПК глаза у одних и тех же пациентов
 Table 3. Comparison of biomarkers in the vitreous body and the anterior chamber aqueous humor in the same patients

Биомаркер Biomarker	ВПК (пг/мл), n=7 Anterior chamber aqueous (pg/mL), n=7	СТ (пг/мл), n=7 Vitreous (pg/mL), n=7	Разница (во сколько раз) Difference (times)
IL-6	563,86±762,88	10,15±4,1	55,5
IL-8	50,2±9,48	113,85±29,48	-2.26*
VEGF	962,3±232,59	34,02±6,7	28.3
TGF-β2	504,74±105,99	279,17±77,86	1.8
HGF	6525,94±2292,31	21688,1±8995,9	-3.3*

Примечание: * — отрицательное значение показателя означает большую концентрацию вещества в СТ по сравнению с ВПК глаза.
Note: * — negative value of the indicator means higher concentration of a substance in the vitreous body compared with the anterior chamber aqueous humor.

повышена всего в 5 раз ($p < 0,01$). Новосибирские коллеги, изучающие этот биомаркер, также отмечают увеличение его концентрации в СТ у пациентов с ПДР [16].

Содержание HGF в СТ в основной группе в 12 раз выше относительно группы без СД ($p < 0,01$), соотношение практически идентично данным по содержанию этого маркера во ВПК глаза. Однако наши зарубежные коллеги (Simo и соавт., [19]) обнаружили более высокий уровень (в 25 раз) HGF в СТ у пациентов с ПДР.

Представляет интерес сравнение концентрации того или иного маркера как во ВПК, так и в СТ, взятых у одних и тех же пациентов (табл. 3). Анализ полученных результатов показывает, что некоторые маркеры имеют более высокую концентрацию во ВПК глаза (IL-6, VEGF и TGF-β2), а другие — в СТ (IL-8 и HGF). Вероятно, более высокая концентрация IL-8 и HGF в СТ может говорить о их более медленном (длительном) метаболизме в тканях глаза.

Концентрация IL-8, TGF-β и HGF приблизительно одинакова как во ВПК глаза, так и в СТ. Это может говорить об их второстепенной роли в процессе патологической неоваскуляризации. А вот концентрация IL-6 и VEGF существенно больше во ВПК глаза, что может означать их более быстрый уровень метаболизма и более важную роль в этом патологическом процессе.

Обширную пищу для размышлений дает сравнение концентрации биомаркеров у одних и тех же пациентов с оперированной НГ и СД. В абсолютном значении концентрация IL-6 во ВПК глаза в 2 раза ниже аналогичного показателя VEGF. Но разница концентраций при сравнении с СТ показывает более чем в 55-кратное превышение этого показателя во ВПК глаза. Для сравнения, у VEGF этот показатель «только» 28. Таким образом, именно IL-6 (а не VEGF, как принято считать в настоящее время) может стать тем биомаркером ПДР,

который надо более глубоко исследовать и, возможно, искать медикаментозные средства для его блокировки.

Заключение

Полученные количественные результаты концентрации различных биомаркеров пролиферативного процесса раскрывают нам новые цепочки в возможном компенсаторном механизме, который протекает при процессах патологической пролиферации в глазу при СД. Локальная активность некоторых биомаркеров (IL-6, IL-8 и VEGF) определяет тяжесть течения патологического процесса.

Для прогнозирования развития сосудистой пролиферации радужки и развития НГ следует обратить особое внимание на IL-6, уровень концентрации которого носит информативный характер. В процессах, происходящих в СТ, вероятно, важную роль играет IL-8, хотя уровень всех цитокинов и факторов роста достоверно повышен. Кроме того, еще раз показана важнейшая роль ростового фактора VEGF в процессе патологической неоваскуляризации, причем не только во ВПК глаза, но и в СТ.

Вовлечение в патогенез ПДР не только патологической неоваскуляризации, но и иммунного ответа с фибропластическим процессом показывает, что, вероятно, существуют и другие биологически значимые маркеры (помимо VEGF), играющие в нем существенную роль. Поиск новых цитокинов и факторов роста имеет большую перспективу не только для прогнозирования развития пролиферативного процесса, но и возможного лечения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Билецкая В.А., Липатов Д.В.
 Сбор и обработка материала: Билецкая В.А.
 Статистическая обработка: Билецкая В.А.
 Написание статьи: Билецкая В.А., Липатов Д.В.
 Редактирование: Липатов Д.В., Фролов М.А., Сургуч В.К., Фролов А.М.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24(3):204-221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Липатов Д.В. Диабетическая глаукома. Практическое руководство для врачей. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М: Медицинское информационное агентство 2019.
3. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ.; 2-е изд. Под ред. В.П. Еричева. Вроцлав: Elsevier Urban & Partner 2009; 944.
4. Мусин У.К. Хирургическое лечение неоваскулярной глаукомы диабетического генеза. Дисс. на соиск. ученой степени канд. мед. наук. Челябинск: 2007. 179.
5. Будзинская М. В., Мазурина Н. К., Егоров А.Е. и др. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 3. Неоваскулярные осложнения. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131(6):67-75. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131667-75>
6. Tang, J., Kern, T.S. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* 2011; 30(5):343-58. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.002>.
7. Simó R., Sundstrom J.M., Antonetti D.A. Ocular Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: The Role of VEGF in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2014; 37(4),893-899. <https://doi.org/10.2337/dc13-2002>
8. Никитин Н.А., Кузбеков Ш.Р. Роль TGFβ в офтальмологии. *Цитокины и воспаление*. 2009; 8(1):3-9.
9. Miyagi H, Thomasy SM, Russell P, Murphy CJ. The role of hepatocyte growth factor in corneal wound healing. *Exp Eye Res.* 2018; 166:49-55. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.10.006>.
10. Lopez-Contreras A. K., Martinez-Ruiz M. G., Olvera-Montano C., Robles-Rivera et. all. Importance of the Use of Oxidative Stress Biomarkers and Inflammatory Profile in Aqueous and Vitreous Humor in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants*. 2020; 9(9):891. <https://doi.org/10.3390/antiox9090891>
11. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2009; 78(6):539-52. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.04.029>
12. Chen H., Zhang X., Liao N., Wen F. Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *BMC ophthalmology*, 2017; 17(1); 176. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0572-6>
13. Feng S., Yu H., Yu Y., Gen, Y. et. al. Levels of Inflammatory Cytokines IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF-α in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. *Journal of diabetes research*. 2018; 8546423. <https://doi.org/10.1155/2018/8546423>
14. Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Чистяков Т.А. и др. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в жидкости передней камеры глаза у больных диабетической ретинопатией, катарактой и неоваскулярной глаукомой. *Сахарный диабет*. 2010; 13(3):32-36. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5485>
15. Van Geest R.J., Klaassen I., Lesnik-Oberstein S.Y., Tan H.S. et. al. Vitreous TIMP-1 levels associate with neovascularization and TGF-b2 levels but not with fibrosis in the clinical course of proliferative diabetic retinopathy. *J. Cell Commun Signal.* 2013; 7(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s12079-012-0178-y>.
16. Черных Д.В., Смирнов Е.В., Горбенко О.М. и др. Нарушения цитокиновой регуляции в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия*. 2015;(2):50-54.
17. Kastelan S., Oreskovic I., Biscan F., Kactelan H. et. al. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochemia Medica*. 2020; 30(3):385-399. <https://doi.org/10.11613/bm.2020.030502>
18. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной ПДР. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(2):301-310. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LAS-1802>.
19. Simo R., Vidal M.T., Garcia-Arumi J., Carrasco E. et. al. Intravitreal hepatocyte growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: A case-control study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006; 71(1):36-44. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.05.017>

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et. all. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021; 24(3):204-221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Lipatov D.V. Diabeticheskaya glaukoma. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei [Diabetic glaucoma. Practical manual for doctors]. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. Moscow, Medicinskoe informacionnoe agenzstvo Publ., 2019. (In Russ.)
3. Kansky J. Clinical ophthalmology: systematized approach. Trans. from English; 2nd edition. Edited by Eriчев V.P. Wroclaw, Elsevier Urban & Partner Publ., 2009; 944 p. (In Russ.)
4. Musin U.K. Hirurgicheskoe lechenie neovascularnoi glaucomi diabeticheskogo genesa. [Surgical treatment of neovascular glaucoma of diabetic genesis]. Dissertation of a Cand. Of Med. Sci. Chelyabinsk, 2007; 179 p.
5. Budzinskaya M.V., Mazurina N.K., Egorov A.E., Kuroedov A.V. et. all. Algorithm of management of patients with retinal venous occlusions. Message 3. Neovascular complications. *Vestnik Oftalmologii*. 2015; 131(6):67-75. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131667-75>
6. Tang, J., Kern, T.S. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* 2011; 30(5):343-58. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.002>.
7. Simó R., Sundstrom J.M., Antonetti D.A. Ocular Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: The Role of VEGF in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2014; 37(4),893-899. <https://doi.org/10.2337/dc13-2002>
8. Nikitin N.A., Kuzbekov Sh.R. The role of TGFβ in ophthalmology. *Cytokines and inflammation*. 2009; 8(1):3-9 (In Russ.)
9. Miyagi H, Thomasy SM, Russell P, Murphy CJ. The role of hepatocyte growth factor in corneal wound healing. *Exp Eye Res.* 2018; 166:49-55. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.10.006>.
10. Lopez-Contreras A. K., Martinez-Ruiz M. G., Olvera-Montano C., Robles-Rivera et. all. Importance of the Use of Oxidative Stress Biomarkers and Inflammatory Profile in Aqueous and Vitreous Humor in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants*. 2020; 9(9):891. <https://doi.org/10.3390/antiox9090891>
11. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2009; 78(6):539-52. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.04.029>
12. Chen H., Zhang X., Liao N., Wen F. Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *BMC ophthalmology*, 2017; 17(1); 176. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0572-6>
13. Feng S., Yu H., Yu Y., Gen, Y. et. al. Levels of Inflammatory Cytokines IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF-α in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. *Journal of diabetes research*. 2018; 8546423. <https://doi.org/10.1155/2018/8546423>
14. Kuz'min A.G., Lipatov D.V., Chistyakov T.A., Smirnova O.M. et. al. Vascular endothelial growth factor in the fluid of the anterior chamber of the eye in patients with diabetic retinopathy, cataract and neovascular glaucoma. *Diabetes mellitus*. 2010; 13(3):32-36. (In Russ.)
15. Van Geest R.J., Klaassen I., Lesnik-Oberstein S.Y., Tan H.S. et. al. Vitreous TIMP-1 levels associate with neovascularization and TGF-b2 levels but not with fibrosis in the clinical course of proliferative diabetic retinopathy. *J. Cell Commun Signal.* 2013; 7(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s12079-012-0178-y>.
16. Chernykh D.V., Smirnov E.V., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P. et. al. Violations of cytokine regulation in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015; (2):50-54. (In Russ.)
17. Kastelan S., Oreskovic I., Biscan F., Kactelan H. et. al. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochemia Medica*. 2020; 30(3):385-399. <https://doi.org/10.11613/bm.2020.030502>
18. Neroyev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Medical Immunology (Russia)*. 2020; 22(2):301-310. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LAS-1802>.
19. Simo R., Vidal M.T., Garcia-Arumi J., Carrasco E. et. al. Intravitreal hepatocyte growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: A case-control study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006; 71(1):36-44. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.05.017>