

# Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии

В.А. Билецкая<sup>1</sup>Д.В. Липатов<sup>1,2</sup>И.Ю. Саяпина<sup>3</sup>М.А. Фролов<sup>1</sup>, В.Н. Сургуч<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
ул. Минлухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Горького, 95, Благовещенск, 675006, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2022;19(3):557–564**

Заболееваемость сахарным диабетом (СД) неуклонно растёт, и в настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) характеризует эту ситуацию как эпидемию. Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из частых осложнений СД, а также одна из основных причин приобретенной необратимой потери зрения. Патогенез пролиферативной ДР на данный момент остается до конца не изученным, однако многие авторы задумываются о важной роли биологически значимых медиаторов этого процесса — цитокинов и факторов роста. Цитокины и факторы роста — белковые медиаторы, которые регулируют различные функции, как локально, так и системно. Они осуществляют жизненный цикл клеток, процесс пролиферации, участвуют в регуляции защитной воспалительной реакции организма, контролируют ангиогенез и другие механизмы. Доказано, что основными звеньями патогенеза ДР являются окислительный стресс, утолщение эндотелиальной базальной мембраны в капиллярах, потеря перicytтов, конечные продукты гликирования и воспаление. В формировании новообразованных сосудов основную роль играет хориоретинальная гипоксия и ишемия. Новообразованные сосуды являются неполноценными (с тонкой стенкой, лишенной перicytтов), их наличие часто приводит к геморрагиям, гипоксии, что, в свою очередь, замыкает патологический круг и вызывает выработку цитокинов и вазопротеративных факторов. Частыми осложнениями ДР являются внутриглазные кровоизлияния, фиброз сетчатки и патологическое изменение задней гиалоидной мембраны, тракционная отслойка сетчатки и др. В представленном обзоре рассмотрены некоторые виды цитокинов и факторы роста и их роль в свете патогенеза пролиферативной ДР. Современные технологии позволяют проводить эффективные исследования интраокулярных жидкостей, исследовать содержимое биологически активных веществ как во влаге передней камеры глаза, так и в стекловидном теле. Для сужения круга обзора по затрагиваемой теме внимание сосредоточено на работах, в которых рассматривались различные локальные маркеры во внутриглазных жидкостях у пациентов с СД. Стоит отметить, что таких исследований немного, а результаты их зачастую существенно отличаются между собой. Этот факт является предметом для обсуждения и побуждает к дальнейшему изучению этой темы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, маркер, цитокины, вазопротеративный фактор, воспаление

**Для цитирования:** Билецкая В.А., Липатов Д.В., Саяпина И.Ю., Фролов М.А., Сургуч В.Н. Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2022;19(3):557–564. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-557-564>

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# Markers of Proliferative Diabetic Retinopathy

V.A. Biletskaya<sup>1</sup>, D.V. Lipatov<sup>1,2</sup>, I.Yu. Sayapina<sup>3</sup>, M.A. Frolov<sup>1</sup>, V.K. Surguch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> RUDN University

Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Endocrinology

Dm. Ulyanova str., 11, Moscow, 117036, Russian Federation

<sup>3</sup> Amur State Medical Academy

Gorky str., 95, Blagoveshchensk, 675006, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):557–564

The incidence of diabetes mellitus (DM) is steadily growing and today the World Health Organization (WHO) describes this situation as an epidemic. Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common complications of DM, as well as one of the main causes of acquired irreversible vision loss. Nowadays the pathogenesis of proliferative DR remains completely unexplored, but many authors think about the important role of biologically significant mediators of this process cytokines and growth factors. Cytokines and growth factors are protein mediators that regulate various functions, both locally and systemically. They carry out the cells' life cycle, the processes of proliferation, participate in the regulation of the protective inflammatory response of the body, control angiogenesis and other mechanisms. It is proved that the main links in the pathogenesis of DR are oxidative stress, thickening of the endothelial basement membrane in capillaries, loss of pericytes, end products of glycation and inflammation. Choriorretinal hypoxia and ischemia play a major role in the formation of newly formed vessels. Newly formed vessels are defective (with a thin wall devoid of pericytes), often lead to hemorrhages, hypoxia, which in turn closes the pathological circle and causes the production of cytokines and vasoproliferative factors. Frequent complications of DR are intraocular hemorrhages, retinal fibrosis and pathological changes in the posterior hyaloid membrane, traction retinal detachment, etc. This review examines some types of cytokines and growth factors and their role in the light in the pathogenesis of proliferative DR. Modern technologies make it possible to conduct effective studies of intraocular fluids to study the content of biologically active substances both in the moisture of the anterior chamber of the eye and in the vitreous body. To narrow the scope of the review on the subject attention is focused on the works that examined various markers locally in the intraocular fluids in patients with DM. It is worth noting that there are few such studies and their results often differ significantly from each other. This fact is a subject for discussion and encourages further study of this topic.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, marker, cytokines, vasoproliferative factor, inflammation

**For citation:** Biletskaya V.A., Lipatov D.V., Sayapina I.Yu., Frolov M.A., Surguch V.K. Markers of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):557–564. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-557-564>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Международной федерации диабета (IDF), за 2019 год 463 миллиона человек в мире живут с сахарным диабетом (СД), из них преобладающее большинство — пациенты трудоспособного возраста [1]. Одним из тяжелых поражений органа зрения при СД является развитие диабетической ретинопатии (ДР), прогрессирующее течение которой приводит к необратимым нарушениям зрения и развитию слепоты, что делает ДР серьезной медико-социальной проблемой [2]. Эволюция патологического процесса завершается формированием пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), осложнениями которой являются рецидивирующие внутриглазные кровоизлияния, фиброз в задних отделах глазного яблока с образованием витреоретинальных сращений, тракционная отслойка сетчатки и вторичная неоваскулярная глаукома, являющиеся наиболее частыми причинами частичной или полной потери зрения при СД [3].

Установленная в последнее время роль иммунного воспаления в развитии ПДР послужила стимулом для исследования локальной и системной продукции различных классов цитокинов у пациентов с данной патологией для выявления наиболее значимых маркеров этого

патологического процесса. Стоит отметить, что количество проведенных клинических исследований в этом направлении ограничено, а полученные результаты в ряде случаев имеют противоречивый характер.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что патологические процессы, составляющие основу развития ПДР — неоангиогенез и соединительнотканная пролиферация, — регулируются на молекулярном уровне посредством различных цитокинов и факторов роста. В то же время вклад определенных цитокинов в патогенез ПДР, а также некоторые аспекты их взаимодействия с факторами роста и другими биологическими регуляторами являются предметом дискуссии и побуждают к дальнейшему изучению содержания цитокинов в различных внутриглазных средах для более полного понимания патологического процесса и создания единой концепции иммунопатогенеза ПДР.

В представленном обзоре литературы рассматривается патогенетическая роль ряда провоспалительных цитокинов и факторов роста, являющихся маркерами ПДР. Анализ имеющихся в литературе данных показал отсутствие корреляции между содержанием цитокинов в интраокулярных средах и плазме крови, а сывороточные концентрации этих веществ не отражают в полной мере

В.А. Билецкая, Д.В. Липатов, И.Ю. Саяпина, М.А. Фролов, В.К. Сургуч

Контактная информация: Билецкая Валерия Александровна [dr.biletskaya@mail.ru](mailto:dr.biletskaya@mail.ru)

Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии

тяжесть пролиферативного и воспалительного процесса у пациентов с ПДР. Исходя из вышеизложенного, основное внимание было уделено клиническим исследованиям, в которых оценивалась локальная продукция медиаторов воспаления и факторов роста в стекловидном теле (СТ) и внутриглазной жидкости пациентов с СД.

### **ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR)**

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A, -B, -C, -D, -E, -F) является ростовым фактором, роль которого в неоваскуляризации сетчатки при ПДР считается доказанной и достаточно хорошо изученной [4]. Еще в 1948 году Исаак Майклсон выдвинул гипотезу о существовании диффузного ангиогенного фактора, названного X-фактором, продуцируемого сетчаткой и ответственного за неоваскуляризацию сетчатки и радужки при ПДР. Специфическая митогенная активность VEGF в отношении эндотелиальных клеток была установлена намного позже, когда Ferrara и соавт. в 1989 году удалось впервые выделить и описать структуру данного белка, продемонстрировав его роль в ангиогенезе [5]. У человека семейство VEGF включает несколько членов, выполняющих различные функции: VEGF-A, представленный несколькими изоформами, и плацентарный фактор роста (PlGF) [6]. Известно, что в норме VEGF-A обладает значимыми нейротрофическими и нейропротекторными свойствами в отношении фоторецепторных нейронов [7], в экспериментальных и клинических исследованиях была доказана ключевая роль VEGF-A в патологической ретиальной неоваскуляризации при ПДР [8].

Синтез VEGF-A и его рецепторов индуцируется гипоксией [4]. VEGF-A способен индуцировать некоторые факторы роста: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и другие; а усиленной экспрессии VEGF-A при воспалении способствуют провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6 [9, 10].

В сетчатке продуцентами VEGF-A являются перициты, эндотелиоциты, клетки пигментного эпителия, клетки Мюллера, периваскулярные глиоциты и ганглионарные клетки [10]. При ДР в условиях нарушения проницаемости гематоретинального барьера (ГРБ) в продукции VEGF-A могут участвовать активированные моноциты и макрофаги и Т-клетки. После избирательного взаимодействия VEGF-A с рецепторными белками на мембране эндотелиоцитов активируется каскад из нескольких сигнальных путей, вызывающий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, повышение проницаемости сосудистой стенки и вазодилатацию, запускается процесс ретиальной неоваскуляризации.

Определение ключевой роли VEGF-A в патогенезе ПДР послужило обоснованием для создания препаратов таргетной терапии, большинство из которых

представлено моноклональными антителами. Механизм действия анти-VEGF-препаратов направлен на связывание фактора роста, подавление экспрессии гена VEGF или его рецептора. Многочисленные клинические испытания показали эффективность применения анти-VEGF-препаратов у пациентов с ПДР.

Имеется очень мало информации об участии VEGF-B в патогенезе диабетических поражений сетчатки. Возможно, оно также реализуется за счет связывания с рецептором VEGFR-1, что может приводить к более эффективному связыванию VEGF-A с VEGFR-2. В исследованиях на мышах было показано, что он способен стимулировать развитие хориоидальной и ретиальной неоваскуляризации, при этом в других исследованиях при наличии пролиферативной ДР повышенного уровня VEGF-B в стекловидном теле обнаружено не было [11, 12].

### **ФАКТОР РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (CONNECTIVE TISSUE GROWTH FACTOR)**

Фактор роста соединительной ткани (CTGF) — индуцибельный матриксный белок, экспрессируемый клетками стенки сосудов [13]. CTGF регулирует различные функции клеток, включая клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию, синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Модулируя действие многих факторов роста и белков ЭЦМ, CTGF принимает участие в ангиогенезе, заживлении ран и фиброзировании. Продукция CTGF индуцируется механическим стрессом, рядом цитокинов и факторов роста, включая TGF- $\beta$ .

CTGF участвует в реализации сразу двух процессов, составляющих основу патогенеза ПДР — ретиальной неоваскуляризации и фибропластическом ответе — как на доклинической стадии ретинопатии, так и на стадии ПДР [14]. На доклинической стадии ДР экспрессия CTGF индуцируется конечными продуктами гликирования и факторами роста, такими как VEGF и TGF- $\beta$  [14, 15]. На этой стадии CTGF способствует утолщению базальных мембран эндотелия капилляров сетчатки, структурной реорганизации ЭЦМ и апоптозу перицитов [14]. Роль CTGF в индукции апоптоза перицитов подтверждается данными Kuiper и соавт. об имеющихся различиях в экспрессии данного белка у здоровых лиц и больных СД [16]. Используя иммуногистохимический метод, авторы показали, что в сетчатке здоровых людей CTGF экспрессируют преимущественно периваскулярные глиоциты, тогда как в сетчатке больных СД иммунопозитивными являются перициты.

На стадии ПДР возрастает роль CTGF в фибропластических реакциях [14], когда в условиях критического баланса CTGF и VEGF происходит переключение процесса неоваскуляризации на процесс фиброирования — так называемое ангиофиброзное переключение. Сведения о роли CTGF в патогенезе ПДР, накопленные исследователями в настоящее время, являются поводом для дискуссии о роли данного профибротического

цитокина в качестве потенциально новой мишени для терапии как ранних, так поздних стадий ДР.

### **ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА $\beta$ (TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA)**

Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) относится к подсемейству иммунорегуляторных цитокинов, представленных в организме человека тремя изоформами (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3). TGF- $\beta$  синтезируется различными типами клеток, включая тромбоциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты и ряд других [17]. Среди многообразных эффектов TGF- $\beta$  с общебиологической точки зрения наиболее важным является его участие в репаративных процессах. Установлено, что TGF- $\beta$  активирует хемотаксис моноцитов в очаг воспаления через повышение экспрессии моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и стимулирует пролиферацию. Его действие в отношении клеток фибробластов, а также влияние на экспрессию генов и синтез компонентов ЭЦМ делают TGF- $\beta$  вовлеченным в патогенез фиброзирующих заболеваний (ревматические заболевания, цирроз, гломерулонефрит) [17, 18]. Иммунорегуляторные свойства TGF- $\beta$  заключаются в его способности подавлять пролиферацию Т- и В-клеток, активацию макрофагов и синтез провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, могут контролировать воспаление [17].

Таким образом, TGF- $\beta$  принимает участие в процессах неоваскуляризации и фиброзной пролиферации, составляющих основу патогенеза ПДР. Дальнейшее изучение вовлеченности TGF- $\beta$  в патологические процессы является перспективным направлением для поиска модуляторов активности TGF- $\beta$ , а сам TGF- $\beta$  считается вероятной терапевтической мишенью ПДР.

### **ФАКТОР РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ (HEPATOCTE GROWTH FACTOR)**

Фактор роста гепатоцитов (HGF) — полифункциональный цитокин, синтезируемый клетками мезенхимального происхождения. HGF стимулирует пролиферацию некоторых типов эпителиальных клеток, клеток сосудистого эндотелия и меланоцитов [19, 20]. Вклад HGF в патогенез ПДР до настоящего времени остается предметом дискуссии. Способность HGF стимулировать пролиферацию, миграционную активность клеток эндотелия и инвазию ЭЦМ, предполагает вовлеченность данного цитокина в процессы неоваскуляризации [20].

### **ИНТЕРЛЕЙКИН-6 (INTERLEUKIN-6)**

Интерлейкин-6 (IL-6) впервые был идентифицирован в 1986 году в качестве В-клеточного стимулирующего фактора-2 в силу своей способности стимулировать В-клетки к выработке иммуноглобулинов [21, 22]. В последующем было установлено, что IL-6 обладает плеiotропными свойствами и регулирует не только антигенозависимый иммунный ответ, но и другие физиологические процессы, такие как острое (доиммунное)

и иммунное воспаление, воздействуя на широкий спектр клеток, включая лейкоциты, эндотелиальные клетки, гепатоциты и фибробласты [23].

В настоящее время IL-6 рассматривается как провоспалительный цитокин, являющийся значимым фактором хронизации воспалительного процесса. Цитокин синтезируется активированными макрофагами и Т-лимфоцитами, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, синтез белков острой фазы гепатоцитами, активирует предшественники цитотоксических лимфоцитов, макрофагов и других клеток [23, 24]. Воздействуя на эндотелиальные клетки, IL-6 участвует в увеличении сосудистой проницаемости, стимулируя ангиогенез напрямую и косвенно через усиление экспрессии VEGF клетками-продуцентами [23].

Сигнальный путь, опосредуемый IL-6, вовлечен в патогенез ряда воспалительных заболеваний органа зрения, включая ДР, и эта взаимосвязь к настоящему времени хорошо документирована [24]. Концентрация IL-6 в СТ, ассоциированная с развитием ДР, коррелирует с тяжестью заболевания — развитием диабетического макулярного отека и переходом непролиферативной ДР в пролиферативную стадию [25, 26]. Таким образом, IL-6 является одним из основных специфических интерлейкинов, способных играть роль индикатора локального воспаления при ПДР. Высокие интраокулярные уровни провоспалительного цитокина IL-6 отражают его участие в воспалительном компоненте иммунопатогенеза ПДР, а положительная корреляционная связь с VEGF указывает на его вовлеченность в неоваскуляризацию.

### **ИНТЕРЛЕЙКИН-8 (INTERLEUKIN-8)**

Интерлейкин-8 (IL-8), или CXCL8, — провоспалительный хемокин, который действует как активатор и стимулятор хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов и одновременно является мощным промотором неоваскуляризации. Ангиогенная активность IL-8 реализуется посредством привлечения клеток, участвующих в воспалении, большинство из которых являются продуцентами ангиогенных факторов. Локальное увеличение концентрации ангиогенных факторов, опосредуемое IL-8 и его синергистом MCP-1, играет решающую роль в патогенезе ДР [27].

Хроническое лейкоцитарное воспаление в сосудистой стенке, индуцированное и поддерживаемое IL-8, в итоге приводит к окклюзии капилляров и ишемии сетчатки [24]. В ответ на гипоксию IL-8 начинает вырабатываться эндотелиальными клетками сосудов сетчатки и глиальными клетками [28]. Считается также, что синтез IL-8 и VEGF глиоцитами может быть связан непосредственно с неоваскуляризацией сетчатки [29].

### **ИНТЕРЛЕЙКИН-17 (INTERLEUKIN-17)**

Интерлейкин-17 (IL-17), также называемый IL-17A, провоспалительный цитокин, продуцируемый Th17-клетками [30, 31]. IL-17 играет решающую роль

в активации иммунокомпетентных клеток и индукции выработки провоспалительных цитокинов не иммунными клетками, такими как фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, являющиеся мишенями для данного цитокина [32, 33]. IL-17 индуцирует массивную воспалительную реакцию и посредством экспрессии клетками-мишенями хемокинов и молекул адгезии, что приводит к накоплению в очаге воспаления нейтрофилов и ряда других клеток с последующей активацией воспалительного каскада [34, 35]. Благодаря вышеперечисленным свойствам IL-17 участвует в различных патологических процессах, основу которых составляет иммунное воспаление, в том числе при аутоиммунной патологии [33, 34].

С другой стороны, IL-17 также известен как ангиогенный фактор. Фибробласты и моноциты, стимулированные IL-17 *in vitro*, продуцируют VEGF-A, а экспрессия IL-17 клетками опухолевого микроокружения, делает опухоль резистентной к анти-VEGF-терапии [33]. Кроме того, IL-17 способствует образованию новых микрососудов при ревматоидном артрите и опухолевом росте через усиление выработки VEGF [33].

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ И ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ**

Параллельно с иммунологическими исследованиями роли вышеуказанных маркеров в патогенезе пролиферативного процесса при СД идут и офтальмологические. Так, А.А. Путиенко и соавт. исследовали количественные показатели содержания VEGF в СТ пациентов с ПДР и установили, что они значительно превышают их концентрацию в сыворотке крови, что указывает на локальную гиперпродукцию данного цитокина при ПДР [36]. Для проведения иммунологического анализа во время операции на СТ путем аспирации проводили забор интраокулярной жидкости. Материал проходил обязательную процедуру центрифугирования и последующей заморозки. Для определения уровня маркеров использовали иммуноферментный анализ (ИФА) тест-системы «Цитокины», «Вектор-Бест» (Россия), а также часто используемые зарубежные (ELISA). В настоящее время наибольшее распространение получила тест-система ELISA, поскольку при ее использовании есть возможность проводить скрининг сразу нескольких аналитов в небольшом объеме биологической жидкости. В настоящее время самый современный иммуноанализ сэндвич-типа — электрохемилюминесцентная панель (ECL) и метод «сухой капли» (PEA) [37]. Эти методы обладают высокой чувствительностью и позволяют проводить исследование материала в объеме 25 мкл, что особенно важно для анализа внутриглазной жидкости, так как объем материала относительно мал.

Д.В. Черных, В.В. Черных и соавт. наблюдали более высокий уровень концентрации VEGF-A, TGF- $\beta$ 2, IL-8, IL-17 в СТ пациентов с ПДР в сравнении с показателями

пациентов без диабета, а также пациентов без ДР или на стадии непролиферативной ДР [38, 39]. Была установлена взаимосвязь, подтвержденная корреляционным анализом, между внутриглазными показателями VEGF-A и тяжестью течения ПДР. На основании этих результатов авторы рассматривают высокий уровень VEGF-A как неблагоприятный прогностический критерий, отражающий тяжесть патологического процесса, и считают его предиктором развития интраоперационных осложнений при витреальных вмешательствах. Авторы отмечают, что концентрация IL-6 в 1,9 раза превышала показатели контрольной группы, что, в совокупности с повышением ряда других провоспалительных цитокинов, указывает на высокую активность местного воспалительного процесса.

В исследовании В.В. Нероева и соавт. были продемонстрированы достоверно положительные корреляционные связи между VEGF-A и провоспалительными цитокинами, хемокинами и факторами роста (в особенности HGF), подтверждающие гипотезу мультифакторной модели патологического процесса при ПДР [40]. Было отмечено, что в сыворотке крови пациентов с осложненной ПДР IL-6 не выявлялся. В то же время он обнаруживался в большинстве проб СТ и водянистой влаги передней камеры глаза в достаточно высоких концентрациях, что говорит о преимущественно локальной продукции IL-6 и IL-8 при ПДР. Была обнаружена прямая корреляционная связь между IL-6 и VEGF-A, подтверждающая параллельное развитие ангиогенеза и локального воспалительного процесса. Исследование роли хемокина в развитии геморрагической активности позволило сделать вывод об ассоциации IL-8 с таким осложнением ПДР, как гемофтальм.

А.Г. Кузьмин, Д.В. Липатов и соавт. изучали роль VEGF-A во влаге передней камеры глаза в прогрессировании ДР у пациентов СД и вторичной некомпенсированной неоваскулярной глаукомой, у которых была выполнена дренажная операция [41]. Было показано, что уровень VEGF-A ассоциирован с тяжестью ДР. Однако не было выявлено корреляций между содержанием VEGF-A в жидкости передней камеры глаза и наличием осложнений СД — диабетической нефропатии, хронической почечной недостаточности и соматической патологии (артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, снижения скорости клубочковой фильтрации и уровня гликированного гемоглобина).

В работах E.J. Kuiper, R.J. Van Geest и соавт. было показано, что уровень концентрации CTGF в СТ достоверно коррелирует со степенью фиброза, а отношение CTGF/VEGF является предиктором прогрессирования пролиферации, рубцевания и потери зрения при ПДР [42, 43].

Van Geest и A. McAuleya проводили оценку уровня TGF- $\beta$  в интраокулярных средах пациентов с ПДР [43, 44]. Повышенный уровень TGF- $\beta$ 2 позволил авторам сделать вывод, что данный фактор роста может участвовать в процессе неоваскуляризации сетчатки и образовании

интравитреальных преретинальных мембран, являясь предиктором прогрессирования ДР.

Повышенная концентрация TGF- $\beta$ 2 у пациентов с ПДР во влаге передней камеры глаза также была отмечена и в работах других исследователей. Так, в работе Д.В. Черных и соавт. была продемонстрирована достоверная положительная корреляционная связь между TGF- $\beta$ 2 и VEGF-A [38]. Это позволило авторам выдвинуть гипотезу о синергетическом действии этих факторов роста в механизмах развития патологического процесса.

В исследовании китайских коллег Y. Dai и соавт. у пациентов с ПДР при СД было выявлено повышенное содержание TGF- $\beta$ 1, а также впервые обнаружено повышенное содержание TGF- $\beta$ 3 [45]. В работе Y. Matsumoto и соавт. отмечена прямая корреляционная зависимость между уровнем содержания TGF- $\beta$ 2 и MCP-1, что позволило сделать вывод о значительной роли повышенных концентраций TGF- $\beta$ 2 и MCP-1 в патогенезе ДР [46]. Эти данные были подтверждены в работе И.А. Башиной и соавт. При изучении внутриглазной жидкости была доказана важность количественного соотношения MCP-1/VEGF в клиническом течении ДР при формировании кистозного макулярного отека у пациентов с непролиферативной ДР после хирургии катаракты [47].

Испанскими учеными Simó, Hernandez и соавт. были обнаружены высокие интравитреальные концентрации HGF в СТ у пациентов с ПДР [19, 48]. Существенные различия между концентрацией HGF в сыворотке крови и СТ указывают на локальную продукцию данного ростового фактора интравитреально и его непосредственное участие в развитии патологического процесса [49]. В СТ пациентов с ПДР отмечаются повышенные уровни содержания VEGF и HGF, но отсутствие корреляции между уровнями данных цитокинов показывает, что повышение одного (VEGF) не связано с высоким уровнем другого (HGF). В соответствии с этим был сделан вывод о том, что, в отличие от интравитреального уровня VEGF, высокий уровень HGF не связан с активностью ПДР [49]. Предположительно он может быть ассоциирован с патологическим процессом, основу которого составляет фибропролиферативный ответ, а не неоваскуляризация сетчатки.

Другими исследователями были обнаружены повышенные уровни IL-8 в образцах водянистой влаги передней камеры глаза и СТ у пациентов с ДР [50–53] и была выявлена достоверная прямая корреляция между уровнем IL-6 и IL-8 в СТ [54]. М.С. Petrovic и соавт. подтвердили зависимость уровня IL-8 в образцах СТ у пациентов с ПДР со степенью ишемии сетчатки и глиотической облитерацией крупных сосудов [29].

В серии недавно проведенных экспериментов были установлены положительные корреляционные связи между концентрациями IL-6 в сыворотке, степенью тяжести макулярного отека и стадией ДР, на основании

этого авторы рассматривают повышенные сывороточные концентрации IL-6 в качестве предиктора развития ПДР [23, 26, 55].

В исследованиях Takeuchi и соавт. сообщалось, что уровень IL-17A в СТ у пациентов с ПДР был выше, чем его уровень в сыворотке, а уровень IL-17A в СТ при ПДР был выше, чем при идиопатической эпиретинальной мембране или при увеите, связанном с саркоидозом [30]. В более поздних работах Takeuchi и соавт. продемонстрировали, что средние значения уровня IL-17A в водянистой влаге у пациентов с ПДР были значительно ниже, чем в СТ. Авторы также отметили наличие корреляционных связей между уровнем IL-17A и уровнями IL-10, IL-22 и TNF- $\alpha$  в СТ, чего не удалось обнаружить в жидкости передней камеры глаза [31]. На основании этих данных авторы пришли к заключению, что IL-17A в водянистой влаге передней камеры глаза не является суррогатом IL-17A в СТ и поэтому не должен использоваться в качестве биомаркера для мониторинга прогрессирования ДР.

В ряде работ российских исследователей А.Н. Трунова, Д.В. Черных, В.В. Орловой и соавт. также отмечено наличие повышенного уровня IL-17 в СТ у пациентов с пролиферативной ДР и указано на значимую роль данного маркера в патогенезе ПДР [38, 56, 57].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы идут активные исследования предикторов (маркеров) развития пролиферации при ретинопатии у пациентов с диабетом. Уже доказана роль некоторых цитокинов и факторов роста в патогенезе развития патологической неоваскуляризации и фиброзной пролиферации при ДР. Очевидно, что патогенез этого состояния представляет собой каскад сложных процессов, ведущих к прогрессирующему патологическому воспалению и развитию ишемии тканей. В настоящее время ведется активный поиск возможных маркеров развития этого процесса, основными из которых являются VEGF, CTGF, TGF, HGF, IL-6, IL-8 и IL-17.

Таким образом, дальнейшее изучение роли этих маркеров может открыть новые перспективы в лечении глазных осложнений диабета и расширить горизонты для прерывания патологической цепочки неоваскуляризации в сетчатке. Это тем более необходимо, что осложнения ПДР являются наиболее распространенной причиной потери зрения при диабете у пациентов трудоспособного возраста.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Билецкая В.А. — концепция обзора, сбор и анализ материала, написание текста рукописи;  
Саяпина И.Ю. — написание и редактирование текста рукописи;  
Липатов Д.В. — написание и редактирование текста рукописи;  
Фролов М.А. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;  
Сургуч В.К. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition, p.4. Brussels, Belgium, 2019. [обновлено 19 октября 2020; процитировано 26 марта 2021]. Доступно: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>
- Tang J, Kern T.S. Inflammation in diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011;30(5):343–358. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002
- Липатов Д.В. *Диабетическая глаукома*. Практическое руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2019. [Lipatov D.V., Dedov I.I., Shestakova M.V. editors. *Diabeticheskaya glaucoma*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agenzstvo; 2019 (In Russ.)].
- 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. DOI: 10.2337/dc13-2002
- Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of Avastin in clinical trials — an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. *The International Journal of Developmental Biology*. 2011;55(4-5):383–388. DOI: 10.1387/ijdb.103216dr
- Yamazaki Y., Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Molecular Diversity*. 2006 Nov;10(4):515–527. DOI: 10.1007/s11030-006-9027-3
- Saint-Geniez M., Maharaj A.S., Walshe T.E. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller cells and photoreceptors. *PLoS One*. 2008;3(11):e3554. DOI: 10.1371/journal.pone.0003554
- Duffy A.M., Bouchier-Hayes D.J., Harmey J.H. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in non-endothelial cells: autocrine signalling by VEGF. In: *Madame Curie Bioscience Database*. Landes Bioscience, Austin (TX), USA, 2000–2013.
- Iyer S., Acharya K.R. Tying the knot: the cystine signature and molecular-recognition processes of the vascular endothelial growth factor family of angiogenic cytokines. *FEBS Journal*. 2011 Nov;278(22):4304–4322. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08350.x
- Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., Van Oosterom A.T., De Buijn E.A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews*. 2004 Dec;56(4):549–580. DOI: 10.1124/pr.56.4.3
- Kinoshita S., Noda K., Saito W. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor-B in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6):521–523. DOI: 10.1111/aos.12969
- Zhong X., Huang H., Shen J. Vascular endothelial growth factor-B gene transfer exacerbates retinal and choroidal neovascularization and vasopermeability without promoting inflammation. *Mol. Vis*. 2011;1:492–507.
- Ungvari Z., Valcarcel-Ares M.N., Tarantini S., Yabluchanskiy A., Fülöp G.A., Kiss T., Csiszar A. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies. *GeroScience*. 2017;39(5–6):491–498. DOI: 10.1007/s11357-017-9995-5
- Klaassen I., van Geest R.J., Kuiper E.J., van Noorden C.J.E., Schlingemann R.O. The role of CTGF in diabetic retinopathy. *Experimental Eye Research*. 2015;133:37–48. DOI: 10.1016/j.exer.2014.10.016
- Lee M.S., Ghim J., Kim S.J., Yun Y.S., Yoo S.A., Suh P.G., Kim W.U., Ryu S.H. Functional interaction between CTGF and FPR1 regulates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cell Signal*. 2015;27(7):1439–1448. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.04.001
- Kuiper E.J., Witmer A.N., Klaassen I., Oliver N., Goldschmeding R., Schlingemann R.O. Differential expression of connective tissue growth factor in microglia and pericytes in the human diabetic retina. *Br. J. Ophthalmol*. 2004;88(8):1082–1087. DOI: 10.1136/bjo.2003.032045
- Никитин Н. А., Кузбеков Ш.Р. Роль TGFβ в офтальмологии. Цитокины и воспаление. 2009;8(1):3–9 [Nikitin N. A., Kuzbekov Sh. R. The role of TGFβ in ophthalmology. Cytokines and inflammation. 2009;8(1):3–9 (In Russ.)].
- Еричев В.И., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В., Германова В.Н., Карлова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(1):87–101. [Erichov V.P., Petrov S.Yu., Subbot A.M., Volzhanin A.V., Germanova V.N., Karlova E.V. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *National Journal glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2017;16(1):87–101 (In Russ.)].
- Simó R., Vidal M. T., García-Arumí J., Carrasco E., García-Ramírez M., Segura R. M., Hernández C. Intravitreal hepatocyte growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: A case-control study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;71(1):36–44. DOI: 10.1016/j.diabres.2005.05.017
- Grierson I., Heathcote L., Hiscott P. Hepatocyte growth factor/scatter factor in the eye. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(6):779–802. DOI: 10.1016/S1350-9462(00)00015-x
- Bozkurt E., Çakır B., Çelik B., Doğan E., Uçak T., Alagöz G. Correlation of the aqueous humor total antioxidant capacity, total oxidant status, and levels of IL-6 and VEGF with diabetic retinopathy status. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2019;82(2):136–140. DOI: 10.5935/0004-2749.201900021
- Hui Chen, Xiongze Zhang, Nanying Liao, Feng Wen. Increased levels of IL-6, sIL-6R, and sgp130 in the aqueous humor and serum of patients with diabetic retinopathy. *Mol Vis*. 2016;22:1005–1014.
- López-Contreras A.K., Martínez-Ruiz M.G., Olvera-Montaña C., Robles-Rivera R.R., Arévalo-Simental D.E., Castellanos-González J.A., Hernández-Chávez A., Huerta-Olvera S., Cardona-Muñoz E., Rodríguez-Carrizales A.D. Importance of the Use of Oxidative Stress Biomarkers and Inflammatory Profile in Aqueous and Vitreous Humor in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants*. 2020;9(9):891. DOI: 10.3390/antiox9090891
- Funatsu H., Yamashita H., Noma H., Mimura T., Nakamura S., Sakata K., Hori S. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graef's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;243(1):3–8. DOI: 10.1007/s00417-004-0950-7
- Hernandez C., Segura R.M., Fonollosa A., Carrasco E., Francisco G., Simo, R. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetic Medicine*. 2005;22(6):719–722. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01538.x
- Simó-Servat O., Hernández C., Simó R. Usefulness of the Vitreous Fluid Analysis in the Translational Research of Diabetic Retinopathy. *Mediators of Inflammation*. 2012;1–11. DOI: 10.1155/2012/872978
- Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2009 Sep 15;78(6):539–552. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.04.029.
- Karakurum M., Shreeniwas R., Chen J., Pinsky D., Yan S.D., Anderson M., Sunochi K., Major J., Hamilton T., Kuwabara K. Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994;93(4):1564–1570. DOI: 10.1172/JCI117135.
- Petrovic M.G., Koros'ec P., Kos'nik M., Hawlina M. Vitreous levels of interleukin-8 in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(1):175–176. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.07.032
- Takeuchi M., Sato T., Tanaka A., Muraoka T., Taguchi M., Sakurai Y., Ito M. Elevated Levels of Cytokines Associated with Th2 and Th17 Cells in Vitreous Fluid of Proliferative Diabetic Retinopathy Patients. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137358. DOI: 10.1371/journal.pone.0137358
- Takeuchi M., Sato T., Sakurai Y., Taguchi M., Harimoto K., Karasawa Y., Ito M. Association between aqueous humor and vitreous fluid levels of Th17 cell-related cytokines in patients with proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178230. DOI: 10.1371/journal.pone.0178230
- Iyer S., Acharya K.R. Tying the knot: the cystine signature and molecular-recognition processes of the vascular endothelial growth factor family of angiogenic cytokines. *FEBS J*. 2011 Nov;278(22):4304–4322. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08350.x
- Honorati M.C., Neri, S., Cattini, L., Facchini, A. Inter-leukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(4):345–352. DOI: 10.1016/j.joca.2005.10.004.
- Yang B., Kang H., Fung A., Zhao H., Wang T., Ma D. The role of interleukin 17 in tumor proliferation, angiogenesis, and metastasis. *Mediators Inflamm*. 2014;26:3759. DOI: 10.1155/2014/623759.
- Park Y.G., Jee, D., Kwon J. Aqueous Humor Cytokine Levels in Diabetic Macular Edema Patients with Cotton-Wool Spots. *Journal of Diabetes Research*. 2019 Dec 21;2019:8137417. DOI: 10.1155/2019/8137417
- Путиенко А.А., Погорель Д.Н. Цитокиновый профиль крови и внутриглазной жидкости у больных пролиферативной диабетической ретинопатией с гемофтальмом после витрэктомии. *Казанский медицинский журнал*, 2013;94(1). [Putienko A.A., Pogorely D.N. Cytokine profile of blood and intraocular fluid in patients with proliferative diabetic retinopathy with hemophthalmos after vitrectomy. *Kazan Medical Journal = Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2013;94(1): 26–30 (In Russ.)].
- Lamy R., Farber-Katz S., Vives F., Ayanoglu G., Zhao T., Chen Y., Laotawerungsawat S., Ma D., Phone A., Psaras C., Xiaoyan Li N., Sutradhar S., Carrington P., Stewart J. M. Comparative Analysis of Multiplex Platforms for Detecting Vitreous Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Translational Vision Science & Technology*. 2020;9(10):3. DOI: 10.1167/tvst.9.10.3
- Черных Д.В., Смирнов Е.В., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Обухова О.О., Трунова Л.А., Черных В.В., Трунов А.Н. Нарушения цитокиновой регуляции в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия*. 2015;2:50–54. [Chernykh D.V., Smirnov E.V., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Obuhova O.O., Trunova L.A., Chernykh V.V., Trunov A.N. Violations of cytokine regulation in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Ophthalmokhirurgiya*. 2015;2:50–54 (In Russ.)].
- Черных В.В., Трунов А.Н., Варваринский Е. В., Смирнов Е.В., Черных Д.В., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Дисбаланс цитокинов и факторов роста в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2014;34(3):61–65. [Chernykh V.V., Trunov A.N., Varvarinsky E.V., Smirnov E.V., Chernykh D.V., Obukhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P. Imbalance of cytokines and growth factors in the vitreous body of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences = Bülleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2014;34(3):61–65 (In Russ.)].
- Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. *Медицинская иммунология*. 2020;22(2):301–310. [Neroev 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 = Medicinskaja immunologiya*. 2020;22(2):301–310 (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-LAS-1802
- Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Смирнова О.М., Арбузова М.И., Ильин А.В., Шестакова М.В. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в жидкости передней камеры глаза у больных диабетической ретинопатией, катарактой и неоваскулярной глаукомой. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):32–36. [Kuz'min A.G., Lipatov D.V., Chistyakov T.A., Smirnova O.M., Arbuзова M.I., Il'in A.V., Shestakova M.V. 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 = *Sakharnii Diabet*. 2010;13(3):32–36 (In Russ.]. DOI: 10.14341/2072-0351-5485
42. Kuiper E.J., de Smet M.D., van Meurs J.C., Tan H.S., Tanck M.W., Oliver N., van Nieuwenhoven F.A., Goldschmeding R., Schlingemann R.O. Association of connective tissue growth factor with fibrosis in vitreoretinal disorders in the human eye. *Arch. Ophthalmol*. 2006;124(10):1457–1462. DOI: 10.1001/archoph.124.10.1457
43. Van Geest R.J., Klaassen I., Lesnik-Oberstein S.Y., Tan H.S., Mura M., Goldschmeding R., Van Noorden C.J., Schlingemann R.O. Vitreous TIMP-1 levels associate with neovascularization and TGF- $\beta$ 2 levels but not with fibrosis in the clinical course of proliferative diabetic retinopathy. *J. Cell Com-mun. Signal*. 2013;7(1):1–9. DOI: 10.1007/s12079-012-0178-y
44. McAuleya A.K., Sanfilippo P.G., Hewitt A.W., Lianga H., Lamoureux E., Wang J., Paul P. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2014;28(3):419–25. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.010
45. Dai Y., Wu Z., Wang F., Zhang Z., Yu M. Identification of Chemokines and Growth Factors in Proliferative Diabetic Retinopathy Vitreous. *BioMed Research International*. 2014;1–9. DOI: 10.1155/2014/486386
46. Matsumoto Y. Relationship between Glycooxidation and Cytokines in the Vitreous of Eyes with Diabetic Retinopathy. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2002;46(4):406–412. DOI: 10.1016/s0021-5155(02)00508-7
47. Башина И.А., Фролов М.А., Липатов Д.В. Профилактика макулярного отека после хирургии катаракты у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017;20(5):350–355. [Bashina I.A., Frolov M.A., Lipatov D.V. Prevention of macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus = Sakharnii Diabet*. 2017;20(5):350–355 (In Russ.]. DOI: 10.14341/DM8729
48. Hernandez C., Carrasco E., Garcia-Arumi J., Segura M., Simó R. Intravitreal levels of hepatocyte growth factor/scatter factor and vascular adhesion molecule-1 in the vitreous fluid of diabetic patients with proliferative retinopathy. *Diabetes Metab*. 2004;30(4):341–346. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70126-x
49. Cantón R., Burgos C., Hernandez C., Mateo R.M., Segura, Mesa J., Simó R. Hepatocyte growth factor in vitreous and serum from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol*. 2000;84(7):732–735. DOI: 10.1136/bjo.84.7.732
50. Yenihayat F., Özkan B., Kasap M., Karabaş V. L., Güzel N., Akpınar G., Pirhan D. Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal fluid. *International Ophthalmology*. 2019;39(4):821–828. DOI: 10.1007/s10792-018-0874-6
51. Koskela U.E., Kuusisto S.M., Nissinen A.E., Savolainen M.J., Liinamaa M.J. High Vitreous Concentration of IL-6 and IL-8, but Not of Adhesion Molecules in Relation to Plasma Concentrations in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Research*. 2013;49(2):108–114. DOI: 10.1159/000342977
52. 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. DOI: 10.1186/s12886-017-0572-6
53. Kim M., Kim Y., Lee S.J. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(4):312–7. DOI: 10.4103/0301-4738.158069
54. Yuuki T., Kanda T., Kimura Y., Kotajima N., Tamura J., Kobayashi I., Kishi S. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications*. 2001;15(5):257–259. DOI: 10.1016/s1056-8727(01)00155-6
55. Kaštelan S., Orešković I., Bišćan F., Kaštelan H., Gverović Antunica A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochemia Medica*. 2020;30(3):385–399. DOI: 10.11613/bm.2020.030502
56. Trunov A., Varvarinsky E., Chernykh V., Smirnov E., Chernykh D. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015;63(1):33. DOI: 10.4103/0301-4738.151464
57. Orlova V.V., Liu Z., Goumans M., Dijke P.T. Controlling angiogenesis by two unique TGF- $\beta$  type I receptor signaling pathways. *Histology and Histopathology*. 2011;26(9):1219–1230. DOI: 10.14670/HH-26.1219

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Билецкая Валерия Александровна

аспирант

ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-5636-2380>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Липатов Дмитрий Валентинович

доктор медицинских наук, профессор

ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-2998-3392>

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

Саяпина Ирина Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор

ул. Горького, 95, Благовещенск, 675006, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-4557-7447>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Фролов Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор

ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сургуч Владимир Константинович

кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог

ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-2828-874X>

## ABOUT THE AUTHORS

RUDN University

Biletskaya Valeriya A.

postgraduate

Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5636-2380>

RUDN University

National Medical Research Center for Endocrinology

Lipatov Dmitriy V.

MD, Professor

Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

Dm. Ulyanova str., 11, Moscow, 117036, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2998-3392>

Amur State Medical Academy

Sayapina Irina Yu.

MD, Professor

Gorky str., 95, Blagoveshchensk, 675006, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4557-7447>

RUDN University

Frolov Mikhail A.

MD, Professor

Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>

National Medical Research Center for Endocrinology

Surguch Vladimir K.

PhD, ophthalmologist

Dm. Ulyanova str., 11, Moscow, 117036, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2828-874X>