

Циркадианные биоритмы стресс-лимитирующих гормонов у пациентов с диабетической ретинопатией и саркопеническим ожирением

А.Е. Копылов¹О.Л. Фабрикантов¹Н.М. Агарков^{1,2,3}Д.Р. Шмарова²

¹ Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТН “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(4):738–743

Развитие диабетической ретинопатии ассоциируется с уровнем мелатонина, дегидроэпиандростерона и некоторых других стресс-лимитирующих гормонов, однако циркадианные биоритмы последних практически не анализировались у пациентов с диабетической ретинопатией, сочетанной с саркопеническим ожирением, участвующим в патогенезе диабетической ретинопатии. Цель исследования — изучение циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов у пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией и саркопеническим ожирением. Исследование включало анализ суточных колебаний стресс-лимитирующих гормонов в утренней и вечерней порциях мочи 136 пожилых пациентов с диабетической ретинопатией, сочетанной с саркопеническим ожирением, и 125 пациентов того же возраста с диабетической ретинопатией без саркопенического ожирения. Выявлено, что у пациентов с диабетической ретинопатией и саркопеническим ожирением статистически значимо ниже содержание всех изученных гормонов и особенно дегидроэпиандростерона ($376,8 \pm 5,2$ мкг) и дофамина ($323,8 \pm 3,7$ мкг) относительно пациентов с диабетической ретинопатией без саркопенического ожирения — $485,1 \pm 6,3$ мкг и $397,2 \pm 5,4$ мкг соответственно. Десинхронизация суточных биоритмов у пациентов с диабетической ретинопатией и саркопеническим ожирением выражается в уменьшении содержания в утренние и вечерние часы кортизола до $81,7 \pm 2,2$ и $63,5 \pm 2,5$ мкг, мелатонина до $8,4 \pm 0,6$ и $19,5 \pm 1,7$ мкг, адrenalина до $10,9 \pm 0,8$ и $4,2 \pm 0,4$ мкг соответственно. Градиент изменений утренних значений гормонов существенно ($p < 0,001$) превышает таковой в вечерние часы и составляет $-221,1$ и $-137,7$ соответственно, что указывает на снижение амплитуды суточных колебаний циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов среди пожилых пациентов с диабетической ретинопатией, сочетанной с саркопеническим ожирением, и участие десинхронизации суточных биоритмов обсуждаемых гормонов в патогенезе диабетической ретинопатии, сочетанной с саркопеническим ожирением. Циркадианные биоритмы стресс-лимитирующих гормонов рекомендуется учитывать при сочетании диабетической ретинопатии и саркопенического ожирения.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, пожилые, стресс-лимитирующие гормоны, саркопеническое ожирение

Для цитирования: Копылов А.Е., Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Шмарова Д.Р. Циркадианные биоритмы стресс-лимитирующих гормонов у пациентов с диабетической ретинопатией и саркопеническим ожирением. *Офтальмология*. 2024;21(4):738–743. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-738-743>

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.



Circadian Biorhythms of Stress-limiting Hormones in Patients with Diabetic Retinopathy and Sarcopenic Obesity

A.E. Kopylov¹, O.L. Fabrikantov¹, N.M. Agarkov^{1,2,3}, D.R. Shmarova²

¹ The Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

² Southwest State University
50 let Oktyabrya str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(4):738–743

The development of diabetic retinopathy is associated with the levels of melatonin, dehydroepiandrosterone and some other stress-limiting hormones, however, the circadian biorhythms of the latter were practically not analyzed in patients with diabetic retinopathy combined with sarcopenic obesity involved in the pathogenesis of diabetic retinopathy. The purpose: to study circadian biorhythms of stress-stimulating hormones in elderly patients with diabetic retinopathy and sarcopenic obesity. The study included an analysis of daily fluctuations of stress-limiting hormones in the morning and evening urine portions of 136 elderly patients with diabetic retinopathy combined with sarcopenic obesity and 125 patients of the same age with diabetic retinopathy without sarcopenic obesity. It was revealed that in patients with diabetic retinopathy and sarcopenic obesity, the content of all studied hormones, especially dehydroepiandrosterone ($376,8 \pm 5,2$ mcg) and dopamine ($323,8 \pm 3,7$ mcg), was statistically significantly lower compared to patients with diabetic retinopathy without sarcopenic obesity — $485,1 \pm 6,3$ mcg and $397,2 \pm 5,4$ mcg, respectively. Desynchronization of daily biorhythms in patients with diabetic retinopathy and sarcopenic obesity is expressed in a decrease in the content of cortisol in the morning and evening hours to $81,7 \pm 2,2$ mcg and $63,5 \pm 2,5$ mcg, melatonin to $8,4 \pm 0,6$ mcg and $19,5 \pm 1,7$ mcg, adrenaline to $10,9 \pm 0,8$ mcg and $4,2 \pm 0,4$ mcg, respectively. The gradient of changes in morning hormone values significantly ($p < 0,001$) exceeds that in the evening hours, amounting to $-221,1$ and $-137,7$, respectively, which indicates a decrease in the amplitude of daily fluctuations in circadian biorhythms of stress-limiting hormones among elderly patients with diabetic retinopathy combined with sarcopenic obesity, and the participation of desynchronization of the daily biorhythms of the hormones under discussion in the pathogenesis of diabetic retinopathy combined with sarcopenic obesity. Circadian biorhythms of stress-limiting hormones are recommended to be taken into account in case of combined diabetic retinopathy and sarcopenic obesity.

Keywords: diabetic retinopathy, the elderly, stress-limiting hormones, sarcopenic obesity

For citation: Kopylov A.E., Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Shmarova D.R. Circadian Biorhythms of Stress-limiting Hormones in Patients with Diabetic Retinopathy and Sarcopenic Obesity. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(4):738–743. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-738-743>

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) является ведущей причиной нарушения зрения и предотвратимой слепоты и вызывает значительные социально-экономические издержки для системы здравоохранения во всем мире [1]. Распространенность ДР среди населения, страдающего диабетом, составляет примерно одну треть, а у 10 % наблюдаются состояния, угрожающие зрению, такие как диабетический макулярный отек и пролиферативная ДР [2]. Поскольку ДР является наиболее распространенным осложнением диабета, ожидается, что число заболевших диабетом увеличится с 415 млн в 2015 году до 642 млн к 2040 году, а ДР станет еще более серьезной проблемой в будущем [2]. Потенциально значимое бремя ДР для общественного здравоохранения во всем мире подчеркивает важность поиска новых подходов, выходящих за рамки нынешних стандартов лечения ДР.

Доступные в настоящее время методы лечения ДР (лазерная фотокоагуляция, интравитреальные инъек-

ции кортикостероидов или анти-VEGF агентов, а также витреоретинальная хирургия) применимы только на поздних стадиях заболевания и связаны со значительными побочными эффектами [3]. На ранних стадиях единственной терапевтической стратегией, которую могут предложить врачи, является жесткий контроль факторов риска развития ДР. Основными факторами риска развития ДР являются продолжительность диабета, гликемия и гипертензия, но только две последние могут контролироваться лекарственными средствами [3].

Значимым фактором сахарного диабета 2-го типа и ДР в последние годы называют саркопеническое ожирение [4, 5], между которым и диабетическими микрососудистыми осложнениями установлена связь, заключающаяся в том, что как диабетическая нейропатия, так и ДР в значительной степени коррелируют с главным проявлением саркопенического ожирения — мышечной слабостью нижних конечностей, что доказано с помощью одномерных логистических регрессионных моделей, при этом статистическая значимость сохранялась и в многофакторных

моделях [6]. Кроме того, диабетическая нейропатия может быть вовлечена в мышечную атрофию, а ДР обуславливает ограничения подвижности и связана с саркопенией. Однако остаются неизвестными изменения циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов у пациентов с ДР и саркопеническим ожирением, хотя сообщается о циркадианных биоритмах как неотъемлемой части патогенеза ДР [7] и влиянии концентрации отдельных гормонов на развитие и тяжесть ДР и, в частности, мелатонина [8, 9], дофамина [10], дегидроэпиандростерона [11]. Однако участие этих гормонов изучалось без учета циркадианной (суточной) периодичности мелатонина, дофамина, дегидроэпиандростерона у пациентов с ДР и без сопутствующего саркопенического ожирения, усугубляющего возможные нарушения и влияние на ДР.

Цель исследования — изучение циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов у пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией и саркопеническим ожирением.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проведенном исследовании приняли участие 136 пациентов 60–74 лет с ДР, сочетанной с саркопеническим ожирением, и 128 пациентов аналогичного возраста с ДР без саркопенического ожирения. Во всех случаях рассматривались пациенты с препролиферативной и пролиферативной ДР при сахарном диабете 2-го типа. Исследование выполнено на базе Тамбовского филиала НМНЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» в 2022–2023 гг.

Основными критериями включения пациентов в настоящее исследование служили: возраст 60–74 года, препролиферативная ДР при сахарном диабете 2-го типа, пролиферативная ДР при сахарном диабете 2-го типа, саркопеническое ожирение, а критериями невключения: возраст до 60 лет и старше 74 лет, непролиферативная ДР при сахарном диабете 2-го типа, первичная открытоугольная и закрытоугольная глаукома, старческая катаракта, синдром старческой астении, выраженные когнитивные нарушения, соматические и эндокринные заболевания в стадии обострения.

Пациенты, включенные в исследование, прошли комплексное клиническое и аппаратное офтальмологическое обследование, по результатам которого устанавливался или опровергался диагноз «диабетическая ретинопатия». Одновременно при выявлении ДР использовались критерии клинических рекомендаций Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» [12]. Саркопеническое ожирение выявляли по шкале European working group on sarcopenia in older people [13], а также на основании дополненной кистевой динамометрии.

Из стресс-лимитирующих гормонов изучены по содержанию мелатонин, дегидроэпиандростерон, кортизол, адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин в утренней (8.00–9.00 часов) и вечерней (19.00–20.00 часов) пор-

циях мочи методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «DRG» (США).

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики — «Good Clinical Practice».

Для обработки полученных данных применялась программа «Statistica 10.0» и непараметрический критерий χ^2 . Различие между сравниваемыми группами считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ суточной периодичности (циркадианных биоритмов) стресс-лимитирующих гормонов на системном уровне (в моче) в утренние часы выявил статистически значимое снижение катаболического гормона гипоталамического кортизола до $81,7 \pm 2,2$ мкг среди пациентов 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением по сравнению с группой пациентов с ДР без саркопенического ожирения. Среди пациентов 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением диагностировано снижение содержания в утренней порции мочи и других гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В частности, в одинаковой степени уменьшилась концентрация дофамина и норадреналина с достоверным различием относительно группы сравнения. Практически на такую же величину уменьшилась и концентрация анаболического гормона дегидроэпиандростерона. Более существенные изменения были характерны в отношении мелатонина и серотонина, уровень которых в утренней порции мочи пациентов с ДР и саркопеническим ожирением снизился почти на половину по сравнению с аналогичными параметрами пациентов с ДР без саркопенического ожирения ($p < 0,001$). Максимальное снижение среди изученных стресс-лимитирующих гормонов было свойственно адреналину (табл. 1).

Таким образом, в утренние часы на системном уровне произошло достоверное уменьшение содержания всех исследованных стресс-лимитирующих гормонов у пациентов 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением, что свидетельствует о снижении функциональной активности и адаптационного резерва гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и его влиянии на ДР, сочетанную с саркопеническим ожирением.

Сказанное выше подтверждает и градиент изменений параметров между сопоставляемыми группами, величина которого была наивысшей для дегидроэпиандростерона и дофамина. Общая величина градиента изменений гормонов в целом составила 221,4.

При анализе циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов в моче у пациентов 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением в вечерние часы установлено, что содержание кортизола статистически значимо выше по отношению к пациентам с ДР без саркопенического ожирения. Изменение концентрации других гормонов среди пациентов с ДР и саркопеническим ожирением в вечернее время оказалось сниженным, как и в ранее рассмотренное утреннее время.

Таблица 1. Значения циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов в моче у пациентов 60–74 лет с диабетической ретинопатией и саркопеническим ожирением в утренние часы ($M \pm SD$)**Table 1.** The importance of circadian biorhythms of stress-limiting hormones in urine in patients 60–74 years old with diabetic retinopathy and sarcopenic obesity in the morning ($M \pm SD$)

Наименование показателя / Indicator	Пациенты 60–74 лет с ДР без саркопенического ожирения / Patients aged 60–74 years with DR without sarcopenic obesity (1)	Пациенты 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением / Patients aged 60–74 with DR and sarcopenic obesity (2)	Градиент, абс. ч. / Gradient, abs. h.	Значения χ^2 и p / Values χ^2 and p
Кортизол, мкг (а) / Cortisol, mcg	94,2 ± 1,8	81,7 ± 2,2	–12,5	$\chi^2_{1a-2a} = 6,8$ $p_{1a-2a} < 0,001$
Мелатонин, мкг (б) / Melatonin, mcg	11,9 ± 0,8	8,4 ± 0,6	–3,5	$\chi^2_{1b-2b} = 4,9$ $p_{1b-2b} < 0,05$
Дегидроэпиандростерон, мкг (в) / Dehydroepiandrosterone, mcg	485,1 ± 6,3	376,8 ± 5,2	–108,3	$\chi^2_{1b-2b} = 14,7$ $p_{1b-2b} < 0,001$
Адреналин, мкг (г) / Adrenaline, mcg	18,5 ± 1,1	10,9 ± 0,8	–7,6	$\chi^2_{1r-2r} = 5,2$ $p_{1r-2r} < 0,05$
Норадреналин, мкг (д) / Noradrenaline, mcg	61,8 ± 2,2	50,1 ± 2,0	–11,7	$\chi^2_{1a-2a} = 5,4$ $p_{1a-2a} < 0,01$
Дофамин, мкг (е) / Dopamine, mcg	397,2 ± 5,4	323,8 ± 3,7	–73,4	$\chi^2_{1e-2e} = 9,3$ $p_{1e-2e} < 0,001$
Серотонин, мкг (ж) / Serotonin, mcg	12,4 ± 0,5	8,3 ± 0,3	–4,1	$\chi^2_{1ж-2ж} = 4,9$ $p_{1ж-2ж} < 0,05$
Итого, абс. ч. / Total, abs. h.	—	—	–221,1	—

При этом уровни гормонов в вечерней порции мочи относительно группы сравнения понизились более существенно. Достоверно уменьшилось содержание мелатонина, адреналина и норадреналина в 1,7–1,8 раза ($p < 0,001$) и в меньшей степени — дегидроэпиандростерона. Однако в вечерние часы в моче существенно ниже было содержание серотонина у пациентов 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением (табл. 2).

Указанные выше изменения в содержании гормонов у пациентов 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением согласуются с градиентом изменений.

При сравнении утренних и вечерних параметров циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов на системном уровне у пациентов 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением установлено, что содержание кортизола в утреннее время было статистически значимо выше, чем в вечерние часы (табл. 3).

Среди пациентов 60–74 лет с ДР без саркопенического ожирения соотношение содержания кортизола в моче в утренние и вечерние часы было таким же, как и в предыдущей клинической группе. Однако содержание мелатонина в обеих группах оказалось достоверно выше в вечерние часы и в большей степени среди пациентов 60–74 лет с ДР без саркопенического ожирения. Содержание дегидроэпиандростерона в утренние часы было достоверно ниже, чем в группе сравнения, но различие между утренним и вечерним значениями оказалось менее существенным.

Таблица 2. Значения циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов в моче у пациентов 60–74 лет с диабетической ретинопатией и саркопеническим ожирением в вечерние часы ($M \pm SD$)**Table 2.** The importance of circadian biorhythms of stress-limiting hormones in urine in patients aged 60–74 years with diabetic retinopathy and sarcopenic obesity in the evening hours ($M \pm SD$)

Наименование показателя / Indicator	Пациенты 60–74 лет с ДР без саркопенического ожирения / Patients aged 60–74 years with DR without sarcopenic obesity (1)	Пациенты 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением / Patients aged 60–74 with DR and sarcopenic obesity (2)	Градиент, абс. ч. / Gradient, abs. h.	Значения χ^2 и p / Values χ^2 and p
Кортизол, мкг (а) / Cortisol, mcg	46,4 ± 2,3	63,3 ± 2,5	+16,9	$\chi^2_{1a-2a} = 7,8$ $p_{1a-2a} < 0,001$
Мелатонин, мкг (б) / Melatonin, mcg	32,3 ± 2,1	19,5 ± 1,7	–12,8	$\chi^2_{1b-2b} = 6,4$ $p_{1b-2b} < 0,001$
Дегидроэпиандростерон, мкг (в) / Dehydroepiandrosterone, mcg	162,4 ± 2,9	129,7 ± 3,1	–32,7	$\chi^2_{1b-2b} = 21,7$ $p_{1b-2b} < 0,001$
Адреналин, мкг (г) / Adrenaline, mcg	7,6 ± 0,5	4,2 ± 0,4	–3,4	$\chi^2_{1r-2r} = 4,9$ $p_{1r-2r} < 0,05$
Норадреналин, мкг (д) / Noradrenaline, mcg	33,5 ± 1,7	18,9 ± 1,5	–14,6	$\chi^2_{1a-2a} = 9,1$ $p_{1a-2a} < 0,001$
Дофамин, мкг (е) / Dopamine, mcg	283,2 ± 4,6	195,6 ± 3,9	–87,6	$\chi^2_{1e-2e} = 14,8$ $p_{1e-2e} < 0,001$
Серотонин, мкг (ж) / Serotonin, mcg	7,2 ± 0,6	3,5 ± 0,2	–3,7	$\chi^2_{1ж-2ж} = 6,2$ $p_{1ж-2ж} < 0,05$
Итого, абс. ч. / Total, abs. h.	—	—	–137,8	—

Таблица 3. Параметры утренних (числитель) и вечерних (знаменатель) значений циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов в моче пациентов 60–74 лет с диабетической ретинопатией и саркопеническим ожирением ($M \pm SD$)**Table 3.** Parameters of morning (numerator) and evening (denominator) values of circadian biorhythms of stress-limiting hormones in urine patients aged 60–74 years with diabetic retinopathy and sarcopenic obesity ($M \pm SD$)

Наименование показателя / Indicator	Пациенты 60–74 лет с ДР без саркопенического ожирения / Patients aged 60–74 years with DR without sarcopenic obesity	Пациенты 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением / Patients aged 60–74 with DR and sarcopenic obesity	p по критерию Краскела — Уоллиса / p according to the Kruskal-Wallis criterion
Кортизол, мкг / Cortisol, mcg	94,2 ± 1,8 46,4 ± 2,3	81,7 ± 2,2 63,3 ± 2,5	<0,01
Мелатонин, мкг / Melatonin, mcg	11,9 ± 0,8 32,3 ± 2,1	8,4 ± 0,6 19,5 ± 1,7	<0,01
Дегидроэпиандростерон, мкг / Dehydroepiandrosterone, mcg	485,1 ± 6,3 162,4 ± 2,9	376,8 ± 5,2 129,7 ± 3,1	<0,05
Адреналин, мкг / Adrenaline, mcg	18,5 ± 1,1 7,6 ± 0,5	10,9 ± 0,8 4,2 ± 0,4	<0,01
Норадреналин, мкг / Noradrenaline, mcg	61,8 ± 2,2 33,5 ± 1,7	50,1 ± 2,0 18,9 ± 1,5	<0,01
Дофамин, мкг / Dopamine, mcg	397,2 ± 5,4 283,2 ± 4,6	323,8 ± 3,7 195,6 ± 3,9	<0,01
Серотонин, мкг / Serotonin, mcg	12,4 ± 0,5 7,2 ± 0,6	8,3 ± 0,3 3,5 ± 0,2	<0,05

Утренняя концентрация адреналина в моче в обеих группах превышала таковую в вечерние часы. Соотношение утренней и вечерней концентрации норадреналина, дофамина и серотонина в моче в сравниваемых когортах характеризовалось повышенными утренними значениями ($p < 0,001$) во всех случаях.

Анализ циркадианных биоритмов обсуждаемых гормонов на системном уровне у пациентов 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением по амплитуде отклонений средних утренних и вечерних значений выявил более низкие ее значения для всех изученных гормонов, за исключением норадреналина и дофамина. Однако у пациентов 60–74 лет с ДР без саркопенического ожирения амплитуда отклонений средних и вечерних значений оказалась выше для всех гормонов, за исключением норадреналина и дофамина.

Полученные результаты указывают на то, что у пациентов 60–74 лет с ДР и саркопеническим ожирением амплитуда отклонений средних утренних и вечерних значений большинства изученных гормонов существенно снижается, и наблюдается ослабление или десинхронизация циркадианных биоритмов данных гормонов. В связи с этим снижение амплитуды циркадианных биоритмов этих гормонов может служить одним из критериев для диагностики ДР, сочетанной с саркопеническим ожирением.

Циркадианные биоритмы стресс-лимитирующих гормонов у пациентов с ДР и саркопеническим ожирением остаются пока недостаточно изученными, несмотря на то что доказано существенное влияние ДР и связанного с этим снижения зрения на нормальные циркадианные ритмы и вовлеченность дисфункции (десинхронизация) циркадианных ритмов в патогенез ДР на нескольких уровнях [7], в том числе на системном уровне, когда нами анализировались циркадианные биоритмы многих обсуждаемых гормонов у пациентов с ДР и саркопеническим ожирением и установлено снижение циркадианной амплитуды кортизола, норадреналина, мелатонина и других. При этом указывается на роль главного водителя циркадианных ритмов — супрахиазматического ядра, расположенного в гипоталамусе, управляющего циркадианными ритмами рассматриваемых гормонов через внешние стимулы — внешние световые сигналы, существенно нарушающиеся вследствие ДР. Воздействие супрахиазматического ядра под влиянием световых импульсов или временных (световых датчиков — водителей циркадианных биоритмов) начинается с воздействия на светочувствительные ганглиозные клетки сетчатки, расположенные во внутренней ее части, и в ответ на то, что выделяется меланопсин, приводящий к деполяризации и высвобождению глутамата, а также нейроактивного пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза [7].

Показано участие повышенного уровня мелатонина в водянистой жидкости при пролиферативной ДР и то, что повышенный уровень мелатонина связан с тяжестью ДР. Однако в данном случае изучалась лишь концентрация мелатонина в водянистой жидкости пациентов с ДР один раз в сутки, а не циркадианные биоритмы мелатонина в утренние и вечерние часы, что отличает настоящее исследование, и среди пациентов без саркопенического ожирения, способствующего, как уже отмечалось, развитию ДР [4, 6].

Вместе с тем в исследовании [9] продемонстрировано снижение концентрации мелатонина в плазме крови пациентов с ДР, который может использоваться в качестве чувствительного и специфичного маркера диагностики ДР. Кроме того, уровень метаболита мелатонина в моче 6-сульфатоксимелатонина значительно снижен у пациентов с пролиферативной ДР, но остался неизменным у пациентов с саркопеническим ожирением 2-го типа без пролиферативной ДР [10], что согласуется с результатами нашего исследования по изучению циркадианных биоритмов мелатонина в моче у пациентов с ДР и саркопеническим ожирением. Напротив, низкие уровни дегидроэпиандростерона в сыворотке крови были в значительной степени связаны с ДР, что позволяет предположить вклад дегидроэпиандростерона в патогенез ДР [11]. Все это указывает на то, что на сегодняшний день данных об изменении циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов у пациентов с ДР и саркопеническим ожирением как фактора риска ДР недостаточно для понимания происходящих нарушений и их роли в генезе ДР, сочетанной с саркопеническим ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения циркадианных биоритмов стресс-лимитирующих гормонов у пациентов с ДР, сочетанной с саркопеническим ожирением, обусловлены десинхронизацией суточной периодичности и уменьшением содержания в утреннее и вечернее время кортизола до $81,7 \pm 2,2$ и $63,3 \pm 2,5$ мкг, мелатонина до $8,4 \pm 0,6$ и $19,5 \pm 1,7$ мкг, адреналина до $10,9 \pm 0,8$ и $4,2 \pm 0,4$ мкг соответственно, с достоверным различием относительно пациентов с ДР без саркопенического ожирения; ослаблением циркадианной амплитуды мелатонина до $-11,1 \pm 0,9$ мкг против $-20,4 \pm 1,8$ мкг, кортизола до $18,4 \pm 2,3$ мкг против $47,8 \pm 3,2$ мкг и адреналина до $6,7 \pm 0,8$ мкг против $10,9 \pm 0,6$ мкг соответственно. Названные нарушения циркадианных биоритмов рассматриваемых гормонов следует считать новыми механизмами развития ДР при саркопеническом ожирении.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Копылов А.Е. — сбор данных;
Фабрикантов О.Л. — анализ данных и написание текста;
Агарков Н.М. — концепция и дизайн исследования;
Шмарова Д.Р. — сбор литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ting DS, Cheung CY, Nguyen Q, Sabanayagam C, Lim G, Lim ZW. Deep learning in estimating prevalence and systemic risk factors for diabetic retinopathy: a multi-ethnic study. *NPJ Digit Media*. 2019;2:24. doi: 10.1038/s41746-019-0097-x.
2. Murthy GV. Situational analysis of diabetic retinopathy screening in India: How has it changed in the last three years? *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(11):2944–2950. doi: 10.4103/ijo.ijo_1242_21.
3. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn HW, Bhavsar AR. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:653–678. doi: 10.2147/oph.s236637.
4. Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M. Association of diabetic retinopathy with both sarcopenia and muscle quality in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000404. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000404.
5. Zhu W, Wu Y, Meng YF, Xing Q, Tao JJ, Lu J. Association of obesity and risk of diabetic retinopathy in diabetes patients: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(32):e11807. doi: 10.1097/md.00000000000011807.
6. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1543–1548. doi: 10.2337/diabetes.53.6.1543.
7. Bhatwadekar AD, Rameswara V. Circadian rhythms in diabetic retinopathy: an overview of pathogenesis and investigational drugs. *Expert Opin Investigating Drugs*. 2020;29(12):1431–1442. doi: 10.1080/13543784.2020.1842872.
8. Aydin E, Sahin S. Increased melatonin levels in aqueous humor of patients with proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(5):721–724. doi: 10.18240/ijo.2016.05.15.
9. Wan WC, Long Y, Wan WW, Liu HZ, Zhang HH, Zhu W. Plasma melatonin levels in patients with diabetic retinopathy secondary to type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2021;12(2):138–148. doi: 10.4239/wjd.v12.i2.138.
10. Hendrick A, Smith J, Stelton C, Barb S, Yan J. Dopamine metabolite levels in the vitreous of diabetic and non-diabetic humans. *Exp Eye Res*. 2020;195:108040. doi: 10.1016/j.exer.2020.108040.
11. Zhang X, Huang Y, Xu N, Feng W, Qiao J, Liu M. Low serum dehydroepiandrosterone levels are associated with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2023;14(5):675–685. doi: 10.1111/jdi.13997.
12. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2020. 52 с. Clinical recommendations "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema". Moscow: All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists", 2020. 52 p. (In Russ.).
13. Wei S, Nguyen TT, Zhang Y, Ryu D, Gariani K. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1185221. doi: 10.3389/fendo.2023.1185221.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фабрикантов Олег Львович
доктор медицинских наук, профессор, директор
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8991-0910>

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Копылов Андрей Евгеньевич
кандидат медицинских наук, заведующий отделением лазерного центра
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3536-1645>

ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Агарков Николай Михайлович
доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения», научный консультант
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация
ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Российская Федерация
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>

ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Шмарова Диана Руслановна
студентка кафедры биомедицинской инженерии
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7107-0140>

ABOUT THE AUTHORS

The Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery
Federal State Institution
Fabrikantov Oleg L.
MD, Professor, director
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8991-0910>

The Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery
Federal State Institution
Kopylov Andrey E.
PhD, head of the Department of the laser center
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3536-1645>

Southwest State University
Belgorod State National Research University
The Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery
Federal State Institution
Agarkov Nikolay M.
MD, Professor of the Department of Biomedical Engineering,
Senior Researcher at the laboratory "Problems of Aging", scientific consultant
50 let Oktyabrya str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russian Federation
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>

Southwest State University
Shmarova Diana R.
Student of the Biomedical Engineering Department
50 let Oktyabrya str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7107-0140>