

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

Лев И.В.¹, Агарков Н.М.^{2,3}

¹ Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Россия

² ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

³ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Резюме. Неоспоримо ведущая роль диабетической ретинопатии, как основной причины снижения остроты зрения в трудоспособном и пожилом возрасте, определяет ее актуальность изучения, в том числе иммунологических аспектов патогенеза для улучшения диагностики и лечения данной офтальмологической патологии. В настоящее время недостаточно изучены изменения интерлейкинов слезной жидкости у пациентов пожилого возраста, страдающих диабетической ретинопатией. Цель исследования — изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в слезной жидкости у пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией. Указанные интерлейкины слезной жидкости анализировались в двух клинических группах — в основной, представленной 72 пациентами пожилого возраста с диабетической ретинопатией, и в контрольной — 64 пациента того же возраста с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии. Определение диагноза диабетической ретинопатии осуществлялось на основании критериев Клинических рекомендаций «Сахарный диабет, ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов по результатам комплексного офтальмологического обследования. В слезной жидкости обеих групп пациентов исследовали содержание различных провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов твердофазным иммуноферментным анализом и с применением тест-систем R&D Diagnostic Inc. (США). Рассчитывали средние арифметические значения, их ошибки, величины относительного риска и доверительные интервалы, оценивали достоверность. Установлено статистически значимое повышение большинства провоспалительных интерлейкинов в слезной жидкости пациентов, имеющих диабетическую ретинопатию. Особенно увеличилась экспрессия IL-6 до $142,9 \pm 7,8$ пг/мл среди пациентов с диабетической ретинопатией против $6,8 \pm 0,7$ пг/мл в контрольной группе, IL-3 до $2,4 \pm 0,3$ пг/мл против $0,3 \pm 0,05$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Повысилась также продукция и других провоспалительных интерлейкинов на локальном уровне, за исключением IL-7. Однако концентрация IL-4 и IL-10 достоверно снизилась у пациентов с диабетической ретинопатией и в большей степени IL-10 до $4,3 \pm 0,5$ пг/мл против $11,7 \pm 2,3$ пг/мл ($p < 0,001$). Величины относительного риска оказались наивысшими для IL-6 — 7,824 при достоверном доверительном интервале 7,538–8,261, IL-3 — 3,269 при достоверном доверительном интервале 3,084–3,721. Высокие значения относительного риска установлены, кроме того, для IL-8, IL-5 и IL-1 α_2 . Относительный риск развития диабетической ретинопатии повышают увеличение содержания в слезной жидкости IL-8 практически в 2 раза при статистически значимом доверительном интервале 1,728–2,432 ($p < 0,01$), IL-5 — в 1,748 раза при доверительном интервале 1,462–2,194 ($p < 0,01$), IL-1 α_2 — в 1,718 раза при доверительном интервале 1,524–2,137 ($p < 0,001$). Это указывает на ассоциацию вышеназванных интерлейкинов с развитием диабетической ретинопатии. Установленные закономерности расширяют современные представления об иммунопатогенезе диабетической ретинопатии и участии интерлейкинов слезной жидкости.

Ключевые слова: интерлейкины слезной жидкости, диабетическая ретинопатия, иммунопатология, относительный риск, пожилые пациенты

Адрес для переписки:

Агарков Николай Михайлович
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный
университет»
305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.
Тел.: 8 (910) 740-96-13.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Address for correspondence:

Agarkov Nikolai M.
Southwestern State University
300540, Russian Federation, Kursk, 50 let Oktyabrya str., 94.
Phone: 7 (910) 740-96-13
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Образец цитирования:

И.В. Лев, Н.М. Агарков «Интерлейкины слезной жидкости и диабетическая ретинопатия» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 793–798. doi: 10.15789/1563-0625-IIL-2499
© Лев И.В., Агарков Н.М., 2022

For citation:

I.V. Lev, N.M. Agarkov “Interleukins in lacrimal fluid and diabetic retinopathy”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 793–798. doi: 10.15789/1563-0625-IIL-2499
DOI: 10.15789/1563-0625-IIL-2499

INTERLEUKINS IN LACRIMAL FLUID AND DIABETIC RETINOPATHY

Lev I.V.^a, Agarkov N.M.^{b, c}

^a S. Fedorov National Medical Research Center "MNTK Eye Microsurgery", Tambov, Russian Federation

^b South-Western State University, Kursk, Russian Federation

^c Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Abstract. The leading role of diabetic retinopathy is considered the main causal factor of decreased visual acuity in the able-bodied and elderly ages determines its clinical relevance, including immunological aspects of pathogenesis to improve the diagnosis and treatment of this ophthalmic pathology. Currently, changes in lacrimal fluid interleukins in elderly patients suffering from diabetic retinopathy have not been sufficiently studied. The aim of our work was to study the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins in lacrimal fluid in elderly patients with diabetic retinopathy.

The lacrimal fluid interleukins were analyzed in two clinical groups: the main group was represented by 72 elderly patients with diabetic retinopathy, and the control group included 64 patients of the same age with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. The diagnosis of diabetic retinopathy was assessed from the criteria of Clinical Recommendations "Diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic macular edema" issued by the All-Russian Association of Ophthalmologists based on the results of a comprehensive ophthalmological examination. In the lacrimal fluid taken from all patients, the content of various pro- and anti-inflammatory interleukins was studied by solid-phase enzyme immunoassay using R&D Diagnostic Inc. (USA) test systems. Arithmetic average values, their errors, relative risk factors and confidence intervals were calculated, and their significance was evaluated. We have obtained following results: a statistically significant increase of most proinflammatory interleukins was detected in the lacrimal fluid of patients with diabetic retinopathy. In particular, expression of IL-6 was increased to 142.9 ± 7.8 pg/ml among the patients with diabetic retinopathy versus 6.8 ± 0.7 pg/ml in the comparison group, IL-3 was increased to 2.4 ± 0.3 pg/ml versus 0.3 ± 0.05 pg/ml, respectively ($p < 0.001$). The production of other pro-inflammatory interleukins at the local site has also increased, except of IL-7. However, the concentration of IL-4 and IL-10 was significantly decreased in the patients with diabetic retinopathy, with even higher increase of IL-10 (4.3 ± 0.5 pg/ml versus 11.7 ± 2.3 pg/ml, $p < 0.001$). The relative risk values were the highest for IL-6 (7.824), at the reliable confidence interval of 7.538-8.261; for IL-3 these values comprised 3.269 (CI 3.084-3.721). High relative risk values were also established for IL-8, IL-5 and IL-1 α_2 . The relative risk of developing diabetic retinopathy by almost 2 times was associated with higher contents of IL-8 in the lacrimal fluid (statistically significant confidence interval of 1.728-2.432 ($p < 0.01$); for IL-5 it was 1.748 (confidence interval of 1.462-2.194 ($p < 0.01$); for IL-1 α_2 it comprised 1.718 (confidence interval of 1.524-2.137, $p < 0.001$). These findings suggest an association of the abovementioned interleukins and development of diabetic retinopathy. The established patterns expand modern views concerning immunopathogenesis of diabetic retinopathy, involving the interleukins of lacrimal fluid.

Keywords: diabetic retinopathy, lacrimal fluid, interleukins, proinflammatory, anti-inflammatory, relative risk

Введение

Неоспоримо ведущая роль диабетической ретинопатии (ДР) как причина слепоты у лиц трудоспособного и пожилого возраста наблюдается в настоящее время во многих развитых странах [2, 5, 7]. ДР — это наиболее распространенное микрососудистое осложнение сахарного диабета, встречающееся приблизительно у 29% взрослых с диабетом 2-го типа и 95% людей с диабетом 1-го типа [6].

В развитии ДР в последние годы существенное значение отводится иммунологическим нарушениям, в том числе нарушению содержания интерлейкинов в слезной жидкости у данного контингента пациентов. Недавний прогресс в иммунологических исследованиях значительно расширил изучение различных интерлейкинов

слезной жидкости. В настоящее время считается, что в патогенез ДР вовлечен как воспалительный, так и ассоциированный с ним ангиогенный процесс по своей природе, включающий внутриглазную регуляцию следующих цитокинов: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α [3, 9]. Появились новые аргументы в пользу того, что воспалительный процесс, ассоциированный с повышением продукции интерлейкинов на локальном уровне, выступает важным фактором возникновения и развития ДР [10]. При этом гиперпродукция интерлейкинов в слезной жидкости часто сочетается с окислительным стрессом, что подтверждено в экспериментальных исследованиях на крысах с индуцированным сахарным диабетом [4]. Только в некоторых работах рассматривался дисбаланс интерлейкинов слезной жидкости у пожилых па-

циентов, страдающих ДР [8]. Имеющиеся клинические результаты об изменении интерлейкинов на локальном уровне среди пациентов пожилого возраста противоречивы и изучены по ограниченному количеству интерлейкинов, что в определенной степени затрудняет оценку их патогенетического участия в формировании ДР.

Цель исследования – изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в слезной жидкости у пациентов пожилого возраста с ДР.

Материалы и методы

При проведении исследования на базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» сформировано две клинические группы – 72 пациента с ДР (средний возраст $69,7 \pm 2,3$ лет), составившие основную группу, и 64 пациента с сахарным диабетом 2-го типа без ДР (средний возраст $70,5 \pm 2,1$ лет), служившие контрольной группой. Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование с определением остроты зрения без коррекции, максимально скорректированной остроты зрения, параметров периметрии, изучением сетчатки, ее морфометрических параметров. Выполнялась также в обеих группах оптическая когерентная томография с функцией ангиографии для выявления патологических изменений при ДР. Диагностика ДР осуществлялась с использованием критериев, представленных клиническими рекомендациями «Сахарный диабет, ретинопатия диабетическая, макулярный

отек диабетический» общероссийской ассоциацией врачей-офтальмологов [1].

В утренние часы у включенных в исследование пациентов производился забор слезной жидкости для изучения содержания интерлейкинов на иммуноферментном анализаторе Multiscan (Thermo Scientific Inc., Финляндия) посредством твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем R&D Diagnostic Inc. (США).

Для всех рассматриваемых интерлейкинов слезной жидкости выполнялось определение относительного риска по общепринятой методике с расчетом доверительных интервалов и оценки их статистической значимости.

Обследование пациентов сформированных клинических групп проводилось при получении письменного информированного согласия на участие в настоящем исследовании и в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для оценки достоверности различий содержания интерлейкинов в слезной жидкости в сравниваемых группах пациентов использовался непараметрический Т-критерий Уайта. Статистически значимым считалось полученное различие $p < 0,05$, в противном случае различие рассматривалось как недостоверное.

Результаты

ДР у пациентов пожилого возраста сопровождается статистически значимым изменением содержания в слезной жидкости практически всех изученных интерлейкинов, за исключением IL-7 (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ В СРАВНЕНИИ С ВОЗРАСТНЫМ КОНТРОЛЕМ ($M \pm m$)

TABLE 1. CONCENTRATION OF INTERLEUKINS IN THE LACRIMAL FLUID OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY IN COMPARISON WITH AGE CONTROL ($M \pm m$)

Интерлейкин, пг/мл Interleukin, pg/ml	Пациенты с диабетической ретинопатией Patients with diabetic retinopathy	Контрольная группа Control group	p
IL-1 α_2	18,2 \pm 2,1	4,6 \pm 1,3	< 0,001
IL-1 β	96,5 \pm 4,4	54,7 \pm 2,6	< 0,001
IL-2	6,3 \pm 0,9	2,7 \pm 0,4	< 0,001
IL-3	2,4 \pm 0,3	0,30 \pm 0,05	< 0,001
IL-4	5,1 \pm 0,5	7,2 \pm 0,4	< 0,01
IL-5	0,40 \pm 0,03	0,10 \pm 0,02	< 0,001
IL-6	142,9 \pm 7,8	6,8 \pm 0,7	< 0,001
IL-7	4,8 \pm 0,6	3,1 \pm 0,5	> 0,050
IL-8	33,4 \pm 4,5	7,2 \pm 1,6	< 0,001
IL-10	4,3 \pm 0,5	11,7 \pm 2,3	< 0,001
IL-17	12,8 \pm 2,7	4,2 \pm 0,6	< 0,001

ТАБЛИЦА 2. ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК ДЛЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

TABLE 2. RELATIVE RISK FOR LACRIMAL FLUID INTERLEUKINS IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC RETINOPATHY IN OLD AGE

Интерлейкины слезной жидкости Lacrimal fluid interleukins	Величина относительного риска Relative risk value	Доверительный интервал Confidence interval	p
IL-1 α_2	1,718	1,524-2,137	< 0,001
IL-1 β	1,043	0,796-1,358	> 0,050
IL-2	1,328	1,105-1,749	< 0,001
IL-3	3,269	3,084-3,721	< 0,001
IL-4	1,136	0,903-1,489	> 0,050
IL-5	1,748	1,462-2,194	< 0,010
IL-6	7,824	7,538-8,261	< 0,001
IL-7	0,024	0,003-0,189	> 0,050
IL-8	1,965	1,728-2,432	< 0,010
IL-10	1,397	1,115-1,803	< 0,010
IL-17	1,568	1,324-1,927	< 0,010

Однако наиболее выраженные отклонения среди пациентов основной группы в сравнении с возрастным контролем свойственны IL-6 и IL-3, концентрация которых увеличилась в 21,1 раза и 8,0 раз соответственно ($p < 0,001$). При этом содержание IL-6 у пациентов с ДР находилось на очень высоком уровне по отношению ко всем рассматриваемым в исследовании локальным интерлейкинам.

Значительное и практическое одинаковое повышение интерлейкинов в слезной жидкости у пациентов пожилого возраста, страдающих ДР, присуще IL-8 и IL-1 α_2 с незначительным превосходством IL-8. Обращает также внимание статистически достоверное повышение на локальном уровне в группе пациентов с ДР IL-17 по сравнению с группой возрастного контроля. В слезной жидкости пациентов с ДР диагностировано значительное и репрезентативное увеличение IL-5 ($p < 0,001$). Среди провоспалительных интерлейкинов слезной жидкости при развитии ДР произошло репрезентативное увеличение IL-1 β , но оно было менее значительным, чем для ранее рассмотренных местных интерлейкинов. В категории провоспалительных интерлейкинов слезной жидкости у пациентов пожилого возраста с ДР не имело репрезентативных различий по сравнению с пациентами без ДР только содержание IL-7, хотя наблюдалась некоторая тенденция к их повышению ($p > 0,05$).

Среди противовоспалительных интерлейкинов слезной жидкости у пациентов пожилого возраста, имеющих ДР, отмечено статистически значимое снижение как IL-4, так и IL-10 (табл. 1). Вместе с тем более выраженное угнетение про-

дукции противовоспалительных интерлейкинов в сравнении с пациентами с отсутствием ДР у пациентов, страдающих ДР, присуще IL-10, уровень которых в слезной жидкости понизился в 2,7 раза ($p < 0,001$), а IL-4 – в 1,4 раза ($p < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о наибольшем повышении среди провоспалительных интерлейкинов на локальном уровне у пациентов пожилого возраста при развитии ДР IL-6, IL-3 и IL-8 и статистически достоверном снижении IL-10 и IL-4, что указывает на важную патогенетическую роль вышеназванных интерлейкинов слезной жидкости в формировании ДР в пожилом возрасте.

Рассчитанные величины относительного риска для исследованных интерлейкинов слезной жидкости свидетельствуют о том, что вероятность развития ДР в пожилом возрасте многократно увеличивает повышение провоспалительного IL-6, которому соответствует максимальное значение относительного риска (табл. 2) с достоверным доверительным интервалом.

Развитие ДР с высокой вероятностью ассоциируется и с увеличением на локальном уровне IL-3, для которого относительный риск равен 3,269 при ДИ 3,084-3,721 ($p < 0,001$). Способствуют развитию ДР в пожилом возрасте статистически значимо и некоторые другие провоспалительные интерлейкины. В частности, достоверно возрастает риск развития ДР при увеличении содержания в слезной жидкости IL-8, IL-5, IL-1 α_2 , IL-17. Повышение названных интерлейкинов слезной жидкости увеличивает риск формирования ДР в пожилом возрасте статистически значимо в 1,324-2,432 раза. Практически не влияет

на развитие ДР усиление продукции ИЛ-1 β , ИЛ-7 и снижение противовоспалительного ИЛ-4. Однако угнетение синтеза противовоспалительного ИЛ-10 статистически значимо в 1,397 раза повышает вероятность развития ДР в пожилом возрасте ($p < 0,01$).

Обсуждение

Уровни воспалительных интерлейкинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 и TNF α в слезной жидкости, изученные у 40 пациентов в нерандомизированном одноцентровом наблюдательном клиническом исследовании в Китае, могут быть связаны не только с развитием ДР, но и ее тяжестью и прогрессированием [8]. Так, содержание ИЛ-1 β в слезной жидкости пациентов с пятилетним анамнезом ДР статистически значимо превышало средний уровень пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без ДР, составляя соответственно $22,109 \pm 0,34$ и $11,415 \pm 0,25$ пг/мл ($p < 0,001$). Значительные различия выявлены также в содержании ИЛ-6 в слезной жидкости — $86,324 \pm 1,54$ и $18,221 \pm 1,45$ пг/мл. Названное увеличение ИЛ-1 β и ИЛ-6 на локальном уровне среди пациентов, страдающих ДР в течение 5 лет, согласуется с полученными нами результатами с той лишь разницей, что у обследованных нами пациентов повышение обсуждаемых интерлейкинов более значимо [11].

Сообщается, что ИЛ-6 слезной жидкости не только вызывает слабое хроническое воспаление, но и обуславливает конформационные изменения в плотных соединениях эндотелиальных клеток сосудов и играет важную роль в повышении проницаемости этих сосудов и разрушением гематоэнцефалического барьера в диабетических глазах [4]. Наряду с этим установлено достоверное увеличение уровня ИЛ-6 в слезной жидкости пациентов с непролиферативной ДР до $24,12$ пг/мл, с пролиферативной ДР до $55,55$ пг/мл против $8,11$ пг/мл у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без ДР.

ИЛ-6 является многофункциональным цитокином с реактивной и иммуномодулирующей только в острой фазе и в *in vitro* показана перестройка активных и морфологических изменений эндотелиальных клеток сетчатки под его влиянием [9]. ИЛ-6 обладает также способностью индуцировать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, вовлеченного в патогенез ДР, и дополнительно увеличивает проницаемость сосудов. Кроме того, отмечается, что уровень ИЛ-6 в слезной жидкости параллелен тяжести ДР. Нами же установлено, что ИЛ-6 имеет максимальную величину относительного риска в развитии ДР у пожилых пациентов.

У пациентов, страдающих ДР на протяжении 5 лет, среди изученных провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 и

TNF α — наибольшее увеличение в слезной жидкости присуще ИЛ-8, уровень которого в указанном биоматериале составил $342,782 \pm 18,55$ пг/мл по сравнению с $19,009 \pm 1,130$ пг/мл у пациентов, болеющих в течение лет сахарным диабетом 2-го типа [8]. В нашем исследовании увеличение ИЛ-8 в слезной жидкости у пациентов с ДР составило почти в 5 раз, что значительно меньше, чем в ранее указанной работе [8]. Однако, согласно нашим результатам, ИЛ-8 повышает вероятность развития ДР в пожилом возрасте в 1,965 раза при достоверном доверительном интервале ($p < 0,01$).

В публикации [8] сообщается о повышении в слезной жидкости содержания ИЛ-17А до $32,75 \pm 0,68$ пг/мл, а у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа до $13,875 \pm 0,42$ пг/мл. В нашей работе уровень ИЛ-17А в слезной жидкости статистически достоверно повысился у пациентов, имеющих ДР.

В отличие от ранее выполненных исследований нами показано повышение экспрессии и других провоспалительных интерлейкинов — ИЛ-1 α_2 , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-7, уровень которых, за исключением последнего, статистически значимо превышал средние значения группы возрастного контроля. Кроме того, ИЛ-1 α_2 , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-5 достоверно повышали риск развития ДР.

Впервые нами продемонстрировано участие противовоспалительных интерлейкинов слезной жидкости — ИЛ-4 и ИЛ-10, а именно, что снижение ИЛ-10 достоверно способствует повышению риска развития ДР. Снижение ИЛ-4 в слезной жидкости пациентов с ДР оказалось достоверным, но величина относительного риска, равная 1,136 не имела статистически значимого доверительного интервала.

Заключение

Развитие ДР сопровождается выраженной провоспалительной реакцией со стороны многих интерлейкинов слезной жидкости, детерминированность которой обусловлена, прежде всего, многократным повышением содержания ИЛ-6, ИЛ-3 и ИЛ-8. Одновременно среди противовоспалительных интерлейкинов на местном уровне наблюдалось достоверное снижение ИЛ-10 и ИЛ-4. Полученные величины относительного риска для интерлейкинов слезной жидкости показывают наибольшую ассоциацию ДР с ИЛ-6, ИЛ-3, ИЛ-8, ИЛ-5 и ИЛ-1 α_2 . С формированием ДР не ассоциируются такие интерлейкины слезной жидкости, как ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-7. Установленные закономерности расширяют современные представления об иммунопатогенезе ДР и участии интерлейкинов слезной жидкости.

Список литературы / References

1. Астахов Ю.С., Нероев В.В., Шестакова М.В., Зайцева О.В., Охочимская Т.Д., Рябина М.В., Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Липатов Д.В., Кононенко Д.В. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2020. 70 с. [Astakhov Yu.S., Neroev V.V., Shestakova M.V., Zaitseva O.V., Okhotsimskaya T.D., Ryabina M.V., Shadrichev F.E., Grigorieva N.N., Lipatov D.V., Kononenko D.V. Clinical recommendations "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema"]. Moscow: All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists", 2020. 70 p.
2. Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В., Гурко Т.С., Яблоков М.М., Москалева Е.О., Москалев А.А. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией // Научные результаты биомедицинских исследований, 2021. Т. 7, № 3. С. 451-460. [Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V., Gurko T.S., Yablokov M.M., Moskaleva E.O., Moskaev A.A. Allostatic load as a method of objectification of age-related viability of patients with ophthalmopathy. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2021, Vol. 7, no. 3, pp. 451-460. (In Russ.)]
3. Arjamaa O., Pollonen M., Kinnunen K., Ryhanen T., Kaarniranta K. Increased IL-6 levels are not related to NF- κ B or HIF-1 α transcription factors activity in the vitreous of proliferative diabetic retinopathy. *J. Diabetes Complications*. 2011, Vol. 25, no. 6, pp. 393-397.
4. Bozkurt E., Cakir B., Celik E., Dogan E., Ucak T., Alagoz G. Correlation of the aqueous humor total antioxidant capacity, total oxidant status, and levels of IL-6 and VEGF with diabetic retinopathy status. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 2019, Vol. 82, no. 2, pp. 136-140.
5. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P., Bourne R.R., Congdon N., Jones I., Tong B.A., Arunga S., Bachani D., Bascaran C., Bastawros A., Blanchett K., Braithwaite T., Buchan J.C., Cairns J., Cama A., Chagunda M., Chuluunhhuu C., Cooper A., Crofts-Lawrence J., Dean W.H., Denniston A.K., Ehrlich J.R., Emerson P.M., Evans J.R., Frick K.D., Friedman D.S., Furtado J.M., Gichangi M.M., Gichuli S., Gilbert S.S., Guring R., Habtamu E., Holland P., Konas J.B., Keane P.A., Keay L., Khanna R.C., Khaw P.T., Kuper H., Kyari F., Lansingh V.C., Mactaggart I., Mafwiri M.M., Mathenge W., McCormick M., Morjaria P., Mowatt L., Muirhead D., Murths G.V., Mwangi N., Patel D.B., Peto T., Qureshi B.M., Salomao S.R., Sarah V., Shilio B.R., Solomon A.W., Swenor B.K., Taylor H.R., Wang N., Webson A., West S.K., Wong T.Y., Wormald R., Yasmin S., Yusufu M., Silva J.C., Resnikoff S., Ravilla T., Gilbert C.E., Foster A., Faal H.B. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob. Health*, 2021, Vol. 9, no. 4, pp. 489-551.
6. Cheng D., Zhao X., Yang S., Wang G., Ning G. Association between diabetic retinopathy and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.*, 2021, Vol. 13, 692911. doi: 10.3389/fnagi.2021.692911.
7. Deuchler S., Schubert R., Singh P., Chedid A., Brui N., Kenikstul N., Kohnen T., Ackermann H., Koch F. Vitreous expression of cytokines and growth factors in patients with diabetic retinopathy-An investigation of their expression based on clinical diabetic retinopathy grade. *PLoS One*, 2021, Vol. 16, no. 5, e0248439. doi: 10.1371/journal.pone.0248439.
8. Feng S., Yu H., Yu Y., Geng Y., Li D., Yang C., Lv Q., Lu L., Liu T., Li G., Yuan L. Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy. *J. Diabetes Res.*, 2018, Vol. 2018, 8546423. doi: 10.1155/2018/8546423.
9. Justin R.A., Crowley S.D. The role of macrophages in hypertension and its complications. *Pflugers Arch.*, 2017, Vol. 469, no. 3-4, pp. 419-430.
10. Perez V.L., Caspi R.R. Immune mechanisms in inflammatory and degenerative eye disease. *Trends Immunol.*, 2015, Vol. 36, no. 6, pp. 354-363.
11. Wu G., Liu B., Wu Q., Tang C., Du Z., Fang Y., Hu Y., Yu H. Correlations between different angiogenic and inflammatory factors in vitreous fluid of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, Vol. 8, 727407. doi: 10.3389/fmed.2021.727407.

Авторы:

Лев И.В. — к.м.н., заведующая Офтальмологическим отделением, врач-офтальмолог Тамбовского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Россия

Агарков Н.М. — д.м.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Authors:

Lev I.V., PhD (Medicine), Head, First Ophthalmological Department, Ophthalmologist, S. Fedorov National Medical Research Center "MNTK Eye Microsurgery", Tambov, Russian Federation

Agarkov N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, Kursk; Senior Research Associate, Laboratory "Problems of Aging", Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Поступила 09.04.2022
Принята к печати 22.05.2022

Received 09.04.2022
Accepted 22.05.2022