

## СОДЕРЖАНИЕ ХЕМОКИНОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Агарков Н.М.<sup>1,2</sup>, Лев И.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

<sup>3</sup> Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

**Резюме.** Диабетическая ретинопатия выступает серьезным микрососудистым осложнением сахарного диабета, в патогенезе которой важное значение принадлежит хемокинам. Однако изучение хемокинов в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа проводится редко. Цель исследования — анализ содержания хемокинов в слезной жидкости пациентов, страдающих диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа. При определении концентрации хемокинов в слезной жидкости сформировано две клинические группы: основная группа в количестве 56 пациентов пожилого возраста, страдающих диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа, и контрольная группа в количестве 48 человек пожилого возраста, представленных сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии. Диагностика диабетической ретинопатии выполнялась после комплексного офтальмологического обследования с применением различных современных инструментальных аппаратов и с учетом критериев Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». Уровень хемокинов в слезной жидкости определяли в утренние часы на приборе MAGPIX (США). Показано неравнозначное изменение содержания хемокинов в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с пациентами, страдающими сахарным диабетом с отсутствием диабетической ретинопатии. У пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа выявлено снижение содержания в вышеуказанном биоматериале GRO $\alpha$ /CXCL1, RANTES/CCL5 и MIP-1 $\alpha$ /CCL3 со статистически значимым различием по отношению к контрольной группе. При этом наиболее существенно уменьшилось содержание в слезной жидкости хемокина GRO $\alpha$ /CXCL1, составившее в основной группе 38,24 $\pm$ 2,57 пг/мл против 13,61 $\pm$ 1,74 пг/мл в контрольной группе. Уровень RANTES/CCL5 понизился до 0,92 $\pm$ 0,16 пг/мл против 1,69 $\pm$ 0,18 пг/мл ( $p < 0,001$ ) соответственно, а MIP-1 $\alpha$ /CCL3 — до 2,06 $\pm$ 0,71 пг/мл против 3,79 $\pm$ 0,64 пг/мл соответственно. Однако часть хемокинов в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабе-

### 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:

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

### Образец цитирования:

Н.М. Агарков, И.В. Лев «Содержание хемокинов в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа» // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 127-134. doi: 10.15789/1563-0625-COC-2559

© Агарков Н.М., Лев И.В., 2023

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.M. Agarkov, I.V. Lev "Contents of chemokines in lacrimal fluid of the patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 127-134. doi: 10.15789/1563-0625-COC-2559

© Agarkov N.M., Lev I.V., 2023

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-COC-2559

том 2-го типа статистически значимо во всех случаях увеличилась. Сказанное относится к MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 и SDF1 $\alpha$ /CXCL12. Содержание IP-10/CXCL10 повысилось в слезной жидкости максимально до 38,24 $\pm$ 2,57 пг/мл у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с 13,61 $\pm$ 1,74 пг/мл у пациентов с сахарным диабетом без диабетической ретинопатии, MCP-1/CCL2 до 742,34 $\pm$ 0,89 пг/мл по сравнению с 633,72 $\pm$ 0,64 пг/мл соответственно, SDF1 $\alpha$ /CXCL12 до 264,78 $\pm$ 7,82 пг/мл по сравнению с 213,49 $\pm$ 6,08 пг/мл. Кроме того, сопряженность изученных хемокинов у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа выше, чем в контрольной группе, что подтверждается большим количеством корреляционных связей в основной группе. Полученные результаты расширяют представление о влиянии хемокинов слезной жидкости на развитие диабетической ретинопатии.

*Ключевые слова:* хемокины, слезная жидкость, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, пожилые, корреляционные связи

## CONTENTS OF CHEMOKINES IN LACRIMAL FLUID OF THE PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Agarkov N.M.<sup>a, b</sup>, Lev I.V.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> South-Western State University, Kursk, Russian Federation

<sup>b</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>c</sup> S. Fedorov MNTK Eye Microsurgery Center, Tambov Branch, Tambov, Russian Federation

**Abstract.** Diabetic retinopathy is a serious microvascular complication of diabetes mellitus with chemokines playing an important pathogenetic role. However, the studies of chemokines in lacrimal fluid of the patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are rarely performed. The aim of the study was to analyze the content of chemokines in lacrimal fluid of patients suffering from diabetic retinopathy and T2DM. When determining the concentration of chemokines in the lacrimal fluid, two clinical groups were formed: the main group of 56 elderly patients suffering from diabetic retinopathy and T2DM, and a control group of 48 age-matched persons with T2DM, however, without diabetic retinopathy. The diagnosis of diabetic retinopathy was performed after comprehensive ophthalmological examination using various modern techniques and applying the criteria of the All-Russian Association of Ophthalmologists "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema". The chemokine levels in the lacrimal fluid were determined in the morning on the MAGPIX device (USA). The changed contents of chemokines was shown in lacrimal fluid of patients with diabetic retinopathy and T2DM, in comparison with patients suffering from T2DM in absence of diabetic retinopathy. In elderly patients with diabetic retinopathy and T2DM, a decreased content of GRO $\alpha$ /CXCL1, RANTES/CCL5 and MIP-1 $\alpha$ /CCL3 was revealed in lacrimal fluid, at a statistically significant difference as related to controls. At the same time, the content of GRO $\alpha$ /CXCL1 chemokine in lacrimal fluid was decreased most significantly, (38.24 $\pm$ 2.57 in the main group *versus* 13.61 $\pm$ 1.74 pg/mL in the comparison group). The level of RANTES/CCL5 decreased to 0.92 $\pm$ 0.16 pg/mL *versus* 1.69 $\pm$ 0.18 pg/mL ( $p < 0.001$ ); MIP-1 $\alpha$ /CCL3, to 2.06 $\pm$ 0.71pg/mL *versus* 3.79 $\pm$ 0.64 pg/mL, respectively. However, the proportion of chemokines in the lacrimal fluid of patients with diabetic retinopathy and T2DM was significantly increased in all cases. This finding concerns MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10, and SDF1 $\alpha$ /CXCL12. The content of IP-10/CXCL10 in lacrimal fluid increased to maximal values of 38.24 $\pm$ 2.57 pg/mL in the patients with diabetic retinopathy and T2DM compared with 13.61 $\pm$ 1.74 pg/mL in patients with diabetes mellitus without diabetic retinopathy, MCP-1/CCL2 to 742.34 $\pm$ 0.89 pg/mL compared to 633.72 $\pm$ 0.64 pg/mL, respectively; SDF1 $\alpha$ /CXCL12, to 264.78 $\pm$ 7.82 pg/mL compared to 213.49 $\pm$ 6.08 pg/mL. In addition, the interrelations between studied chemokines in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus are more pronounced than in comparison group as confirmed by large number of correlations in the main group. The results obtained expand the knowledge on the effects of chemokines in lacrimal fluid upon development of diabetic retinopathy.

*Keywords:* chemokines, lacrimal fluid, diabetic rethinopathy, diabetes mellitus, elderly, correlations

## Введение

В связи с высокой распространенностью сахарного диабета 2-го типа и особенно у людей старшего возраста диабетическая ретинопатия становится ведущей проблемой общественного здравоохранения во все мире [10] и является частым его осложнением, возникающим у трети всех больных сахарным диабетом 2-го типа и основной причиной потери зрения [3]. В 2020 году примерно 596 миллионов человек во всем мире имели нарушение зрения вдаль и 510 миллионов – нарушение зрения вблизи. При этом одной из ведущих причин нарушения зрения вдаль и вблизи экспертами называется диабетическая ретинопатия. По оценке исследователей, в 2020 году 4,4 миллиона человек имели различные нарушения остроты зрения в результате диабетической ретинопатии [4] и прогнозируется к 2045 году увеличение пациентов с диабетической ретинопатией до 700 миллионов человек [2].

Триггером развития диабетической ретинопатии, как известно, выступает системная хроническая гипергликемия, вызванная сахарным диабетом 2-го типа, и сопровождающаяся клинически недиагностируемой активацией каскада метаболических и иммунных нарушений [13]. После многочисленных исследований в экспериментальных условиях и клинической практике, датирующихся последними годами прошлого тысячелетия, в настоящее время иммунологические процессы рассматриваются как одни из важнейших элементов, приводящих в действие различные патологические механизмы, ответственные за проявления, развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии [13]. Предыдущие исследования показали, что нарушение регуляции иммунных реакций, связанных с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической ретинопатией, может индуцировать повышенную экспрессию различных медиаторов, приводящих к развитию диабетической ретинопатии [7] и, прежде всего, цитокинов, среди которых недостаточно изученными остаются хемокины слезной жидкости, тогда как изменение содержания хемокинов в стекловидном теле у пациентов с различными фенотипами диабетической ретинопатии показано в ряде публикаций [6, 7, 14]. Хемокины, представляющие многофункциональные медиаторы, осуществляют рекрутирование лейкоцитов в очаги воспаления, способствуя воспалению, и усиливают иммунный ответ [7], способствуя формированию диабетической ретинопатии. Поэтому изучение уровней хемокинов в слезной жидкости, ответственных за патогенез диабетической ретинопатии, представляет в настоящее время актуальность.

**Цель исследования** – анализ содержания хемокинов в слезной жидкости пациентов, страдающих диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа.

## Материалы и методы

Изучение уровней хемокинов в слезной жидкости выполнено у 56 пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 60-74 лет, составивших основную группу. Контролем служили 48 пациентов аналогичного возраста, имеющих сахарный диабет 2-го типа без диабетической ретинопатии. Все исследования проводились в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова».

Пациентам обеих клинических групп выполнялось комплексное офтальмологическое обследование с применением оптической когерентной томографии, щелевой лампы, ангиографического исследования сосудов сетчатки. Выявление диабетической ретинопатии осуществлялось в соответствии с критериями клинических рекомендаций Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» [1].

Среди критериев исключения принимались: воспалительные заболевания сетчатки, хроническая или острая патология органа зрения, нарушения рефракции и низкая прозрачность оптических сред, не позволяющая объективно оценить состояние глазного дна и сосудистые изменения внутриорбитальных артерий и вен.

Получение образцов слезной жидкости осуществлялось в утренние часы посредством градуированной стерильной пипетки с помещением в специальные пробирки Eppendorf. Уровень хемокинов определяли на приборе MAGPIX (США) на платформе xMAP. Среди хемокинов в слезной жидкости у пациентов основной и контрольной группы определяли содержание MCP-1/CCL2, MIP-1 $\alpha$ /CCL3, MIP-1 $\beta$ /CCL4, IP-10/CXCL10, GRO $\alpha$ /CXCL1, RANTES/CCL5 и SDF1 $\alpha$ /CCL12.

От всех пациентов, включенных в исследование, получено письменное согласие на участие и использование полученных результатов в научных публикациях.

Исследование проводилось в соответствии с соблюдением принципов Хельсинкской декларации.

При статистической обработке принялась программа Statistica 10.0 с определением средних значений и стандартных отклонений (SD). Для оценки достоверности различий между группами пациентов использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. При выявлении

связей между хемокинами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

## Результаты

Содержание хемокинов в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа в сравнении с аналогичной возрастной группой пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии статистически значимо различается по большинству изученных показателей, но с различной направленностью сдвигов и выраженностью произошедших изменений в исследуемом биоматериале (табл. 1). Из анализированных нами семи хемокинов уровень трех хемокинов в слезной жидкости статистически значимо повысился среди пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа, уровень трех хемокинов в данной группе статистически значимо снизился, а уровень одного хемокина остался без достоверных изменений с некоторой тенденцией к снижению.

Снижение концентрации хемокинов в слезной жидкости пациентов, страдающих диабетической ретинопатией с сахарным диабетом 2-го типа, оказалась значительным по отношению к пациентам эквивалентного возраста с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии. Вместе с тем указанное снижение хемокинов было неравнозначным и в большей степени произошло уменьшение концентрации GRO $\alpha$ /CXCL1 в слезной жидкости пациентов с диа-

бетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа. Уровень хемокина RANTES/CCL5 в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа уменьшился статистически достоверно в 1,8 раза по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2-го типа, не имеющими диабетической ретинопатии, что значительно меньше, чем понижение концентрации GRO $\alpha$ /CXCL1, снижение которого с группой сравнения составило 2,43 раз ( $p < 0,001$ ). Такая же закономерность в снижении концентрации в слезной жидкости у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа свойственна хемокину MIP-1 $\alpha$ /CCL3, когда уровень последнего репрезентативно уменьшился в обсуждаемой клинической группе.

Однако изменения таких хемокинов, как MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 и SDF1 $\alpha$ /CCL12 статистически значимо повысились в слезной жидкости обследованных пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа. При этом максимальное увеличение среди вышеназванных, как и ранее рассмотренных хемокинов, присуще IP-10/CXCL10, уровень которого вырос в основной группе пациентов практически в 3 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с уровнем этого же хемокина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии. Концентрация же хемокинов MCP-1/CCL2 и SDF1 $\alpha$ /CCL12 увеличилась в слезной жидкости пациентов, страдающих диабетической ретинопатией с сахарным диабетом 2-го типа, в равной

**ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ХЕМОКИНОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (M $\pm$ SD, пг/мл)**

TABLE 1. LEVEL OF CHEMOKINES IN THE LACRIMAL FLUID OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS (M $\pm$ SD, pg/mL)

Исследуемый хемокин Interleukin name	Пациенты с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа Patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus	Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии Patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy	p
MCP-1/CCL2	742,34 $\pm$ 0,89	633,72 $\pm$ 0,64	> 0,01
MIP-1 $\alpha$ /CCL3	2,06 $\pm$ 0,71	3,79 $\pm$ 0,64	< 0,05
MIP-1 $\beta$ /CCL4	20,82 $\pm$ 1,89	23,17 $\pm$ 1,14	>0,05
IP-10/CXCL10	38,24 $\pm$ 2,57	13,61 $\pm$ 1,74	< 0,001
GRO $\alpha$ /CXCL1	7,53 $\pm$ 0,64	18,28 $\pm$ 0,79	< 0,001
RANTES/CCL5	0,92 $\pm$ 0,16	1,69 $\pm$ 0,18	< 0,001
SDF1 $\alpha$ /CCL12	264,78 $\pm$ 7,82	213,49 $\pm$ 6,08	< 0,005

степени. Только содержание MIP-1 $\beta$ /CCL4 осталось без изменений у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа.

Анализ корреляционных связей между рассмотренными выше хемокинами слезной жидкости в сравниваемых клинических группах выявил большую сопряженность у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа (рис. 1).

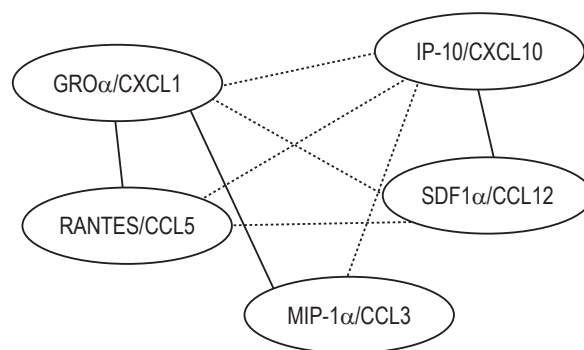
Так, у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа между исследованными хемокинами в слезной жидкости установлено 8 статистически значимых корреляционных связей. При этом преобладают обратные ассоциации между хемокинами, а именно обратные связи выявлены между GRO $\alpha$ /CXCL1 и IP-10/CXCL10, SDF1 $\alpha$ /CCL12. Следует также отметить, что GRO $\alpha$ /CXCL1 имеет 4 корреляционные связи — две указанные выше обратные связи и 2 прямые корреляционные связи с RANTES/CCL5 и MIP-1 $\alpha$ /CCL3. Такое же количество связей характерно для IP-10/CXCL10 с некоторой разницей направления связей, заключающейся в доминировании обратных соотношений. У пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа обнаружены также прямые ассоциации между GRO $\alpha$ /CXCL1 и RANTES/CCL5, GRO $\alpha$ /CXCL1 и MIP-1 $\alpha$ /CCL3, IP-10/CXCL10 и SDF1 $\alpha$ /CCL12.

Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии между изученными хемокинами выявлено всего 3 статистически значимые корреляционные связи (рис. 2).

Обратные достоверные корреляционные связи характерны для GRO $\alpha$ /CXCL1 и IP-10/CXCL10, RANTES/CCL5 и IP-10/CXCL10. Прямая корреляционная связь установлена между IP-10/CXCL10 и SDF1 $\alpha$ /CCL12.

## Обсуждение

Гипергликемия у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа увеличивает продукцию активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, в том числе хемокинов [8, 9]. Названные метаболические и иммунные нарушения возникают у пациентов с диабетической ретинопатией как на системном, так и локальном уровне. Локальная гипоксия сетчатки приводит к высвобождению различных провоспалительных цитокинов, включая TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN $\gamma$ , хемокинов — моноцитарного хемоаттрактного белка-1 (MCP-1). Повышение концентрации последнего установлено нами у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа в слезной жидкости. Известно, что MCP-1 привлекает и активирует

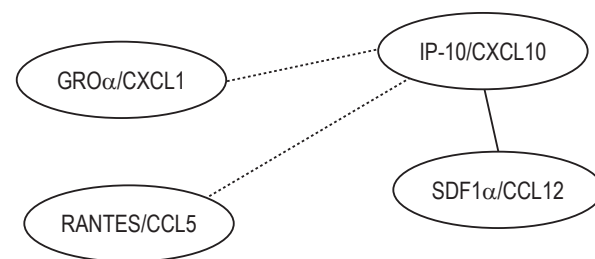


**Рисунок 1.** Статистически значимые корреляционные связи между уровнем хемокинов в слезной жидкости пациентов, страдающих диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа,  $p < 0,05$  для коэффициента корреляции

Примечание. — — — — прямая связь, ..... — обратная связь.

Figure 1. Statistically significant correlations between the level of chemokines in the lacrimal fluid of patients suffering from diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus,  $p < 0.05$  for the correlation coefficient

Note. — — — —, direct connection; ..... , inverse connection.



**Рисунок 2.** Статистически значимые корреляционные связи между уровнем хемокинов в слезной жидкости пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии,  $p < 0,05$  для коэффициента корреляции.

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Statistically significant correlations between the level of chemokines in the lacrimal fluid of patients suffering from type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy,  $p < 0.05$  for the correlation coefficient

Note. As for Figure 1.

моноциты и макрофаги, стимулирует фиброз и ангиогенез [8]. MCP-1 представляет хемокин, продуцируемый несколькими клеточными структурами иммунной системы, а также эндотелиальными клетками [13], клетками Мюллера, клетками микроглии, астроцитами, нейронами сетчатки и пигментными эпителиальными клетками сетчатки у пациентов с сахарным диабетом [8]. Повышенный уровень MCP-1 наблюдается в тканях глаза у пациентов с непролиферативной и про-

лиферативной диабетической ретинопатией [12, 14] и его уровень в стекловидном теле данных пациентов выше, чем в сыворотке крови. Интравитреальное повышение уровня MCP-1 может быть связано с прогрессированием непролиферативной диабетической ретинопатии в пролиферативную диабетическую ретинопатию [11]. MCP-1 оказывает цитотоксичное действие на сетчатку глаза через окислительный стресс, вызываемый активированными макрофагами и микроглией. Кроме того, показано, что MCP-2 значительно повышен в слезной жидкости пациентов с сахарным диабетом без диабетической ретинопатии по сравнению с недиабетиками и как MCP-1 активно вовлечен в патогенез диабетической ретинопатии [13].

Патогенетическая роль других хемокинов и их содержание у пациентов с диабетической ретинопатией изучены в стекловидном теле. Уровень всех анализируемых хемокинов в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, за исключением CCL17, оказались повышенными по сравнению с пациентами без пролиферативной диабетической ретинопатии [6]. В частности, содержание MCP-1/CCL2 в стекловидном теле составляло, соответственно, 7619,5 пг/мл и 1537,0 пг/мл, MIP-1 $\beta$ /CCL4 – 23,22 пг/мл и 17,86 пг/мл с достоверным различием в обоих случаях по критерию Манна–Уитни в отличие от наших данных, когда концентрация MIP-1 $\beta$ /CCL4 в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа была недостоверно выше – 23,17 $\pm$ 1,14 пг/мл против 20,82 $\pm$ 1,89 пг/мл в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии.

Согласно результатам непараметрического критерия Манна–Уитни, все протестированные хемокины обнаружены в более высоких концентрациях в группе с пролиферативной диабетической ретинопатией, чем в группе без пролиферативной ретинопатии. Хотя CCL17 и CCL19 никогда ранее не исследовались при диабетической ретинопатии авторами [6] обнаружены низкие уровни CCL17 в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и отсутствие этого хемокина у пациентов без пролиферативной ретинопатии. Что касается CCL19, то статистическая разница установлена у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией со средним уровнем 219,67 пг/мл и 41,00 пг/мл в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Содержание хемокинов CXCL9 и CXCL10 в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией многократно превышено в сравнении с пациентами без пролиферативной ретинопатии, достигая соответствен-

но 1230,99 пг/мл, 1283,00 пг/мл и 200,44 пг/мл, 284,82 пг/мл [6].

В образцах стекловидного тела пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией уровни хемокинов CXCL16 и CX3CL1 были значительно выше, чем у пациентов без диабета с регматогенной отслойкой сетчатки, составляя 9306,3 пг/мл против 2156,3 пг/мл и 22,3 пг/мл против 4,7 пг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ) [7]. Акцентируется также, что уровни CXCL16 были в 458,8 и 417,3 раза выше, чем уровни CX3CL1 в контрольной группе без диабета и пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией соответственно. Кроме того, значимые корреляции обнаружены между уровнями в стекловидном теле CXCL16 и CX3CL1 ( $r = 0,745$ ;  $p < 0,001$ ). По мнению авторов, хемокины CXCL16 играют важную роль в развитии пролиферативной диабетической ретинопатии, так как индуцируют адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам микрососудов сетчатки и активируют молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) [7].

Сообщается об участии IP-10/CXCL10 в поддержании хронического лейкоцитарного воспаления и значительном повышении его уровня в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению с пациентами без диабетической ретинопатии и в контрольной группе [5]. Нами также диагностировано увеличение почти в 3 раза в слезной жидкости IP-10/CXCL10 среди пациентов, страдающих диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа. Однако уровень IP-10/CXCL10 в стекловидном теле также повышен и положительно коррелирует с повышенным содержанием VEGF. Сообщается также об увеличении уровня GRO $\alpha$ /CXCL1 в плазме крови и стекловидном теле пациентов с диабетической ретинопатией [5]. В слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа, как установлено в нашем исследовании, концентрация GRO $\alpha$ /CXCL1, напротив, снижена до 7,53 $\pm$ 0,64 пг/мл против 18,28 $\pm$ 0,79 пг/мл в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа. GRO $\alpha$ /CXCL1 также может влиять на развитие диабетической ретинопатии, так как представляет собой хемокин, привлекающий нейтрофилы и индуцирующий действие воспаления и ангиогенеза [7]. Мощным ангиогенным фактором, индуцирующим неоваскуляризацию сетчатки у пациентов с диабетом и диабетической ретинопатией, выступает хемокин RANTES/CCL5 [5], который был значительно выше у пациентов с диабетической ретинопатией в стекловидном теле и снижен в слезной жидкости обследованных нами пациен-

тов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа.

## Заключение

У пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа установлены неоднозначные изменения в содержании хемокинов в слезной жидкости. Уровни MIP-1 $\alpha$ /CCL3, GRO $\alpha$ /CXCL1 и RANTES/CCL5 статистически значимо снижены у пациентов вышеназванной группы по сравнению с пациентами с сахарным

диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии. Напротив, диагностировано увеличение в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа в сравнении с контрольной группой концентрации IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 и SDF1 $\alpha$ /CCL12, что свидетельствует об ассоциации данных хемокинов с диабетической ретинопатией. Ассоциация между хемокинами слезной жидкости более выражена среди пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2-го типа.

## Список литературы / References

1. Астахов Ю.С., Нероев В.В., Шестакова М.В., Зайцева О.В., Охотимская Т.Д., Рябина М.В., Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Липатов Д.В., Кононенко И.В. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». М.: Ассоциация врачей-офтальмологов, 2020. 70 с. [Astakhov Yu.S., Neroev V.V., Shestakova M.V., Zaitseva O.V., Okhotsimskaya T.D., Ryabina M.V., Shadrachev F.E., Grigorieva N.N., Lipatov D.V., Kononenko I.V. Clinical recommendations "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema"]. Moscow: 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 biomeditsinskih issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2021, Vol. 7, no. 3, pp. 451-460. (In Russ.)]
3. Altmann C., Schmidt M.H. The Role of Microglia in Diabetic Retinopathy: Inflammation, Microvasculature Defects and Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 110. doi 10.3390/ijms19010110.
4. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P., Bourne R.R., Congdon N., Jones I., Tong B.A., Arunga S., Bachani D., Bascaran C., Bastawrous A., Blanchett K., Braihwaite 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.
5. Chen H., Zhang X., Liao N., Wen F. Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol.*, 2017, Vol. 17, no. 1, 176. doi: 10.1186/s12886-017-0572-6.
6. Dai Y., Wu Z., Wang F., Zhang Z., Yu M. Identification of chemokines and growth factors in proliferative diabetic retinopathy vitreous. *Biomed Res. Int.*, 2014, no. 2014, 486386. doi: 10.1155/2014/486386.
7. El-Asrar A.M., Nawaz M.I., Ahmad A., Zutter A.D., Siddiquei M.M., Blanter M., Allegaert E., Gikandi P.W., Hertogh G.D., Damme J.V., Opdenakker G., Struyf S. Evaluation of proteoforms of the transmembrane chemokines CXCL16 and CX3CL1, their receptors, and their processing metalloproteinases ADAM10 and ADAM17 in proliferative diabetic retinopathy. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 11, 601639. doi: 10.3389/fimmu.2020.601639.
8. Gui F., You Z., Fu S., Wu H., Zhang Y. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2020, no. 11, 591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591.
9. Kastelan S., Oreskovic I., Biscan F., Kastelan H., Antunica A.G. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2020, Vol. 30, no. 3, 030502. doi: 10.11613/BM.2020.030502.
10. Kinuthia U.M., Wolf A., Langmann A. Microglia and Inflammatory Responses in Diabetic Retinopathy. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 564077. doi: 10.3389/fimmu.2020.564077.
11. Rusnak S., Vrzalova J., Sobotova M., Hecova L., Ricarova R., Topolcan O. The Measurement of intraocular biomarkers in various stages of proliferative diabetic retinopathy using multiplex xMAP technology. *J. Ophthalmol.*, 2015, Vol. 2015, 424783. doi: 10.1155/2015/424783.
12. Roy S., Kern T.S., Song B., Stuebe C. Mechanistic insights into pathological changes in the diabetic retina: implications for targeting diabetic retinopathy. *Am. J. Pathol.*, 2017, Vol. 187, no. 1, pp. 9-19.

13. Sheemar A., Soni D., Takkar B., Basu S., Venkatesh P. Inflammatory mediators in diabetic retinopathy: Deriving clinicopathological correlations for potential targeted therapy. *Indian J. Ophthalmol.*, 2021, Vol. 69, no. 11, pp. 3035-3049.

14. Vujosevic S., Simo R. Local and systemic inflammatory biomarkers of diabetic retinopathy: an integrative approach. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2017, Vol. 58, no. 6, pp. BIO65-BIO75.

---

**Авторы:**

**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

**Лев И.В.** — к.м.н., заведующая Офтальмологическим отделением Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

**Authors:**

**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

**Lev I.V.**, PhD (Medicine), Ophthalmologist, Head, First Ophthalmological Department, S. Fedorov MNTK Eye Microsurgery Center, Tambov Branch, Tambov, Russian Federation

---

Поступила 27.07.2022

Принята к печати 16.10.2022

Дата онлайн-публикации 18.11.2022

---

Received 27.07.2022

Accepted 16.10.2022

Date of publication online 18.11.2022

---