

АНАЛИЗ УРОВНЕЙ И КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ С ЛЕГКИМИ И УМЕРЕННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Агарков Н.М.^{1,2}, Лев И.В.³, Ярошевич Е.А.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

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

⁴ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия

Резюме. Иммунологические нарушения на системном уровне связаны с различными гериатрическими состояниями, в том числе с когнитивной дисфункцией, однако у пациентов с диабетической ретинопатией изменения интерлейкинового профиля крови изучены без учета степени тяжести когнитивных нарушений. Целью настоящего исследования являлся анализ уровней и корреляционных связей интерлейкинов в плазме крови у больных с диабетической ретинопатией с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, среди 54 пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией с легкими когнитивными нарушениями и 62 больных диабетической ретинопатией с умеренными когнитивными расстройствами, проходивших стационарное обследование и лечение в 2021-2022 гг. в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» методом иммуноферментного анализа с использованием набора «Протеиновый контур» изучено содержание в плазме крови IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18. Выявление диабетической ретинопатии осуществлялось на основе комплексного офтальмологического обследования и с учетом клинических рекомендаций Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». Когнитивные функции оценивались по валидной шкале Mini-Mental State Examination. Показано, что у больных диабетической ретинопатией с умеренными когнитивными нарушениями статистически значимо повышен уровень всех изученных провоспалительных интерлейкинов, чем у больных диабетической ретинопатией с легкими когнитивными нарушениями. В большей степени увеличилось содержание в плазме крови IL-6 до 24,4 \pm 2,1 пг/мл в сравнении с 5,1 \pm 0,8 пг/мл ($p < 0,001$) при легких когнитивных расстройствах. Развитие умеренных когнитивных нарушений у пациентов с диа-

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

Образец цитирования:

Н.М. Агарков, И.В. Лев, Е.А. Ярошевич «Анализ уровней и корреляционных связей интерлейкинов крови у больных диабетической ретинопатией с легкими и умеренными когнитивными нарушениями» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 6. С. 1171-1178. doi: 10.15789/1563-0625-EOB-2531

© Агарков Н.М. и соавт., 2022

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.M. Agarkov, I.V. Lev, E.A. Yaroshevich "Evaluation of blood interleukin levels and their correlations in the patients with diabetic retinopathy with mild and moderate cognitive impairment", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 6, pp. 1171-1178. doi: 10.15789/1563-0625-EOB-2531

© Agarkov N.M. et al., 2022

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

DOI: 10.15789/1563-0625-EOB-2531

бетической ретинопатией сопровождалось также статистически значимым подъемом на системном уровне IL-8 до $36,7 \pm 3,5$ пг/мл против $10,5 \pm 2,3$ пг/мл при легких когнитивных нарушениях, IL-17 до $21,9 \pm 1,8$ пг/мл против $8,5 \pm 1,1$ пг/мл соответственно. Концентрация противовоспалительных интерлейкинов в плазме крови пациентов с диабетической ретинопатией с умеренной когнитивной дисфункцией достоверно уменьшилась – IL-4 до $2,1 \pm 0,3$ пг/мл против $3,4 \pm 0,5$ пг/мл при легкой степени ухудшения ментальности, IL-10 до $8,7 \pm 0,5$ пг/мл против $15,4 \pm 1,3$ пг/мл соответственно. Между уровнем системных интерлейкинов и умеренными когнитивными расстройствами больных диабетической ретинопатией выявлена большая сопряженность связей. С провоспалительными интерлейкинами и умеренными когнитивными нарушениями установлены обратные средние корреляции с IL-1 β ($r = -0,336$; $p = 0,021$), с IL-6 ($r = -0,584$; $p = 0,019$), с IL-8 ($r = -0,469$; $p = 0,006$), с IL-17 ($r = -0,348$; $p = 0,018$). Содержание IL-4 и IL-10 в плазме крови больных диабетической ретинопатией коррелирует с умеренными когнитивными нарушениями при достоверной величине $r = +0,407$ ($p = 0,016$) и $r = +0,359$ ($p = 0,008$) соответственно. При легких когнитивных нарушениях корреляции связи установлены с меньшим числом интерлейкинов, а именно с IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-10 и представлены слабой связью, за исключением IL-6 (умеренная связь). Формирование умеренных когнитивных нарушений среди больных диабетической ретинопатией обусловлено повышением IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и снижением IL-10.

Ключевые слова: интерлейкины крови, диабетическая ретинопатия, когнитивные нарушения, корреляционные связи, офтальмологические осложнения сахарного диабета, пожилой возраст

EVALUATION OF BLOOD INTERLEUKIN LEVELS AND THEIR CORRELATIONS IN THE PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY WITH MILD AND MODERATE COGNITIVE IMPAIRMENT

Agarkov N.M.^{a, b}, Lev I.V.^c, Yaroshevich E.A.^d

^a South-West State University, Kursk, Russian Federation

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

^c S. Fedorov Center of Eye Microsurgery, Tambov Branch, Tambov, Russian Federation

^d N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Abstract. Systemic immunological disorders are associated with various geriatric conditions, including cognitive dysfunction. However, in patients with diabetic retinopathy, the changes of blood interleukin profile were studied without considering the severity of cognitive impairment. The aim of this study was to analyze blood plasma levels and intercorrelations of interleukins in the patients with diabetic retinopathy accompanied by mild and moderate cognitive impairment. Fifty-four elderly patients with diabetic retinopathy and mild cognitive impairment, and 62 patients with diabetic retinopathy and moderate cognitive disorders underwent inpatient examination and treatment at the Tambov branch of the S. Fedorov Center of Eye Microsurgery over 2021-2022. The interleukins contents in blood plasma were studied by enzyme immunoassay using the Protein Contour kit, including IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18. The diagnostics of diabetic retinopathy was based on comprehensive ophthalmological examination, according to the Clinical recommendations of the Society of the Russian Association of Ophthalmologists «Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema». Cognitive functions were assessed according to a valid Mini- Mental-State-Examination scale. It has been shown that the patients with diabetic retinopathy and moderate cognitive impairment have a significantly increased level of all the studied proinflammatory interleukins, as compared to similar cohort with diabetic retinopathy accompanied by a mild cognitive impairment. In mild cognitive disorders, the content of IL-6 in blood plasma was higher (24.4 ± 2.1 pg/mL versus 5.1 ± 0.8 pg/mL, $p < 0.001$). Development of moderate cognitive impairment in the patients with diabetic retinopathy was also accompanied by a statistically significant increase of plasma IL-8 to 36.7 ± 3.5 pg/mL versus 10.5 ± 2.3 pg/mL with mild cognitive impairment; IL-17, to 21.9 ± 1.8 pg/mL versus 8.5 ± 1.1 pg/mL,

respectively. Concentrations of anti-inflammatory interleukins in blood plasma of the patients with diabetic retinopathy and moderate cognitive dysfunction were significantly decreased, i.e., IL-4 to 2.1 ± 0.3 pg/mL versus 3.4 ± 0.5 pg/mL in cases of mild mental deterioration; IL-10, to 8.7 ± 0.5 pg/mL versus 15.4 ± 1.3 pg/mL, respectively. A sufficient correlation was shown between the levels of systemic interleukins and moderate cognitive disorders in the patients with diabetic retinopathy. For the proinflammatory interleukins in cases of moderate cognitive impairment, an inverse correlations with IL-1 β ($r = -0.336$; $p = 0.021$), IL-6 ($r = -0.584$; $p = 0.019$), IL-8 ($r = -0.469$; $p = 0.006$), and with IL-17 ($r = -0.348$; $p = 0.018$) were shown. The content of IL-4 and IL-10 in blood plasma of the patients with diabetic retinopathy correlated with moderate cognitive impairment at a significant level of $r = +0.407$ ($p = 0.016$) and $r = +0.359$ ($p = 0.008$), respectively. In mild cognitive impairment, the correlations with fewer numbers of interleukins were revealed, i.e., IL-1 β , IL-6, IL-8 and IL-10, and exhibit weaker connections, except of IL-6 (a moderate connection level). Development of moderate cognitive impairment among the patients with diabetic retinopathy may be caused by increase in IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, and a decrease in IL-10.

Keywords: blood interleukins, diabetic retinopathy, cognitive impairment, correlations, ophthalmological complications of diabetes mellitus, old age

Введение

Диабетическая ретинопатия представляет опасное для зрения осложнение и часто сочетается с развитием когнитивных нарушений [2, 5]. Однако связь между диабетической ретинопатией и когнитивными нарушениями неясна из-за неоднозначных результатов исследований и отсутствия долгосрочных данных [5]. Систематический обзор публикаций, сообщающих о взаимосвязи диабетической ретинопатии с когнитивной дисфункцией, показал высокий уровень связи между диабетической ретинопатией и когнитивными нарушениями, согласно которым отмечается почти трехкратное увеличение риска когнитивных нарушений среди больных диабетической ретинопатией по сравнению с пациентами без нее [4]. У мужчин с диабетической ретинопатией обнаружена ассоциация когнитивных нарушений с тяжестью вышеназванного офтальмологического заболевания. Сообщается также, что диабетическая ретинопатия более тесно связана с нарушениями когнитивных функций вербального обучения и текущей памятью.

Одним из общих механизмов и факторов риска формирования диабетической ретинопатии и когнитивной дисфункции называются иммунологические изменения на системном уровне, связанные с дисбалансом интерлейкинов [8, 12]. Микрососудистые и ишемические повреждения, обусловленные при диабетической ретинопатии гипергликемией и аномальными метаболическими путями, вызывают повышения концентрации различных воспалительных интерлейкинов, обнаруженных в избыточном количестве в слезе, стекловидном теле и сыворотке крови больных с тяжелой формой диабетической ретинопатии [8]. Однако изменение содержания интерлейкинов в крови анализируется, как правило, раздель-

но у пациентов с диабетической ретинопатией без когнитивной оценки или у пациентов с когнитивными нарушениями с различной соматической патологией. Одновременное изучение содержания интерлейкинов в крови у больных диабетической ретинопатией с когнитивной дисфункцией практически не осуществляется. Отсутствуют также исследования по сравнительной оценке системного интерлейкинового профиля у больных диабетической ретинопатией с различной степенью тяжести когнитивных нарушений. Поэтому **целью настоящего исследования** являлся анализ уровней и корреляционных связей интерлейкинов в плазме крови у больных с диабетической ретинопатией с легкими и умеренными когнитивными нарушениями.

Материалы и методы

В 2021-2022 гг. на базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» изучены изменения интерлейкинового статуса у 54 пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией с легкими когнитивными нарушениями и у 62 больных пожилого возраста диабетической ретинопатией с умеренными когнитивными расстройствами. Диагностика диабетической ретинопатии осуществлялась по результатам комплексного офтальмологического обследования и с учетом клинических рекомендаций Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» [1]. Оценка когнитивных функций выполнена посредством валидированной шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE). Классификация когнитивных нарушений в соответствии с вышеназванной шкалой

проведена по величине баллов, набравших каждым пациентом с диабетической ретинопатией: 28,0–30,0 баллов – легкие когнитивные нарушения, 24,0–27,9 баллов – умеренные когнитивные нарушения.

Для изучения интерлейкинов в плазме крови забор последней осуществлялся в утренние часы, а затем иммуноферментным анализом с использованием набора «Протеиновый контур» изучалось содержание интерлейкинов в указанных ранее клинических группах: IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17 и IL-18.

Исследование осуществлялось с соблюдением общепринятых этических норм и принципов Хельсинкской декларации.

При статистическом анализе проводился расчет средних арифметических величин и их ошибок. Для выявления корреляционных связей применялись программа Statistica 10.0 и ее модуль «Корреляционный анализ» с расчетом коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты

Сравнивая содержание интерлейкинов крови у пожилых пациентов с диабетической ретино-

патией с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, необходимо отметить существенность различий, достигающую во всех случаях статистически значимых различий в рассматриваемых группах (табл. 1). Обращает, прежде всего, внимание многократное увеличение уровня провоспалительного интерлейкина крови – IL-6 среди больных диабетической ретинопатией с умеренными когнитивными нарушениями по сравнению с когортой пациентов такого же возраста, страдающих диабетической ретинопатией и легкими когнитивными нарушениями.

У пациентов пожилого возраста, страдающих диабетической ретинопатией и умеренными когнитивными нарушениями, диагностировано также выраженное статистически значимое повышение в плазме крови IL-8 по отношению к пациентам с диабетической ретинопатией и легкими нарушениями когнитивных функций. Обсуждаемые группы больных диабетической ретинопатией достоверно отличаются и по содержанию в плазме крови IL-1 β и IL-17, уровень которых выше в 2,1 раза и в 2,6 раза соответственно при наличии у обследованных умеренной ментальной дисфункции, чем при легкой степени.

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ С ЛЕГКИМИ И УМЕРЕННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ (M \pm m, пг/мл)

TABLE 1. BLOOD INTERLEUKIN LEVELS IN DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS WITH MILD TO MODERATE COGNITIVE IMPAIRMENT (M \pm m, pg/mL)

Интерлейкины Interleukins	Пациенты с диабетической ретинопатией с легкими когнитивными нарушениями Patients with diabetic retinopathy with mild cognitive impairment	Пациенты с диабетической ретинопатией с умеренными когнитивными нарушениями Patients with diabetic retinopathy with moderate cognitive impairment	p
IL-1 α	13,8 \pm 0,4	21,4 \pm 1,1	< 0,001
IL-1 β	32,6 \pm 1,8	68,2 \pm 2,4	< 0,001
IL-4	3,4 \pm 0,5	2,1 \pm 0,3	< 0,05
IL-5	3,0 \pm 0,3	4,6 \pm 0,4	< 0,05
IL-6	5,1 \pm 0,8	24,4 \pm 2,1	< 0,001
IL-7	5,3 \pm 0,2	7,2 \pm 0,4	< 0,01
IL-8	10,5 \pm 2,3	36,7 \pm 3,5	< 0,001
IL-9	8,2 \pm 0,6	11,6 \pm 0,8	< 0,01
IL-10	15,4 \pm 1,3	8,7 \pm 0,5	< 0,001
IL-12	6,2 \pm 0,6	10,6 \pm 0,9	< 0,01
IL-17	8,5 \pm 1,1	21,9 \pm 1,8	< 0,001
IL-18	58,3 \pm 2,2	67,7 \pm 2,6	< 0,05

Среди отличий системного интерлейкинового статуса пациентов 60-74 лет с диабетической ретинопатией и умеренной когнитивной дисфункцией следует назвать более высокий уровень IL-12, IL-1 β , IL-5 ($p < 0,001$). В меньшей степени, но статистически значимо, среди пациентов пожилого возраста, страдающих диабетической ретинопатией и умеренными когнитивными нарушениями, оказалась повышенной концентрация IL-7, IL-9 и IL-18, тогда как у больных диабетической ретинопатией и легкой степенью ментальной дисфункции их содержание было достоверно ниже.

Уровень противовоспалительных интерлейкинов крови, напротив, среди больных диабетической ретинопатией с умеренными когнитивными нарушениями статистически значимо снижен в отличие от больных с аналогичной офтальмологической патологией, но с легкими нарушениями когнитивной функции. Так, уровень IL-4 в плазме крови у пациентов 60-74 лет, страдающих диабетической ретинопатией и умеренными нарушениями ментальности, снижен в 1,6 раза. Содержание другого изученного противовоспалительного IL-10 в плазме крови больных диабетической ретинопатией с умеренными когнитивными нарушениями по сравнению с паци-

ентами с диабетической ретинопатией с легкой когнитивной дисфункцией уменьшилось в 1,8 раза. Различие между сравниваемыми группами обследованных в обоих случаях репрезентативно.

Выполненный корреляционный анализ связей между уровнем интерлейкинов в плазме крови с различной степенью когнитивных нарушений у пациентов 60-74 лет с диабетической ретинопатией выявил сопряженность большего количества системных интерлейкинов с умеренными когнитивными расстройствами (табл. 2). Среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при диабетической ретинопатии установлено 7 статистически значимых корреляционных связей, тогда как у сравниваемой группы больных диабетической с легкими нарушениями ментальной функции – 4 статистически значимые корреляционные связи. При этом среди больных диабетической ретинопатией с умеренной когнитивной дисфункцией практически со всеми достоверно коррелируемыми провоспалительными интерлейкинами крови установлены обратные средние связи. Указанные корреляционные связи характерны для IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 с умеренными нарушениями когнитивной функции только с провоспалительными IL-12 обнаружена обратная слабая достоверная корр-

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ С УМЕРЕННЫМИ И ЛЕГКИМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

TABLE 2. CORRELATIONS OF BLOOD INTERLEUKINS IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY WITH MODERATE AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Интерлейкины Interleukins	Пациенты с диабетической ретинопатией с легкими когнитивными нарушениями Patients with diabetic retinopathy with mild cognitive impairment		Пациенты с диабетической ретинопатией с умеренными когнитивными нарушениями Patients with diabetic retinopathy with moderate cognitive impairment	
	r	p	r	p
IL-1 α	-0,089	0,862	-0,125	0,428
IL-1 β	-0,0274	0,014	-0,336	0,021
IL-4	+0,185	0,213	+0,407	0,016
IL-5	-0,142	0,208	-0,138	0,389
IL-6	-0,361	0,023	-0,584	0,019
IL-7	-0,024	0,369	-0,089	0,548
IL-8	-0,285	0,014	-0,469	0,006
IL-9	-0,096	0,497	-0,148	0,294
IL-10	+0,278	0,013	+0,359	0,008
IL-12	-0,105	0,762	-0,264	0,022
IL-17	-0,164	0,094	-0,348	0,018
IL-18	-0,104	0,475	-0,069	0,672

ляция ($p = 0,022$). Между уровнем двух противовоспалительных системных интерлейкинов (IL-4 и IL-10) и умеренными когнитивными нарушениями у больных диабетической ретинопатией выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи.

В группе пациентов с диабетической ретинопатией с легкими когнитивными нарушениями с анализируемыми интерлейкинами крови отмечалась достоверная обратная средняя корреляция только с IL-6. Слабые статистически значимые обратные связи у больных с диабетической ретинопатией с легкой когнитивной дисфункцией присущи IL-1 β и IL-8. Между исследованными противовоспалительными интерлейкинами крови только с уровнем IL-10 наблюдалась достоверная прямая слабая корреляционная связь. С остальными интерлейкинами корреляционные связи практически отсутствовали и не достигли достоверной значимости.

Обсуждение

Изучение взаимосвязей между выраженностью иммунологических изменений и когнитивными нарушениями у пациентов с диабетической ретинопатией представляет одну из актуальных проблем современной иммунологии [5, 6]. Несколько исследований анализировали связь диабетической ретинопатии с когнитивными нарушениями, показав противоречивые результаты [3]. Так, в недавнем метаанализе [3], включившем в себя 15 исследований из базы данных MEDLINE, отношение шансов ассоциации диабетической ретинопатии с когнитивными нарушениями составило 2,24 при 95% доверительном интервале 1,89-2,66. Однако в исследовании [9], выполненном на большой группе пациентов с диабетической ретинопатией, не обнаружено связи между диабетической ретинопатией и ухудшением когнитивных функций. Кроме того, между начальной стадией диабетической ретинопатии и когнитивной дисфункцией связи не установлено, как и не получено должного объяснения механизмов, лежащих в основе ассоциации диабетической ретинопатии со снижением ментальности [3]. Одним из механизмов развития когнитивных нарушений среди больных диабетической ретинопатией считается гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов в условиях гипергликемии, негативно влияющих на сосуды сетчатки и головного мозга, имеющих общее происхождение и дренаж, что в конечном итоге может вызывать когнитивные нарушения [7, 12].

Показано участие системных IL-6, IL-10, TNF α , IL-12 и IL-17A в развитии когнитивной дисфункции при диабетической ретинопатии [8, 12]. В частности, среди 186 пациентов с легкими когнитивными изменениями установлено статистически значимое увеличение IL-6, IL-10 и снижение TNF α по сравнению с группой без когнитивных нарушений [12]. Более высокие уровни IL-6 в крови были связаны с ухудшением памяти и внимания. Аналогично, более высокие уровни IL-10 в крови связаны с высокой вероятностью развития легких когнитивных нарушений.

Полученные нами результаты соответствуют этим данным о выраженном повышении в плазме крови IL-6 у больных диабетической ретинопатией и прежде всего с умеренными, чем с легкими когнитивными нарушениями. Кроме того, нами установлена обратная средняя корреляционная связь между концентрацией IL-6 на системном уровне как с умеренными ($r = -0,584$), так и с легкими когнитивными нарушениями, что отличает настоящее исследование от предыдущих, базирующихся на метаанализе [3], в которых не были количественно подтверждены направление и сила связи.

В других исследованиях у пациентов, страдающих диабетической ретинопатией без оценки когнитивного статуса, установлено статистически значимое увеличение в крови IL-6 до $52,31 \pm 11,3$ пг/мл при диабетической ретинопатии по сравнению с $23,9 \pm 7,7$ пг/мл у людей без сахарного диабета 2-го типа и диабетической ретинопатии и IL-17A до $47,4 \pm 9,1$ пг/мл по сравнению с $28,8 \pm 7,7$ пг/мл соответственно [8]. Однако наблюдалось достоверное снижение концентрации IL-8 и IL-12. Изменение содержания IL-1 β , IL-2 и IL-4 не имело статистически значимых различий. Корреляционный анализ выявил положительную связь между уровнями IL-6 и TNF α и тяжестью диабетической ретинопатии.

Среди пациентов с когнитивной дисфункцией в ранее проведенных исследованиях обнаружены только ассоциации между воспалительными интерлейкинами или специфическими демографическими показателями, со снижением памяти и глобального познания [10]. Аналогичным образом предыдущие исследования показали различия в ассоциации воспалительных интерлейкинов и когнитивных функций в зависимости от пола, депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний. Возможным объяснением отсутствия корреляции других интерлейкинов крови с когнитивным снижением может служить короткое время наблюдения за пациентами.

Однако выполненное нами сравнительное исследование изменений уровня и корреляционных связей системных интерлейкинов у больных диабетической ретинопатией с легкими и умеренными когнитивными нарушениями впервые показало более существенное повышение провоспалительных интерлейкинов и снижение противовоспалительных интерлейкинов при умеренных когнитивных нарушениях, более выраженную корреляцию и с большим количеством интерлейкинов крови, чем при легкой степени когнитивной дисфункции.

Заключение

На основании вышепредставленных результатов можно утверждать, что развитие умерен-

ных когнитивных нарушений среди пожилых больных диабетической ретинопатией сопровождается более существенными изменениями системного интерлейкинового профиля, чем у больных с таким же заболеванием и легкой когнитивной дисфункцией. Это свидетельствует о том, что более выраженное повышение провоспалительных интерлейкинов и снижение противовоспалительных интерлейкинов в плазме крови способствует формированию умеренных когнитивных нарушений. Последние достоверно коррелирует с большим числом системных интерлейкинов и находятся в обратной средней связи с IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и прямой средней связи с IL-4 и IL-10.

Список литературы / References

1. Астахов Ю.С., Нероев В.В., Шестакова М.В., Зайцева О.В., Охоцимская 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.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2020. 52 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 I.V. Clinical recommendations "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema"]. Moscow: All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists", 2020. 52 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, № 4. 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 way to objectify the age viability of patients with ophthalmopathology. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2021, Vol. 7, no. 4, pp. 451-460. (In Russ.)].
3. 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, 632911. doi: 10.3389/fnagi.2021.692911.
4. Crosby-Nwaobi R.R., Sivaprasad S., Amiel S., Forbes A. The relationship between diabetic retinopathy and cognitive impairment. *Diabetes Care*, 2013, Vol. 36, no. 10, pp. 3177-3186.
5. Gupta P., Gan A.T., Man R.E., Fenwick E.K., Sabanayagam C., Mitchell P., Cheung C.Y., Cheung N., Wong T.Y., Cheng C.Y., Lamoureux E.L. Association between diabetic retinopathy and incident cognitive impairment. *Br. J. Ophthalmol.*, 2019, Vol. 103, no. 11, pp. 1605-1609.
6. Lu X., Gong W., Wen Z., Hu L., Peng Z., Zha Y. Correlation between diabetic cognitive impairment and diabetic retinopathy in patients with T2DM by ¹H-MRS. *Front. Neurol.*, 2019, Vol. 10, 1068. doi: 10.3389/fneur.2019.01068.
7. Moss H.E. Retinal vascular changes are a marker for cerebral vascular diseases. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2015, Vol. 15, no. 7, 40. doi: 10.1007/s11910-015-0561-1.
8. Quevedo-Martinez J.U., Garfias Y., Jimenez J., Garcia O., Venegas D., Bautista V.M. Pro-inflammatory cytokine profile is present in the serum of Mexican patients with different stages of diabetic retinopathy secondary to type 2 diabetes. *BMJ Open Ophthalmol.*, 2021, Vol. 6, no. 1, e000717. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000717.
9. Rodill L.G., Exalto L.G., Gilsanz P., Biessels G.J., Quesenberry C.P., Whitmer R.A. Diabetic retinopathy and dementia in type 1 Diabetes. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2018, Vol. 32, no. 2, pp. 125-130.
10. Schram M.T., Euser S.M., Craen A.J., Witteman J.C., Frolich M., Hofman A., Jolles J., Breteler M.B., Westendorp R.G. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2007, Vol. 55, no. 5, pp. 708-716.

11. Urbančić M., Petrović D., Živin A.M., Koroseč P., Fležar M., Petrović M. Correlations between vitreous cytokine levels and inflammatory cells in fibrovascular membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mol. Sci.*, 2020, no. 26, pp. 472-482.
12. Wennberg A.M, Hagen C.E., Machulda M.M., Knopman D.S., Petersen R.C., Mielke M.M. The Cross-Sectional and Longitudinal Associations between IL-6, IL-10, and TNF α and cognitive outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2019, Vol. 74, no. 8, pp. 1289-1295.

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 I офтальмологическим отделением Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

Ярошевич Е.А. — ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия

Authors:

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

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

Yaroshevich E.A., Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Поступила 15.07.2022
Принята к печати 29.07.2022

Received 15.07.2022
Accepted 29.07.2022