

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКОГО, ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

О. В. Козорезова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского», аспирант кафедры глазных болезней; **Т. Г. Каменских** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского», заведующая кафедрой глазных болезней, доктор медицинских наук; **И. О. Колбенева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры глазных болезней, кандидат медицинских наук; **Н. Б. Захарова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая ЦНИЛ, профессор, доктор медицинских наук; **А. П. Козлецов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. Гагарина Ю. А.», доцент кафедры прикладных информационных технологий, кандидат технических наук; **Т. В. Степанова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского», младший научный сотрудник ЦНИЛ.

COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOCHEMICAL, IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF DIABETIC RETINOPATHY

O. V. Kozorezova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Eye Diseases, Postgraduate; **T. G. Kamenskikh** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Eye Diseases, Doctor of Medical Sciences; **I. O. Kolbeneva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Eye Disease, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **N. B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Central Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science; **A. P. Kozletsov** — Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Assistant Professor, Candidate of Technical Sciences; **T. V. Stepanova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Research Associate of Central Research Laboratory.

Дата поступления — 11.05.2017 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2017 г.

Козорезова О. В., Каменских Т. Г., Колбенева И. О., Захарова Н. Б., Козлецов А. П., Степанова Т. В. Сравнительный анализ биохимического, иммунологического статуса у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (2): 412–416.

Цель: сравнительный анализ биохимического, иммунологического статуса у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии. **Материал и методы.** В основную группу исследования вошли 137 больных с диабетической ретинопатией (ДР). Контрольная группа представлена 30 пациентами с миопией средней степени. **Результаты.** Выявлено повышение таких показателей, как гликозилированный гемоглобин, глюкоза, холестерин, ХС ЛПНП, IL-8, IL-6, ФНО- α , у пациентов с ДР по сравнению с нормальными значениями. При этом содержание IFN- γ в обеих группах значительно ниже нормального уровня. **Заключение.** Конечные продукты ПОЛ, активные формы кислорода генерируют новые антигены и провоцируют иммунный ответ, что выражается в виде повышения концентрации IL-6 (острая фаза иммунного воспаления), а затем ФНО- α и IL-8; именно эти цитокины активируют ангиогенные ростовые факторы TGF β 1 и VEGF. Повышение концентрации ангиогенных факторов запускает механизм неоваскулогенеза и пролиферации.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, липидный обмен, интерлейкины.

Kozorezova OV, Kamenskikh TG, Kolbeneva I. O., Zakharova NB, Kozletsov AP, Stepanova TV. Comparative analysis of biochemical, immunological status in patients with different stages of diabetic retinopathy. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (2): 412–416.

Objective: comparative analysis of biochemical, immunological status in patients with different stages of diabetic retinopathy. **Material and methods.** The study group included 137 patients with diabetic retinopathy. A control group consisted of 30 patients with myopia average. **Results.** The increase of indicators such as glycosylated hemoglobin, glucose, cholesterol, LDL cholesterol, IL-8, IL-6, TNF- α in patients with diabetic retinopathy compared to normal values. The content of IFN- γ in both groups significantly below the normal level. **Conclusion.** The final peroxidation products, reactive oxygen species generate new antigens and trigger an immune response that is expressed in the form of increased concentration of IL-6 (acute phase of immune inflammation), and then TNF- α and IL-8; these cytokines activate angiogenic growth factors TGF β 1 and VEGF. Increasing the concentration of angiogenic factors triggers neovascularization and proliferation.

Key words: diabetic retinopathy, lipid metabolism, interleukins.

Введение. Сахарный диабет (СД) признается одной из важнейших не только медицинских, но и социальных проблем. Слепота при СД встречается в 25 раз чаще, чем в общей популяции. В настоящее время, по сведениям ВОЗ, в мире насчитывается более 150 млн больных СД. Эксперты прогнозируют, что в 2018 г. их количество превысит 235 млн человек. Диабетическая ретинопатия является сосудистым осложнением и основной причиной слепоты и инвалидизации по зрению у больных СД, среди них велика доля работоспособного населения [1, 2]. На основании исследований отечественных и зарубежных диабетологов сформировалось представление о значительности роли нарушений обмена липидов в патогенезе диабетических осложнений. Особенностью липидного спектра при СД II типа является развитие «липидной триады», что включает увеличе-

ние концентрации триглицеридов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и преобладание в крови мелких плотных частиц — липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Гипертриглицеридемия способствует увеличению липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [3].

Гипергликемия активирует симпатическую нервную систему и опосредованное катехоламинами образование свободных радикалов, повышение уровня ненасыщенных жирных кислот, а также снижает уровень глутатиона. Малоновый диальдегид (МДА) — токсичный вторичный продукт окисления, по концентрации которого судят об интенсивности перекисного окисления в биологических жидкостях.

Связывание и модификация активных форм кислорода (АФК), предупреждение образования и разрушения липоперекисей осуществляются антиоксидантной системой (АОС), которая может функционировать как внутри клетки, так и вне ее. К клеточным антиоксидантам относят восстановленный глутатион, каталазу, аскорбиновую кислоту, токофе-

ролы и каротиноиды. Ключевым внутриклеточным антиоксидантом является глутатион, который представляет собой трипептид, состоящий из остатков глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. Защита ферментов и белков, в частности липопротеинов плазмы крови, осуществляется внеклеточной АОС, в основном супероксиддисмутазой (СОД), величина активности которой зависит от уровня кислорода в тканях, где он выступает активирующим ее фактором. Хорошо изученными компонентами неферментативной АОС являются низкомолекулярные, жирорастворимые природные антиоксиданты, к которым относятся альфа-токоферол (витамин Е), бета-каротин (провитамин А) и убихинон Q [4].

Последние несколько лет характеризуются повышенным интересом ученых к роли и значению цитокинов в патогенезе диабетической ретинопатии.

Определение концентрации цитокинов в крови и других жидкостях тела имеет прогностическое значение. Для оценки тяжести заболевания и прогнозирования его течения целесообразно определять концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов в динамике развития болезни [5].

Интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) — провоспалительные цитокины, они повышают сосудистую проницаемость, регулируют пролиферацию и дифференцировку различных типов клеток (лимфоцитов, фибробластов, эпителиальных клеток). При диабетической ретинопатии IL-1β в больших количествах определялся у 80% больных в стекловидном теле и передней камере глаза [5]. Эффекты IL-1 находятся в большой взаимосвязи с фактором некроза опухоли (ФНО-α). Доказано, что ФНО-α способен индуцировать синтез IL-1 [6]. Оба цитокина индуцируют активацию и адгезию нейтрофилов, а также способствуют экспрессии их на эндотелии рецепторов для нейтрофилов. Кроме того, IL-8 повышает сосудистую проницаемость и участвует в неоваскулогенезе. ФНО-α стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток (ангиогенез), гемопоэтических клеток, Т- и В-лимфоцитов. ФНО-α, являясь мощным ингибитором роста эндотелиальных клеток *in vitro*, обладает ангиогенными свойствами *in vivo*; усиливает поступление нейтрофилов из костного мозга в кровь; обладает противоопухолевой и противовирусной активностью *in vivo* и *in vitro*. ФНО-α участвует и в сопутствующих воспалению процессах деструкции и репарации, являясь одним из медиаторов деструкции тканей при хроническом воспалении [7, 8].

Интерферон гамма (IFN-γ) проявляет также противовирусную и антипролиферативную (противоопухолевую) активность. Интерлейкин-6 (IL-6) способен ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (IL-1β и ФНО-α), может оказывать гормоноподобное действие на печень, поддерживая гомеостаз глюкозы. IL-6 повышает содержание триглицеридов и глюкозы в крови и стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Интерлейкин-4 (IL-4) подавляет освобождение цитокинов воспаления (ФНО-α, IL-1β, IL-6) и простагландинов из активированных моноцитов, продукцию цитокинов Th1-лимфоцитами (IL-2, IFN-γ и др.) [7]. Перечисленные цитокины участвуют в формировании иммунобиологических реакций и могут играть значительную роль в патогенезе витреоретинальных поражений различной этиологии. Они обнаруживаются во влаге передней камеры больных с посттравматической ПВР, а также в образцах стекловидного тела пациентов

с тяжелой диабетической пролиферативной ретинопатией и ПВР с отслойкой сетчатки. Предполагается, что эти вещества реализуют свой вазопротрофирующий эффект через усиление функции ростовых факторов, в первую очередь TGF- и VEGF [9]. Следует отметить, что цитокины оказывают преимущественно местное действие, редко поступая в общий кровоток. Лишь при большой антигенной нагрузке и выраженной патологии некоторые из них, например IL-1β, IL-8, ФНО-α, могут появляться в крови [10].

Местные нарушения цитокинового статуса наблюдаются задолго до появления клинических признаков офтальмопатологии. Сочетанное, в крови и слезной жидкости, повышение уровней цитокинов, участвующих в запуске и регуляции иммунного ответа на инфекционные антигены и аутоантигены (IL-1β, ФНО-α, IFN-α, IL-8 и др.), сопровождается манифестацией диабетической ретинопатии; стойкая гиперпродукция провоспалительных медиаторов способствует прогрессированию заболевания. Особенностью ранних стадий пролиферативной витреоретинопатии (ПВР В-С2) является усиленная системная секреция цитокинов, участвующих в запуске (IL-1β, IL-2, IL-8, ФНО-α) и регуляции (IL-4, IL-6, IL-10) иммунного воспаления. При прогрессировании процесса содержание их в крови, как правило, уменьшается [10].

Установлено, что взаимодействие конечных продуктов перекисного окисления (в том числе малонового диальдегида) со своими рецепторами также активирует рецепторы для интерлейкинов, ФНО-α и ростовых факторов, а конечные продукты ПОЛ становятся одним из основных факторов, запускающих иммунное воспаление (в конечном итоге неоваскуляризацию и пролиферацию) при диабетической ретинопатии [10]. Однако характер взаимосвязи данных процессов на начальных стадиях заболевания и на этапе формирования пролиферативной стадии практически не установлен.

Цель: сравнительный анализ биохимического, иммунологического статуса у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 167 пациентов. В основную группу вошли 137 больных (137 глаз) в возрасте от 22 до 67 лет, из них 77 (56%) женщин, 60 (44%) мужчин с диабетической ретинопатией (пролиферативной и препролиферативной). Длительность заболевания СД у больных составила от 2 до 22 лет. Контрольная группа представлена 30 пациентами с миопией средней степени в возрасте от 20 до 64 лет. С пролиферативной диабетической ретинопатией оказалось 67 пациентов (49%) в возрасте от 22 лет до 66 лет (средний возраст составил 47 лет), средний срок давности диабета 10,8 года. С препролиферативной диабетической ретинопатией — 70 пациентов (51%) в возрасте от 23 до 72 лет (средний возраст 53 года), средний срок давности диабета 6 лет.

Всем пациентам проводили биохимический и иммунологический анализы сыворотки крови, при этом определялись следующие показатели: гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}), глюкоза, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), окисленные липопротеины низкой плотности (окисл ЛПНП), калий (К), малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), витамин Е, окисленный и восстановленный глутатион (ГТ), С-реактивный белок, интерлейкины: IL-1β, IL-6, IL-8, IL-4, интерферон (IFN-γ), фактор некроза

опухоли (ФНО-α). Исследование осуществлялось с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) и реактивов фирм «Вектор Бест» (Новосибирск) и Bender Medsystems (Австрия).

Всем пациентам проведены следующие клинические исследования: визометрия, офтальмобиомикроскопия, суточная тонометрия по Маклакову; исследование периферического поля зрения; ультразвуковое исследование (аппарат Voluson 730 Pro); электрофизиологическое исследование — ритмическая ЭРГ, корковые зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) с отведением потенциала от затылочной области на вспышку (аппарат Нейро-ЭРГ, Россия).

Статистическая обработка результатов базировалась на использовании пакета программ Statistica 7.0. Осуществлялась проверка на нормальность распределения: распределение нормальное. Применены следующие процедуры статистического анализа данных: рассчитаны дескриптивные статистики; для проверки достоверности различий использован U-критерий Манна — Уитни; для анализа взаимосвязи переменных рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, на основе которых составлена корреляционная матрица.

Результаты. При статистическом анализе не выявлено достоверных различий в амплитуде b-волны ганцфельд-электроретинограммы (ганцфельд-ЭРГ) у пациентов контрольной группы (амплитуда $141 \pm 37,76$ мкВ) и препролиферативной стадии диабетической ретинопатии (амплитуда $132 \pm 28,17$ мкВ). В пролиферативной стадии отмечается достоверное снижение амплитуды b-волны ганцфельд-ЭРГ ($53,63 \pm 3,16$ мкВ), что отражает значительное нарушение функции наружных слоев сетчатки в этой стадии диабетической ретинопатии.

Выявлены значимые различия амплитуды ритмической ЭРГ у больных контрольной группы (амплитуда $36,11 \pm 12,02$ мкВ) и больных с препролиферативной стадией ДР (амплитуда $23,80 \pm 7,46$ мкВ), а также между контрольной группой и больными с пролиферативной стадией ДР (амплитуда $15,64 \pm 8,95$ мкВ). Амплитуда ритмической ЭРГ была значительно снижена в препролиферативной стадии по сравнению с нормой, но достоверно не отличалась от таковой при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии. Таким образом, нарушения функции колбочкового аппарата макулярной области сетчатки, при регистрации ритмической ЭРГ, выявляются уже на стадии препролиферативной диабетической ретинопатии, именно на этой стадии отмечается увеличение показателя толщины сетчатки.

Достоверных различий показателей ЗВП на различных стадиях диабетической ретинопатии выявлено не было (табл. 1). Отмечается тенденция к снижению амплитуды P_{100} и увеличение пиковой латентности P_{100} при прогрессировании диабетической ретинопатии, однако эти показатели остаются в границах нормы.

Проведя биохимический и иммунологический анализ сыворотки крови пациентов с препролифера-

тивной и пролиферативной диабетической ретинопатией, получили следующие данные, представленные в табл. 2.

При сравнительном анализе полученных результатов выявлено значительное повышение таких показателей, как гликозилированный гемоглобин, глюкоза, холестерин, у пациентов с пролиферативной ДР, и умеренное повышение данных показателей у пациентов с препролиферативной ДР по сравнению с нормальными значениями. Гликозилированный гемоглобин у пациентов с пролиферативной ДР превышал нормальные значения на 146% (в 1,5 раза), с препролиферативной ДР на 88%. Глюкоза у пациентов с пролиферативной ДР превышала нормальные значения на 88%, с препролиферативной ДР на 56%. Холестерин у пациентов с пролиферативной ДР превышал нормальные значения на 39%, с препролиферативной ДР на 31%. Выявлено умеренное повышение уровня ЛПНП в обеих группах пациентов по сравнению с нормой (30 и 27% соответственно).

Содержание IL-8, IL-6 в крови в обеих группах также значительно превышало нормальные показатели: IL-8 у пациентов с пролиферативной ДР превышала нормальные значения на в 2,2 раза, с препролиферативной ДР в 1,5 раза; IL-6 у пациентов с пролиферативной ДР был выше нормальных значений на 27%, с препролиферативной ДР на 56%. Уровень ФНО-α значительно (на 70%) у пациентов с пролиферативной ДР и умеренно (на 37%) у пациентов с препролиферативной ДР превышал нормальный. При этом содержание IFN-γ в обеих группах значительно ниже нормального уровня: на 86% у пациентов с пролиферативной ДР и на 75% у пациентов с препролиферативной ДР.

На основании полученных результатов проведен также корреляционный анализ по методу Спирмена. Выявлены следующие корреляционные связи у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией: прямая между показателями глюкозы и ИЛ-6; гликозилированным гемоглобином и СОД; холестерином и ЛПВП; ИЛ-1β и ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-4; окисленным ГТ и восстановленным ГТ. Обратная корреляционная связь установлена между следующими показателями: витамином Е и ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО-α; а также между ИЛ-1β и ИЛ-8, ИЛ-8 и ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-4, ИЛ-4 и остротой зрения обоих глаз. Выявлена и обратная корреляционная связь между значениями ЭФИ (палочковая и колбочковая ЭРГ) и уровнями глюкозы, триглицеридов, ЛПОНП, окисленных ЛПНП, СОД, С-реактивным белком, ИЛ-1β, ИЛ-8 и ИЛ-4.

У пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией установлены следующие корреляционные связи: прямая между величинами показателей триглицеридов и МДА, ЛПОНП и МДА, ИЛ-6 и ЭФИ-данными, возрастом пациента и витамином Е. Обратная корреляционная связь выявлена между содержанием холестерина и ИЛ-4; холестерина и срока давности СД; ЛПВП и СОД; ЛПНП и ИЛ-4; калием и ИЛ-4; МДА и показателями ЭФИ; СОД и ИЛ-4; витамином Е и остротой зрения.

Таблица 1

Показатели зрительных вызванных потенциалов

Параметры ЗВП	Контрольная группа	Препролиферативная ДР	Прролиферативная ДР
Амплитуда P_{100} , мкВ	15,8±4,4	14,7±3,6	13,9±3,8
Латентность P_{100} , мкВ	97,2±10,2	108,0±19,9	109,0±21,1

Таблица 2

Биохимические и иммунологические показатели сыворотки крови у больных диабетической ретинопатией

Биохимические и иммунологические показатели	Препролиферативная ДР (n=70)	Прролиферативная ДР (n=67)	Контрольная группа (n=30)
НВА, мМоль/л	5,84±1,65	7,61±1,3	2,8±0,3
Глюкоза, мМоль/л	9,20±2,6	11,07±2,4	5,0±0,9
Холестерин, мМоль/л	7,87±1,85	8,36±2,6	4,7±1,25
ТГ, мМоль/л	1,20±0,6	1,39±0,66	1,6±0,65
ЛПВП, мМоль/л	1,59±0,52	1,53±0,49	1,5±0,79
ЛПНП, мМоль/л	5,73±1,68	5,85±0,93	3,1±0,4
ЛПОНП, мМоль/л	0,55±0,14	0,63±0,05	0,67±0,07
К, мМоль/л	4,06±0,33	4,31±1,6	4,3±0,8
Окисл ЛПНП мМоль/л	247,51±24,9	320,94±131,6	139±16,0
МДА, мМоль/л	2,72±0,46	2,90±0,83	3,5±0,3
СОД, мМоль/л	13,31±2,9	14,49±1,3	202±18,0
Витамин Е, мМоль/л	1,86±0,03	0,62±0,03	0,7±0,05
Окисл ГТ, мМоль/л	0,29±0,06	0,26±0,04	0,12±0,05
Восст ГТ, мМоль/л	0,95±0,06	1,02±0,08	2,71±0,09
С-реакт. белок, мМоль/л	3,35±0,7	4,74±0,7	4,5±0,5
IL-1β пг/л	5,96±0,35	9,66±0,4	15,0±1,5
IL-8, пг/л	19,75±2,6	24,9±0,7	7,9±0,4
IL-6, пг/л	55,06±2,3	44,77±2,1	35,2±1,4
IL-4, пг/л	13,34±2,75	11,01±1,6	18,7±1,2
IFN-γ, ед/л	54,23±8,9	29,96±7,45	210±3,4
ФНО-α, пг/л	53,07±8,2	65,59±9,3	38,7±1,2

Обсуждение. Развитие диабетической ретинопатии при СД I типа и СД II типа сопровождается более выраженным нарушением в обмене жирных кислот с повышением плазменного уровня МДА и снижением активности СОД по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля. В нашем исследовании у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией по сравнению с группой пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией наблюдается более выраженное нарушение в липидном спектре крови и обмене жирных кислот, увеличение уровня первичных продуктов ПОЛ, снижение содержания СОД, витамина Е, повышение уровня МДА и в результате этого снижение утилизации глюкозы клетками.

У пациентов с диабетической ретинопатией (в значительно большей степени у пациентов с пролиферативной стадией заболевания) снижается активность СОД, истощается внутриклеточный и плазменный глутатион. Степень изменения активности фермента зависит от степени тяжести заболевания. Падение активности глутатиона, СОД при СД свидетельствует о снижении уровня антиоксидантной защиты в организме. Повышение активности этих антиоксидантов является компенсацией в ответ на повышение свободно-радикального окисления (СРО) при СД.

При СД происходит процесс гликозилирования белков — способность глюкозы взаимодействовать с аминокислотами с образованием веществ, образу-

ющих в химических реакциях необратимые соединения (конечные продукты гликозилирования — КПГ). КПГ (супероксидные и гидроксильные радикалы) в плазме способствуют формированию окисленных ЛПНП, которые с легкостью проходят в субэндотелий и участвуют в атерогенезе. Взаимодействие КПГ со своими рецепторами также активирует рецепторы для интерлейкинов, ФНО-α и ростовых факторов (белки под действием АФК генерируют новые антигены и провоцируют иммунный ответ). В нашем исследовании выявлено значительное повышение уровня IL-4, IL-1β, ФНО-α, С-реактивного белка у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией в сравнении с группой пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией, а также значительное повышение уровня IFN-γ и умеренное повышение уровня IL-6 в группе пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией в сравнении с группой пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Значения IL-8 в обеих исследуемых группах практически равнозначно значительно повышены по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, на этапах формирования препролиферативной и пролиферативной стадий ДР происходит поэтапное изменение активности ПОЛ и цитокинового статуса, по-видимому, клеток крови. Можно считать, что при длительной повышенной концентрации глюкозы в организме начинают образовываться гликозилированные (гликированные)

белки: гликированный гемоглобин, фруктозамин или гликированный альбумин, гликозилированные липопротеины. С повышением концентрации глюкозы увеличивается концентрация холестерина, а именно ЛПНП, что запускает механизмы ожирения и атеросклероза и одновременно развивается активация процессов ПОЛ. На ранних этапах она сопровождается компенсаторным увеличением концентрации антиоксидантов (в нашем случае увеличение концентрации витамина Е у пациентов с препролиферативной ДР). Однако также уже на стадии препролиферативной РП конечные продукты ПОЛ и активные формы кислорода, повреждая тканевые структуры, способствуют появлению новых антигенов и запускают воспалительный процесс, в который вовлекаются иммунокомпетентные клетки, ключевая роль среди которых принадлежит клеткам крови моноцитам / макрофагам, продуцирующим медиаторы межклеточного взаимодействия — цитокины. Это выражается в виде повышения концентрации IL-6 (острая фаза иммунного воспаления), а затем ФНО- α и IL-6 (что также выявлено в нашем исследовании). Следовательно, формируется провоспалительный цитокиновый сдвиг, сопровождающийся нарушением процессов ангиогенеза и явлениями неконтролируемой неоваскуляризации. Образование новых сосудов вследствие их повышенной проницаемости становится одной из причин транссудативных выпотов и геморрагий, приводя к дегенеративным изменениям фоторецепторов и ганглиозных клеток сетчатки. При прогрессировании РП может возникать прорастание новообразованных сосудов в стекловидное тело, что часто становится причиной развития отслойки сетчатки и необратимого нарушения зрительных функций, вплоть до слепоты.

Заключение. Выявленные в проведенном исследовании изменения показателей оксидативного стресса и сопровождающий их провоспалительный цитокиновый сдвиг в крови у больных СД позволяют выделить группу риска по развитию пролиферативной ДР. В последующем такие показатели, как СОД, витамин Е и др., вместе с провоспалительными цитокинами IL-1 β , IL-6 и IL-8 могут стать новыми мишенями лекарственной терапии заболевания, что делает перспективным дальнейшее изучение данного направления исследований, которое позволит расширить возможности использования антиоксидантов и мембраностабилизирующих препаратов с целью защиты клеток организма от токсического воздействия продуктов липопероксидации и самих активных форм кислорода.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Т.Г. Каменских, Н.Б. Захарова, О.В. Козорезова; получение данных — О.В. Козорезова,

А.П. Козлецов, Н.Б. Захарова, Т.В. Степанова, И.О. Колбенева; анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи — О.В. Козорезова, Т.Г. Каменских, Н.Б. Захарова; утверждение рукописи для публикации — Т.Г. Каменских.

References (Литература)

1. Dedov II, Shestakova MV. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 5th ed. Moscow, 2011; 115 p. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й вып. М., 2011; 115 с.).
2. Duh Elia J, ed. Diabetic Retinopathy. S. L.: Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC, 2008; 500 p.
3. Shadrichev FE, Rakhmanov VV, Grigorieva NN, Shklyarov EB. Why fenofibrate can reduce the risk of progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. Ophthalmological statements 2010; 3 (2): 53–60. Russian (Шадричев Ф.Е., Рахманов В.В., Григорьева Н.Н., Шкляров Е.Б. Почему фенофибрат может снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Офтальмологические ведомости 2010; 3 (2): 53–60).
4. Pavlyuchenko KP, Mogilevsky SYu, Chuiko AL. Effect of vitamin B6 on the processes of peroxidation and glycolysis in patients with diabetic retinopathy. Ophthalmological Journal 2012; 447: 52–57. Russian (Павлюченко К.П., Могилевский С.Ю., Чуйко А.Л. Влияние витамина В6 на процессы пероксидации и гликолизирования у больных диабетической ретинопатией. Офтальмологический журнал 2012; 447: 52–57).
5. Ryabicheva TG, Calvert NA, Timofeeva NV, Rukavishnikov MYu. Determination of cytokines by enzyme immunoassay. Cytokines and inflammation 2004; 3 (4): 54–55. Russian (Рябичева Т.Г., Варакин Н.А., Тимофеева Н.В., Рукавишников М.Ю. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа. Цитокины и воспаление 2004; 3 (4): 54–55).
6. Krivosheina OI, Zapuskalov IV, Horoshih Yul. Mononuclear cells and cytokines as inducers of proliferative vitreoretinopathy. In: Modern technologies of treatment of vitreoretinal pathology — 2008. М., 2008; p. 101–104. Russian (Кривошеина О.И., Запускалов И.В., Хороших Ю.И. Мононуклеары и цитокины как индукторы пролиферативной витреоретинопатии. В кн.: Современные технологии лечения витреоретинопатии — 2008: сб. науч. ст. М., 2008; с. 101–104).
7. Thomson AW, Lotze MT, eds. The Cytokine: Handbook. Vol. 2. 4th edition. London: Academic Press, 2003; 709 p.
8. Gabriele E. Lang. Diabetic Retinopathy. (Developments in Ophthalmology, ISSN 0250–3751. Vol. 39). Basel (Switzerland), 2007; 169 p.
9. Kononkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF. Association of gene variants of the growth factor vascular endothelial (VEGF) and cytokine genes (IL-1B, IL4, IL-6, IL-10, TNFA) with diabetes type 2 diabetes in women. Diabetes 2009; (2): 33–37. Russian (Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL4, IL-6, IL-10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин. Сахарный диабет 2009; (2): 33–37).
10. Kuzmin AG, Lipatov DV, Smirnova OM, Shestakova MV. Anti-VEGF drugs to treat diabetic retinopathy. Diabetes 2009; (2): 33–37. Russian (Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Анти-VEGF-препараты для лечения диабетической ретинопатии. Сахарный диабет 2009; (2): 33–37).