РОЛЬ ЦИТОКИНОВ, ФАКТОРОВ РОСТА И МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Петрачков Д.В.*, Зенкин Н.С., Суббот А.М., Чижонкова Е.А., Ханова А.Н., Алтемирова Х.Х., Панова А.Д.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_4_S1_19

Резюме: Обзор посвящён роли цитокинов, факторов роста и мультимодальной визуализации в патогенезе и прогнозировании пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР). ПДР рассматривается не только как микроангиопатия, но и как хроническое нейровоспалительное фиброваскулярное заболевание, а стекловидное тело как резервуар локально продуцируемых медиаторов. Систематизированы данные об ангиогенных факторах (VEGF-A, PlGF, HGF), антиангиогенном PEDF и sFlt-1, провоспалительных цитокинах (IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1), профибротических факторах (CTGF, TGF-β2, PDGF-BB, bFGF) и новых медиаторах (IL-15, IL-16, G-CSF, MIP-1α/β). Отмечены VEGF-независимые механизмы (IL-6 транс-сигналинг, IL-8), вклад системных факторов и гликемического контроля. Показаны возможности iOCT, OKT, OKT-A и микропериметрии, влияние витрэктомии на цитокиновый профиль и прогностическое значение IL-6/sIL-6R. Обоснована необходимость проспективной оценки сочетания цитокинового профиля и данных визуализации для прогноза исходов.

Заключение: ПДР – полиэтиологичный фиброваскулярный процесс, опосредованный сетью ангиогенных, провоспалительных и профибротических цитокинов, локально продуцируемых и накапливающихся в стекловидном теле. Мультиплексный анализ и OKT/OKT-A позволяют выявлять молекулярные и структурные биомаркеры, однако большинство исследований одномоментны и не оценивают долгосрочную прогностическую значимость. Неясно, какие комбинации исходного цитокинового профиля и интраоперационных структурных данных предсказывают специфические послеоперационные осложнения.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, цитокины, стекловидное тело, оптическая когерентная томография, витрэктомия.

THE ROLE OF CYTOKINES, GROWTH FACTORS, AND MULTIMODAL IMAGING IN THE PATHOGENESIS OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Petrachkov D.V.*, Zenkin N.S., Subbot A.M., Chizhonkova E.A., Khanova A.N., Altemirova Kh.Kh., Panova A.D.
M.M. Krasnov Research Institute of Eye Disease, Moscow

Abstract: This review examines the role of cytokines, growth factors, and multimodal imaging in the pathogenesis and prognosis of proliferative diabetic retinopathy (PDR). PDR is characterized not merely as a microangiopathy, but as a chronic neuroinflammatory, fibrovascular disease, with the vitreous body serving as a reservoir for locally produced mediators. The review systematizes data on angiogenic factors (VEGF-A, PlGF, HGF), anti-angiogenic factors (PEDF, sFlt-1), pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1), pro-fibrotic factors (CTGF, TGF-β2, PDGF-BB, bFGF), and emerging mediators (IL-15, IL-16, G-CSF, MIP-1α/β). It highlights VEGF-independent mechanisms–such as IL-6 and IL-8 trans-signaling–as well as the contributions of systemic factors and glycemic control. The capabilities of intraoperative OCT (iOCT), OCT, OCT-angiography (OCT-A), and microperimetry are discussed, alongside the impact of vitrectomy on the cytokine profile and the prognostic significance of the IL-6/sIL-6R complex. The necessity for prospective evaluation of changes in the cytokine profile and imaging data to predict clinical outcomes is underscored.

Conclusion: PDR is a polyetiological, fibrovascular process mediated by a network of angiogenic, pro-inflammatory, and pro-fibrotic cytokines that are produced locally and concentrated within the vitreous body. Multiplex analysis and OCT/OCT-A can identify molecular and structural biomarkers; however, most studies are cross-sectional and do not establish long-term prognostic value. It remains unclear how the baseline cytokine profile and intraoperative structural data might predict specific postoperative outcomes.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, cytokines, vitreous body, optical coherence tomography, vitrectomy.

Введение

Диабетическая ретинопатия (ДР) остается ведущей причиной предотвратимой слепоты среди взрослого населения трудоспособного возраста [1]. По данным Международной федерации диабета (IDF), число пациентов с сахарным диабетом (СД) достигло 537 миллионов, и прогнозируется рост до 700 миллионов к 2045 году. Встречаемость ДР зафиксирована у 77,3% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и у 25,1% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [47]. Среди пациентов с установленной ДР распространенность пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) составляет 17% [48]. ПДР характеризуется ретинальной ишемией, запускающей каскад неоваскуляризации, что приводит к гемофтальму, тракционной отслойке сетчатки и неоваскулярной глаукоме [2; 3]. Современная парадигма рассматривает ПДР не только как микроангиопатию, но и как хроническое нейровоспалительное заболевание [4; 5]. В этом контексте стекловидное тело (СТ) служит не только средой для роста новообразованных сосудов, но и «буферной зоной», накапливающей провоспалительные и проангиогенные молекулы [6]. Изучение «витреальной экосистемы» [7] открывает перспективы для поиска биомаркеров прогноза и мишеней для таргетной терапии.

Цитокиновый и метаболический профиль стекловидного тела при ПДР

1. Ангиогенные факторы: от VEGF к новым мишеням

Роль VEGF-A как ключевого драйвера неоваскуляризации не вызывает сомнений [8; 9]. Мета-анализ Mason и соавт. (2022), обобщивший 341 исследование, подтвердил значительное повышение VEGF-A и ряда других цитокинов в СТ при ПДР [10].

Однако данные Gong и соавт. (2022) демонстрируют, что спектр проангиогенных факторов значительно шире: в СТ пациентов с ПДР повышены уровни PDGF-AA, GDNF, PlGF и HGF [9]. PlGF, член семейства VEGF, играет роль в патологической неоваскуляризации, и его уровень в СТ при ПДР демонстрирует сильную корреляцию с

* e-mail: aliviral@mail.ru

активностью заболевания [11; 12]. Более того, исследования показали тесную корреляцию PlGF с другими медиаторами, такими как ангиопоэтин-подобный протеин 4 (ANGPTL-4) и IL-8, указывая на VEGF-независимые пути регуляции ангиогенеза [13].

Особый интерес представляет фактор роста гепатоцитов (HGF). Его концентрация в СТ при ПДР в десятки раз превышает сывороточный уровень, что свидетельствует о локальной интраокулярной продукции [14]. Высокий уровень HGF ассоциирован с активностью ПДР, но не всегда коррелирует с уровнем VEGF, что предполагает его независимую роль в фибропролиферативном ответе [14; 15].

Важнейшим аспектом является баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов. Пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF), мощный ингибитор ангиогенеза, в большинстве исследований демонстрирует снижение концентрации в СТ при ПДР, что создает "проангиогенный перекос" [10, 16]. В то же время, некоторые работы указывают на его повышение, что может отражать неэффективный компенсаторный механизм [17]. Этот дисбаланс был подтвержден и на уровне водянистой влаги, где у пациентов с ПДР выявлен повышенный уровень VEGF-A при отсутствии адекватного подъема PEDF [18].

В работе Wu и соавт. (2020), помимо VEGF-A и PlGF, была изучена роль VEGF-рецептора 1 (Flt-1). Было обнаружено, что у пациентов с ПДР уровни VEGF-A и PlGF в СТ повышены, в то время как уровень растворимого Flt-1, который в норме связывает и нейтрализует свободный VEGF и PlGF, снижен. Этот дополнительный дисбаланс на уровне рецепторов еще больше усиливает проангиогенный сигнал [18].

2. Провоспалительные цитокины и хемокиновое звено

Хроническое воспаление признано неотъемлемым компонентом патогенеза ПДР [4]. Мультиплексный анализ 45 цитокинов в работе Нероева и соавт. (2020) показал, что в СТ пациентов с осложненной ПДР значимо повышены IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, HGF, LIF и VEGF-A по сравнению с сывороткой крови [14], что свидетельствует о локальной интраокулярной продукции этих медиаторов.

IL-6 – плейотропный цитокин, уровень которого в СТ значительно повышен при ПДР [19, 20]. Его роль не ограничивается поддержанием воспаления. Совместное исследование Liu и соавт. (2025) и экспериментальная работа Jung и соавт. (2026) раскрывают новые грани его патогенности. Liu и соавт. (2025) показали сложную U-образную зависимость между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и концентрацией IL-6 в водянистой влаге [21]. Это подчеркивает, что как плохой, так и чрезмерно интенсивный гликемический контроль могут усиливать локальное воспаление. В свою очередь, Jung и соавт. (2026) продемонстрировали, что IL-6 транс-сигналинг (IL-6 + растворимый рецептор sIL-6R) в СТ пациентов с ПДР значительно повышен и является независимым от VEGF промотором ангиогенеза, миграции эндотелиальных клеток и, что критически важно, нарушения их барьерной функции [22]. Это открытие патогенетически обосновывает возможную резистентность к анти-VEGF терапии и персистенцию макулярного отека.

MCP-1 (CCL2) играет центральную роль в рекрутировании моноцитов и макрофагов в очаг ишемии [14]. Его уровень в СТ при ПДР является одним из самых высоких среди всех цитокинов и тесно коррелирует с VEGF-A, IL-6 и IL-8 [13, 23]. Важным открытием является связь MCP-1 с активацией инфламмасомы NLRP3, которая запускает продукцию IL-1β и IL-18, замыкая порочный круг воспаления [24]. Исследование Loporchio и соавт. (2021) выявило корреляцию MCP-1 с другими факторами, такими как SAA и CRP, что указывает на системный характер воспалительной реакции [25].

IL-8 (CXCL8) – мощный хемокин и ангиогенный фактор. Мета-анализ Mason и соавт. (2022) подтвердил его значительное повышение в СТ при ПДР [10]. Его ангиогенная активность может реализовываться независимо от VEGF [26]. Функционально IL-8 тесно связан с активацией матриксных металлопротеиназ (MMP), особенно MMP-9, что способствует деградации базальных мембран, облегчая миграцию эндотелиальных клеток и формирование новообразованных сосудов [13; 27].

3. Фиброгенные и профибротические факторы

Переход от неоваскуляризации к фиброзу – критический момент в патогенезе ПДР, ведущий к формированию витреоретинальных тракций. Ключевое звено этого перехода – «ангиофиброзный переключатель» между VEGF и фактором роста соединительной ткани (CTGF) [28]. CTGF, уровень которого значительно повышен в СТ при ПДР, индуцирует синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, способствуя фиброзу [29].

TGF-β, особенно изоформа TGF-β2, является мощным профибротическим цитокином. Его концентрация в СТ при ПДР в 2–3 раза выше, чем в контроле [30]. TGF-β2 стимулирует дифференцировку гиалоцитов и клеток Мюллера в миофибробласты, что является основой для формирования фиброваскулярных мембран [7]. PDGF-BB и bFGF дополняют этот каскад, стимулируя пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [9].

Более того, в исследовании Batsos и соавт. (2022) показано, что концентрация липокаина-2 (LCN2), белка, участвующего в воспалении и фиброзе, была значительно выше в СТ пациентов с ДМО по сравнению с ПДР. Это предполагает, что LCN2 может играть более важную роль в патогенезе макулярного отека, чем непосредственно в ангиогенезе [31].

4. Новые медиаторы и мультимаркерный подход

Современные исследования выявляют роль новых цитокинов, таких как IL-15, IL-16 [25], G-CSF, MIP-1α

и MIP-1β [32], концентрация которых в СТ при ПДР значительно выше. Эти молекулы в основном связаны с активацией и хемотаксисом лейкоцитов, что усиливает лейкостаз и повреждение эндотелия капилляров.

Принципиально важным является понимание, что цитокины действуют не изолированно, а в составе сложной регуляторной сети [33]. Мультиплексный анализ, позволяющий одновременно оценить панель из 27–48 цитокинов в малом объеме биоматериала, стал предпочтительным методом [14, 25, 34]. Комбинированные биомаркеры, включающие несколько цитокинов и хемокинов, могут значительно повысить точность диагностики и прогноза по сравнению с оценкой одного показателя [33].

Влияние системных факторов и гликемического контроля

Исследование Sato и соавт. (2023) с помощью многофакторного анализа показало, что вклад системных факторов (АД, ИМТ, функция почек) в вариабельность цитокинового профиля СТ составляет лишь около 10%, в то время как доля локальных интраокулярных факторов превышает 42% [34]. Это подчеркивает, что патологический процесс при ПДР в значительной степени автономен и в первую очередь требует локального лечения.

Однако системный гликемический контроль остается важным модифицируемым фактором. Клиническое исследование Ke и соавт. (2022) показало, что у пациентов с ранним дебютом СД 2 типа уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, MCP-1, G-CSF) в СТ значительно выше, а функциональные исходы витрэктомии хуже, чем у пациентов с поздним дебютом [32].

Работа Liu и соавт. (2025), выявившая U-образные и J-образные кривые зависимости между уровнем HbA1c и концентрацией IL-6, IL-8, VEGF и MCP-1 в водянистой влаге [21], выводит нас на новый уровень понимания. Эти данные не только подтверждают связь гипергликемии с воспалением, но и указывают на существование «метаболического оптимума», выход за пределы которого (как в сторону гипер-, так и гипогликемии) чреват усилением локального воспаления в глазу.

Роль мультимодальной визуализации в оценке ПДР и прогнозировании исходов

Хотя гуморальные биомаркеры отражают биохимические процессы, мультимодальная визуализация позволяет объективно оценивать их структурные и функциональные последствия in vivo.

1. Интраоперационная ОКТ (iОСТ)

iОСТ предоставляет хирургу беспрецедентную возможность визуализировать анатомические изменения в ходе вмешательства, когда стандартная визуализация невозможна из-за помутнения оптических сред [35]. С помощью iОСТ можно точно определить плоскость эпиретинальных мембран, выявить остаточные тракции и оценить состояние макулы после удаления мембран [36]. Это напрямую влияет на качество и объем хирургии, обеспечивая более полное устранение тракционного компонента [37].

2. Послеоперационная ОКТ и ОКТ-ангиография (ОКТ-А)

В послеоперационном периоде структурная ОКТ и ОКТ-А становятся ключевыми инструментами для объективного мониторинга и прогнозирования исходов.

Гиперрефлективные очаги (HRF) на структурной ОКТ рассматриваются как in vivo биомаркер активации микроглии и локального воспаления [38]. Их количество коррелирует с тяжестью ДР и может служить предиктором ответа на терапию. В работе Vujosevic и соавт. (2020) уменьшение количества гиперрефлективных включений во внутренних слоях сетчатки и во всей толще сетчатки, а также показатели центральной толщины сетчатки и протяженности зоны дезорганизации внутренних слоев сетчатки были ассоциированы с лучшим функциональным ответом на терапию дексаметазоном по сравнению с анти-VEGF препаратами [39].

ОКТ-ангиография (ОКТ-А) позволяет неинвазивно и количественно оценить микрососудистое русло сетчатки. Ключевые биомаркеры ишемии – это увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны (FAZ) и снижение плотности капилляров в глубоком сплетении (DCP). Исследования Lee и соавт. (2016) и Hsieh и соавт. (2019) показали, что выраженность этих изменений на ОКТ-А до лечения коррелирует с худшим анатомическим и функциональным ответом на анти-VEGF терапию [40; 41]. Риск персистенции ДМО и необратимого снижения зрения у таких пациентов значительно выше.

Важно отметить, что ОКТ-А позволяет визуализировать макулярную ишемию даже на тех стадиях ДР, которые по данным фундус-фотографии классифицируются как легкая непролиферативная ДР [42]. Это подчеркивает, что ОКТ-А биомаркеры могут служить более чувствительными индикаторами риска прогрессирования, чем стандартная клиническая классификация.

3. Микропериметрия

Микропериметрия дополняет структурные данные функциональной оценкой, позволяя картировать зоны снижения светочувствительности сетчатки, соответствующие анатомическим повреждениям [43]. Корреляция между структурными потерями на ОКТ-А и функциональными скотомами на микропериметрии позволяет точно определить вклад ишемии и отека в нарушение зрительных функций [44].

Витрэктомия при ПДР: современные аспекты и нерешенные проблемы прогнозирования исходов

Микроинвазивная витрэктомия является основным методом лечения осложнений ПДР, таких как нерассасывающийся гемофтальм и тракционная отслойка сетчатки. Особенно важным фактором является понимание влияния самой витрэктомии на цитокиновый профиль.

Исследование Юсеф и соавт. (2025), выполненное на базе НИИ глазных болезней им. Краснова, показало, что уже через 1 месяц после витрэктомии в витреальной полости наблюдается достоверное снижение концентрации широкого спектра провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-1α, IL-4, IL-12 (p40), IL-16, IL-18, IP-10, MIG, HGF, bFGF и др.) [6]. Этот факт подтверждает гипотезу о том, что СТ при ПДР служит резервуаром-накопителем для биомаркеров воспаления и ангиогенеза, и его удаление само по себе является мощным противовоспалительным вмешательством.

Однако, несмотря на технический успех операции, риск послеоперационных осложнений остается значительным. К ним относятся: рецидивирующий гемофтальм [45], персистирующий или рецидивирующий диабетический макулярный отек [20], реактивация фиброваскулярной пролиферации и тракционная отслойка сетчатки, рубеоз радужки и неоваскулярная глаукома [46].

Работа Петрачкова и соавт. (2025), проведенная также в НИИГБ им. Краснова, продемонстрировала, что интраоперационное применение ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаб) статистически значимо улучшает функциональные результаты (МКОЗ) и снижает центральную толщину сетчатки в раннем послеоперационном периоде [46]. В отдаленном периоде (6 мес.) эффект на толщину сетчатки нивелируется, что связано с элиминацией препарата. Более того, комбинация витрэктомии с интраоперационной эндолазеркоагуляцией в объеме 900 коагулятов [6] не позволила достичь статистически значимого снижения VEGF в послеоперационном периоде, что указывает на сохраняющийся ишемический стимул даже после удаления основных очагов пролиферации.

В этом контексте особенно актуальным становится исследование Jung и соавт. (2026), показавшее, что IL-6 транс-сигналинг способен не только независимо от VEGF стимулировать ангиогенез, но и нарушать целостность эндотелиального барьера [22]. Эти данные предоставляют патогенетическую основу для объяснения тех случаев, когда на фоне эффективной блокады VEGF (как хирургической, так и фармакологической) сохраняется или прогрессирует макулярный отек и рецидивируют кровоизлияния. Исходный уровень IL-6 и sIL-6R в СТ может служить предиктором таких неблагоприятных исходов.

Заключение

Совокупность представленных данных демонстрирует, что ПДР – это полиэтиологичный фиброваскулярный процесс, опосредованный сложной сетью ангиогенных, провоспалительных и профибротических цитокинов, локально продуцируемых в тканях глаза и накапливающихся в СТ. Современные методы мультиплексного анализа и ОКТ/ОКТ-ангиографии позволяют идентифицировать ключевые молекулярные и структурные биомаркеры этого процесса.

Однако существует критический разрыв между накопленными фундаментальными знаниями и их клиническим применением. Подавляющее большинство исследований носят одномоментный характер и не оценивают долгосрочную прогностическую значимость биомаркеров. Остается неясным, какие именно комбинации исходных цитокиновых профилей в сочетании с интраоперационными структурными данными позволяют с высокой точностью предсказать риск развития специфических послеоперационных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
2. Миленькая Т.М., Бессмертная Е.Г., Александрова В.К. и др. Диабетическая ретинопатия // Сахарный диабет. – 2005. – Т.8, №3. – С.18–20. [Milenkaya TM, Bessmertnaya EG, Aleksandrova VK, et al. Diabetic retinopathy. Diabetes mellitus. 2005; 8(3): 18–20. (In Russ.)]
3. Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Савочкина О.А., Аржуханов Д.Д. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. – 2019. – №5. – С.272–277. [Budzinskaya MV, Petrachkov DV, Savochkina OA, Arzhukhanov DD. On the issue of classifying diabetic retinopathy. Vestnik ofhthalmology. 2019; 5: 272–277. (In Russ.)]
4. Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy. Int J Mol Sci. 2018; 19(4): 942.
5. Bianco L, Arrigo A, Aragona E, et al. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. Front Aging Neurosci. 2022; 14: 937999.
6. Юсеф Ю., Петрачков Д.В., Барышев К.В., Матюшенко А.Г. Влияние витрэктомии на изменение содержания молекулярных биомаркеров витреальной полости в раннем послеоперационном периоде при пролиферативной диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. – 2025. – Т.141, №2. – С.30–36. [Yusef Yu, Petrachkov DV, Baryshev KV, Matyushenko AG. The effect of vitrectomy on changes in the content of molecular biomarkers in the vitreous cavity in the early postoperative period in patients with proliferative diabetic retinopathy. Vestnik ofhthalmology. 2025; 141(2): 30–36. (In Russ.)]
7. Iyer SSR, Lagrew MK, Tillit SM, et al. The Vitreous Ecosystem in Diabetic Retinopathy: Insight into the Patho-Mechanisms of Disease. Int J Mol Sci. 2021; 22(13): 7142.
8. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med. 1994; 331(22): 1480-1487.
9. Gong QY, Hu GY, Yu SQ, et al. Comprehensive assessment of growth factors, inflammatory mediators, and cytokines in vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. Int J Ophthalmol. 2022; 15(11): 1736-1742.
10. Mason RH, Minaker SA, Lahaie Luna G, et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. Eye. 2022. doi: 10.1038/s41433-022-02127-x.
11. Khaliq A, Foreman D, Ahmed A, et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. Lab Invest. 1998; 78(1): 109-116.
12. Kahtani EA, Xu Z, Al Rashad S, et al. Vitreous levels of placental growth factor correlate with activity of proliferative diabetic retinopathy and are not influenced by bevacizumab treatment. Eye. 2017; 31(4): 529-536.
13. Wu G, Liu B, Wu Q, et al. Correlations Between Different Angiogenic and Inflammatory Factors in Vitreous Fluid of Eyes With Proliferative Diabetic Retinopathy. Front Med. 2021; 8: 727407.
14. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22, №2. – С.301-310. [Neroev VV, Zaitseva OV, Balatskaya NV, Lazutova AA. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. Medical Immunology. 2020; 22(2): 301-310. (In Russ.)]

15. Simó R, Vidal MT, García-Arumí J, et al. Intravitreous hepatocyte growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: A case-control study. Diabetes Res Clin Pract. 2006; 71(1): 36-44.
16. Ogata N, Nishikawa M, Nishimura T, et al. Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2002; 134(3): 348-353.
17. Trunov AN, Varvarinsky EV, Chernykh VV, Smirnov EV. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. Indian J Ophthalmol. 2015; 63(1): 33-36.
18. Wu F, Phone A, Lamy R, et al. Correlation of aqueous, vitreous, and plasma cytokine levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2020; 61(2): 26.
19. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology. 2003; 110(9): 1690-1696.
20. Yoshida S, Kubo Y, Kobayashi Y, et al. Increased vitreous concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema. Br J Ophthalmol. 2015; 99(7): 960-966.
21. Liu J, Yu M, Yan J, et al. The association between glycated hemoglobin and intraocular inflammatory factors in patients with proliferative diabetic retinopathy. Int J Retina Vitreous. 2025; 11(1): 115.
22. Jung M, Ness JN, Schwammle ME, et al. IL-6 trans-signaling: an overlooked driver of retinal neovascularization? Angiogenesis. 2026; 29: 11. doi: 10.1007/s10456-025-10022-8.
23. Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. Jpn J Ophthalmol. 2011; 55(3): 256-263.
24. Loukovaara S, Piippo N, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2017; 95(8): 803-808.
25. Loporchio DF, Tam EK, Cho J, et al. Cytokine Levels in Human Vitreous in Proliferative Diabetic Retinopathy. Cells. 2021; 10(5): 1069.
26. Yoshida A, Yoshida S, Khalil AK, et al. Role of NF-kappaB-mediated interleukin-8 expression in intraocular neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998; 39(7): 1097-1106.
27. Descamps FJ, Martens E, Kangave D, et al. The activated form of gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 is associated with diabetic vitreous hemorrhage. Exp Eye Res. 2006; 83(2): 401-407.
28. Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. PLoS One. 2008; 3(7): e2675.
29. Klaassen I, van Geest RJ, Kuiper EJ, et al. The role of CTGF in diabetic retinopathy. Exp Eye Res. 2015; 133: 37-48.
30. Hirase K, Ikeda T, Sotozono C, et al. Transforming growth factor beta2 in the vitreous in proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1998; 116(6): 738-741.
31. Batsos G, Christodoulou E, Christou EE, et al. Vitreous inflammatory and angiogenic factors on patients with proliferative diabetic retinopathy or diabetic macular edema: the role of Lipocalin2. BMC Ophthalmol. 2022; 22(1): 496.
32. Ke D, Hong Y, Jiang X, Sun X. Clinical Features and Vitreous Biomarkers of Early-Onset Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Proliferative Diabetic Retinopathy. Diabetes Metab Syndr Obes. 2022; 15: 1293-1303.
33. Климонтов В.В., Мавлянова К.Р. Цитокины – перспективные диагностические и прогностические биомаркеры микрососудистых осложнений сахарного диабета // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т.44, №2. – С.19-27. [Klimontov VV, Mavlyanova KR. Cytokines – promising diagnostic and prognostic biomarkers of microvascular complications of diabetes. Siberian Scientific Medical Journal. 2024; 44(2): 19-27. (In Russ.)]
34. Sato T, Okazawa R, Nagura K, et al. Association between Systemic Factors and Vitreous Fluid Cytokines in Proliferative Diabetic Retinopathy. J Clin Med. 2023; 12(6): 2354.
35. Ehlers JP, Dupps WJ, Kaiser PK, et al. The Prospective Intraoperative and Perioperative Ophthalmic ImagiNg (PIONEER) study: 2-year results. Am J Ophthalmol. 2014; 158(5): 999-1007.
36. Ehlers JP, Griffith JF, Srivastava SK. Intraoperative optical coherence tomography during vitreoretinal surgery for dense vitreous hemorrhage in the PIONEER study. Retina. 2015; 35(12): 2534-2540.
37. Ehlers JP, Itoh Y, Xu LT, et al. Factors associated with persistent subfoveal fluid and complete macular hole closure in the PIONEER study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 56(2): 1141-1146.
38. Vujosevic S, Bini S, Midena G, et al. Hyperreflective Intraretinal Spots in Diabetics without and with Nonproliferative Diabetic Retinopathy: An In Vivo Study Using Spectral Domain OCT. J Diabetes Res. 2013; 2013: 491835.
39. Vujosevic S, Toma C, Villani E, et al. Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids. Acta Diabetol. 2020; 57(3): 287-296.
40. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. Ophthalmology. 2016; 123(11): 2368-2375.
41. Hsieh YT, Alam MN, Le D, et al. OCT Angiography Biomarkers for Predicting Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema. Ophthalmol Retina. 2019; 3(10): 826-834.
42. Thompson IA, Durrani AK, Patel S. Optical coherence tomography angiography characteristics in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy. Eye. 2019; 33(4): 648-652.
43. Pfau M, Jolly JK, Wu Z, et al. Fundus-controlled perimetry (microperimetry): Application as outcome measure in clinical trials. Prog Retin Eye Res. 2021; 82: 100907.
44. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, et al. Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47(7): 3044-3051.
45. Schreur V, van Asten F, Ng H, et al. Risk factors for the development of postoperative complications after pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2020; 98(4): e488-e494.
46. Петрачков Д.В., Филиппов В.М., Балкар С.Ш. Влияние интраоперационного применения ингибиторов ангиогенеза на результаты и частоту осложнений хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. – 2025. – Т.141, №2. – С.44–50. [Petrachkov DV, Filippov VM, Balkar SSh. The effect of intraoperative use of angiogenesis inhibitors on the outcomes and complication rates of surgical treatment of proliferative diabetic retinopathy. Vestnik oftal'mologii. 2025; 141(2): 44–50. (In Russ.)]
47. Shukla UV, Tripathy K. Diabetic retinopathy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
48. Yang Q-H, Zhang Y, Zhang X-M, Li X-R. Prevalence of diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy and non-proliferative diabetic retinopathy in Asian T2DM patients: a systematic review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2019; 12: 302–11. doi: 10.18240/ijo.2019.02.19.