

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Зенкин Н.С.*, Петрачков Д.В., Барышев К.В., Панова А.Д., Суббот А.М.

Москва, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_4_S1_70

Резюме. Пролiferативная диабетическая ретинопатия (ПДР) является тяжелым осложнением сахарного диабета, в патогенезе которого ключевую роль играют хроническое воспаление и патологический ангиогенез. Изучение локального цитокинового профиля стекловидного тела позволяет выявить специфические медиаторы, участвующие в развитии заболевания.

Цель исследования: Провести сравнительный анализ концентраций широкого спектра цитокинов в стекловидном теле пациентов с ПДР и в контрольной группе для выявления дисбаланса ключевых медиаторов воспаления и ангиогенеза.

Материалы и методы: В исследовании проанализированы образцы стекловидного тела, полученные от 9 пациентов с ПДР и 7 пациентов контрольной группы (идиопатические эпиретинальные мембраны). Концентрации цитокинов определяли с помощью мультиплексного иммуноферментного анализа (Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay). Статистическая обработка данных проводилась в программе GraphPad Prism. Для сравнения групп использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты: У пациентов с ПДР выявлено статистически значимое повышение концентраций провоспалительных и проангиогенных медиаторов по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженный рост отмечен для IL-8 (в 6,7 раза), MCP-1 (в 3,2 раза) и eotaxin (в 2,3 раза). Также достоверно повышены уровни IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-13, IFN- γ , IL-12(p70) и факторов роста VEGF и PDGF-BB.

Заключение: Полученные данные подтверждают центральную роль локального воспаления в патогенезе ПДР. Цитокиновый профиль стекловидного тела при ПДР представляет собой сложную смесь провоспалительных, проангиогенных и регуляторных сигналов. Результаты обосновывают перспективность разработки терапевтических стратегий, направленных не только на ингибирование ангиогенеза (анти-VEGF терапия), но и на модуляцию воспалительного компонента заболевания.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, стекловидное тело, цитокины, ангиогенез, воспаление.

Актуальность

Пролiferативная диабетическая ретинопатия (ПДР), являясь терминальной стадией диабетического поражения сетчатки, характеризуется неоваскуляризацией, фиброваскулярной пролиферацией и выраженной ишемией сетчатки. Современные данные свидетельствуют о том, что в основе патогенеза ПДР лежит хронический воспалительный процесс низкой интенсивности, опосредованный в том числе широким спектром цитокинов и хемокинов [1]. Гипергликемия, оксидативный стресс и дисфункция гемато-ретиального барьера индуцируют активацию резидентных клеток сетчатки (микроглии, эндотелиоцитов), что приводит к секреции провоспалительных медиаторов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1 и других [1]. Эти факторы потенцируют сосудистую проницаемость, хемотаксис лейкоцитов и па-

THE STATE OF THE CYTOKINE PROFILE OF THE VITREOUS BODY IN PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Zenkin N.S.*, Petrachkov D.V., Baryshev K.V., Panova A.D., Subbot A.M.

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov

Abstract. Introduction: Proliferative diabetic retinopathy (PDR) is a severe complication of diabetes mellitus, in whose pathogenesis chronic inflammation and pathological angiogenesis play a key role. Studying the local cytokine profile of the vitreous body allows us to identify specific mediators involved in the development of the disease.

Objective: To conduct a comparative analysis of the concentrations of a wide range of cytokines in the vitreous body of patients with PDR and in the control group to identify an imbalance of key mediators of inflammation and angiogenesis.

Methods: The study analyzed vitreous samples obtained from nine patients with PDR and seven control patients (idiopathic epiretinal membranes). Cytokine concentrations were determined using a multiplex enzyme-linked immunosorbent assay (Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay). Statistical data processing was performed using GraphPad Prism software. The nonparametric Mann-Whitney U test was used to compare groups. Statistical significance was established at $p < 0.05$.

Results: Patients with PDR showed statistically significant increases in concentrations of proinflammatory and proangiogenic mediators compared to the control group. The most pronounced increases were noted for IL-8 (6.7-fold), MCP-1 (3.2-fold), and eotaxin (2.3-fold). Levels of IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-13, IFN- γ , IL-12(p70), and the growth factors VEGF and PDGF-BB were also significantly increased.

Conclusion: These data confirm the central role of local inflammation in the pathogenesis of PDR. The vitreous cytokine profile in PDR is a complex mixture of proinflammatory, proangiogenic, and regulatory signals. The results support the development of therapeutic strategies aimed not only at inhibiting angiogenesis (anti-VEGF therapy) but also at modulating the inflammatory component of the disease.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, vitreous body, cytokines, angiogenesis, inflammation.

тологический ангиогенез, формируя порочный круг прогрессирования заболевания. Примечательно, что уровни цитокинов в стекловидном теле отражают локальную воспалительную реакцию и не всегда коррелируют с их системной концентрацией [2].

Цель

Провести сравнительный анализ концентраций широкого спектра цитокинов в стекловидном теле пациентов с ПДР и в контрольной группе для выявления дисбаланса ключевых медиаторов воспаления и ангиогенеза.

Материалы и методы

В рамках исследования проведен сравнительный анализ образцов стекловидного тела, полученных в ходе

* e-mail: aliviral@mail.ru

плановой витрэктомии у 9 пациентов с ПДР и 7 пациентов контрольной группы (с идиопатическими эпиретинальными мембранами). Все витреальные образцы после предварительного центрифугирования криоконсервировались при температуре -80°C . Количественное определение концентраций 27 цитокинов и хемокинов определяли применяя технологию мультиплексного иммуноферментного анализа. Был использован набор реагентов и магнитных микросфер «Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay» (Bio-Rad Laboratories, США) (технология магнитных микросфер, меченных антителами). Статистическая обработка данных проводилась в программе GraphPad Prism. Для сравнения групп использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование выявило достоверное повышение концентраций ряда цитокинов в группе ПДР по сравнению с контрольной группой (Таблица 1). Наиболее выраженные изменения зафиксированы для хемокинов IL-8, MCP-1 и eotaxin. Так, средняя концентрация IL-8 при ПДР достигала 81,2 пг/мл против 12,1 пг/мл в контроле ($p = 0,0000504$), что соответствует шестикратному увеличению и согласуется с данными других исследований [2]. Уровень MCP-1 в группе ПДР (459,3 пг/мл) превышал контрольные значения (144,4 пг/мл) приблизительно в 3 раза ($p = 0,0000636$), подчеркивая его роль в привлечении моноцитов и макрофагов [3]. Наибольшую статистическую значимость продемонстрировало повышение уровня eotaxin (13,59 пг/мл против 5,89 пг/мл в контроле, $p = 0,0000946$), что также находит подтверждение в литературе [4]. Помимо этого, зарегистрировано статистически значимое увеличение концентраций провоспалительных цитокинов IL-6 (130,45 против 12,74 пг/мл, $p = 0,000605$) и IL-1 β (2,02 против 0,57 пг/мл, $p = 0,011145$). Также достоверно повышены уровни цитокинов, ассоциированных с различными типами иммунного ответа: IFN- γ (10,86 против 2,20 пг/мл, $p = 0,0000946$), IL-4 (0,78 против 0,11 пг/мл, $p = 0,0075$), IL-9 (13,81 против 2,05 пг/мл, $p = 0,002458$), IL-12(p70) (2,93 против 0 пг/мл, $p = 0,00603$) и IL-13 (4,18 против 0,70 пг/мл, $p = 0,001152$). Уровень последнего значимо повышен при наличии фиброваскулярных мембран [5]. Существенно повышены оказались уровни ключевых факторов роста: PDGF-BB (46,8 против 13,5 пг/мл, $p = 0,002458$) и VEGF (428,3 против 210,5 пг/мл, $p = 0,02364$), что подтверждает их ведущую роль в стимуляции ангиогенеза при ПДР [6; 7]. Кроме того, в группе ПДР выявлено достоверное повышение концентраций других провоспалительных медиаторов: MIP-1 α (1,42 против 0,76 пг/мл, $p = 0,000332$), MIP-1 β (9,12 против 2,83 пг/мл, $p = 0,0000946$), IL-1 α (120,72 против 46,90 пг/мл, $p = 0,012617$), IL-5 (57,59 против 17,92 пг/мл, $p = 0,003588$), G-CSF (32,41 против 16,01 пг/мл, $p = 0,011145$), а также basic FGF (9,08 против 3,29 пг/мл, $p = 0,038972$) и IP-10 (1507,18 против

794,79 пг/мл, $p = 0,041131$). Статистически значимых различий в концентрациях GM-CSF, TNF- α , RANTES, IL-2, IL-10, IL-15, IL-7 и IL-17 между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты убедительно демонстрируют формирование выраженного локального воспалительного ответа в стекловидном теле при ПДР. Значительное увеличение концентраций IL-8 и MCP-1 указывает на активный хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов в зону ишемии сетчатки [3]. IL-8, продуцируемый активированными эндотелиальными и глиальными клетками, не только является мощным хемоаттрактантом, но и обладает собственной проангиогенной активностью [8]. Высокие уровни VEGF и PDGF-BB непосредственно коррелируют с неоваскуляризацией и повышенной сосудистой проницаемостью, что является центральным звеном патогенеза ПДР [6, 7]. Выявленное повышение уровней IL-6 и IL-1 β подтверждает активацию ключевых провоспалительных каскадов. IL-6, являясь провоспалительным медиатором, способствует усилению сосудистой проницаемости и стимулирует синтез VEGF [9]. IL-1 β , в свою очередь, активирует транскрипционный фактор NF- κ B, потенцируя экспрессию других провоспалительных цитокинов [10, 11]. Интерес представляют данные о повышении цитокинов, традиционно ассоциируемых с Th2-иммунным ответом (IL-4, IL-13) и противоангиогенной регуляцией (IL-12). Повышение IL-4 в витреуме пациентов с ПДР было описано ранее и может отражать сложные иммунорегуляторные взаимодействия, направленные на ограничение повреждения [12]. Увеличение концентрации IL-12(p70), обладающего доказанной способностью ингибировать патологический ангиогенез в экспериментальных моделях [13], может рассматриваться как компенсаторная реакция организма, направленная на подавление неоваскуляризации. Таким образом, цитокиновый профиль при ПДР представляет собой сложную смесь провоспалительных, проангиогенных и противовоспалительных сигналов. Полученные данные обосновывают перспективность разработки терапевтических стратегий, направленных не только на подавление ангиогенеза (анти-VEGF терапия), но и на модуляцию воспалительного компонента заболевания [14].

Заключение

Проведенное исследование подтверждает гипотезу о ключевой роли локального воспаления в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. Установлено статистически значимое повышение широкого спектра цитокинов и хемокинов в стекловидном теле пациентов с ПДР, с наиболее выраженным увеличением концентраций IL-8, MCP-1, eotaxin, а также факторов роста VEGF и PDGF-BB. Выявленные изменения цитокинового профиля не только расширяют современные представления о патогенезе ПДР, но и открывают новые потенциальные

Табл. 1. Исследуемые цитокины

Аналит	Группа с ПДР		Группа контроля		p-value
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
IL-6	130,448	256,1507	12,738	9,299449	0,000605
IFNg	10,86006	4,972343	2,200278	0,835931	0,0000946
IL-1b	2,016056	1,499777	0,571756	0,213931	0,011145
Eotaxin	13,59055	3,480727	5,893287	1,391438	0,0000946
VEGF	428,2628	298,0567	210,5097	60,81355	0,02364
PDGF-BB	46,79539	24,8093	13,53264	9,512003	0,002458
IL-13	4,176796	3,033836	0,600266	0,170858	0,001152
IL-4	0,783415	0,974137	0,110853	0,138258	0,0075
MCP-1	459,2996	230,5355	144,3987	50,38483	0,0000636
IL-8	81,1987	52,96218	12,12594	4,756944	0,0000504
IL-12(p70)	2,929187	3,239986	0	0	0,00603
IL-9	13,80655	11,06598	2,048116	2,941261	0,002458
MIP-1b	9,124099	5,47105	2,834658	1,35265	0,0000946
MIP-1a	1,41736	0,54043	0,756823	0,279007	0,000332
IL-1ra	120,7196	80,91333	46,89586	34,55296	0,012617
IL-5	57,59427	48,11337	17,91877	8,530819	0,003588
basic FGF	9,075617	6,366587	3,286551	2,606462	0,038972
IP-10	1507,179	2782,161	794,7893	1563,218	0,041131
G-CSF	32,40792	23,5724	16,01084	3,523403	0,011145
GM-CSF	0,430566	0,941907	0,163502	0,432585	0,734396
TNFa	5,134504	9,013046	0	0	0,093191
RANTES	9,117406	6,301543	9,684805	10,58828	0,763203
IL-2	0,156714	0,401353	0	0	0,260301
IL-10	1,059219	1,663613	0	0	0,151625
IL-15	176,1378	105,5316	187,9223	127,1969	0,676616
IL-7	29,66718	17,91491	21,84827	10,31368	0,278273
IL-17	0,56352	0,913655	0	0	0,151625

мишени для фармакологической терапии. Комплексный подход, сочетающий ингибирование ангиогенеза с модуляцией воспалительного ответа, представляется наиболее перспективным направлением в лечении данного тяжелого осложнения сахарного диабета.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коновалова, К., Шишкин, М., Файзрахманов, Р., Сараева, С., & Павловский, О. (2025). Роль цитокинов в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. Точка зрения. Восток–Запад, 12(2), 43–48. doi: 10.25276/2410-1257-2025-2-43-50. Konovalova, K., Shishkin, M., Fayzrahmanov, R., Saraeva, S., & Pavlovsky, O. (2025). The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Proliferative Diabetic Retinopathy. Point of View. East–West, 12(2), 43–48. doi: 10.25276/2410-1257-2025-2-43-50
2. Koskela UE, Kuusisto SM, Nissinen AE, Savolainen MJ, Liinamaa MJ. High vitreous concentration of IL-6 and IL-8, but not of adhesion molecules in relation to plasma concentrations in proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmic Res. 2013;49(2):108-14
3. Taghavi Y, Hassanshahi G, Kounis NG, Konari I, Khorramdelazad H. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in diabetic retinopathy: latest evidence and clinical considerations. J Cell Commun Signal. 2019 Dec;13(4):451-462. doi: 10.1007/s12079-018-00500-8. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30607767; PMCID: PMC6946768.
4. Mason RH, Minaker SA, Lahaie Luna G, Bapat P, Farahvash A, Garg A, Bhambra N, Muni RH. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. Eye (Lond). 2022 Jun 7. doi: 10.1038/s41433-022-02127-x. Epub ahead of print. PMID: 35672457.
5. Yoshida S, Kobayashi Y, Nakama T, Zhou Y, Ishikawa K, Arita R, Nakao S, Miyazaki M, Sassa Y, Oshima Y, Izuhara K, Kono T, Ishibashi T. Increased expression of M-CSF and IL-13 in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy: implications for M2 macrophage-involving fibrovascular membrane formation. Br J Ophthalmol. 2015 May;99(5):629-34. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305860. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355804.
6. Burgos R, Simó R, Audi L, Mateo C, Mesa J, García-Ramírez M, Carrascoa A. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor are not influenced by its serum concentrations in diabetic retinopathy. Diabetologia. 1997 Sep;40(9):1107-9. doi: 10.1007/s001250050794. PMID: 9300249.

7. Freyberger H, Bröcker M, Yakut H, Hammer J, Effert R, Schifferdecker E, Schatz H, Derwahl M. Increased levels of platelet-derived growth factor in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(2):106-9. doi: 10.1055/s-2000-5803. PMID: 10826517.
8. Loporchio DF, Tam EK, Cho J, Chung J, Jun GR, Xia W, Fiorello MG, Siegel NH, Ness S, Stein TD, Subramanian ML. Cytokine Levels in Human Vitreous in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2021 Apr 30;10(5):1069. doi: 10.3390/cells10051069. PMID: 33946446; PMCID: PMC8147162.
9. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1690-6. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00568-2. PMID: 13129863.
10. Kuo, C.Y.J., Murphy, R., Rupenthal, I.D. et al. Correlation between the progression of diabetic retinopathy and inflammasome biomarkers in vitreous and serum – a systematic review. *BMC Ophthalmol* 22, 238 (2022). doi: 10.1186/s12886-022-02439-2
11. Demircan N, Safran BG, Soylu M, Ozcan AA, Sizmaz S. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2006 Dec;20(12):1366-9. doi: 10.1038/sj.eye.6702138. Epub 2005 Nov 11. PMID: 16284605.
12. Takeuchi M, Sato T, Sakurai Y, Taguchi M, Harimoto K, et al. (2017) Association between aqueous humor and vitreous fluid levels of Th17 cell-related cytokines in patients with proliferative diabetic retinopathy. *PLOS ONE* 12(5): e0178230. doi: 10.1371/journal.pone.0178230.
13. Zhou, Y., Yoshida, S., Kubo, Y. et al. Interleukin-12 inhibits pathological neovascularization in mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Sci Rep* 6, 28140 (2016). doi: 10.1038/srep28140
14. Петрачков, Д. В. Влияние интраоперационного применения ингибиторов ангиогенеза на результаты и частоту осложнений хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии / Д. В. Петрачков, В. М. Филиппов, С. Ш. Балкар // Вестник офтальмологии. – 2025. – Т. 141, № 2. – С. 44-50. – DOI 10.17116/oftalma202514102144. – EDN OILITY. Petrachkov, D. V. The Effect of Intraoperative Use of Angiogenesis Inhibitors on the Results and Frequency of Complications in Surgical Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy / D. V. Petrachkov, V. M. Filippov, and S. Sh. Balkar // Vestnik Oftalmologii. – 2025. – Vol. 141, No. 2. – Pp. 44-50. – DOI 10.17116/oftalma202514102144. – EDN OILITY.