

СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЕЙ СЕТЧАТКИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток

²ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», Владивосток

Резюме. Целью настоящего исследования было определить сывороточный уровень IL-1 β , TNF- α IL-17A, INF- γ , IL-10 у пациентов с нейродегенерацией сетчатки на фоне сахарного диабета II типа. В исследование включены 80 пациентов с сахарным диабетом II типа, которые были разделены на 4 группы в зависимости от наличия сосудистых симптомов диабетической ретинопатии и нейродегенерации сетчатки. Уровень цитокинов определяли с помощью твердофазного ИФА. В группах пациентов с нейродегенерацией сетчатки выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение IL-1 β и снижение IL-10. Наличие сосудистых изменений на сетчатке не оказывало влияния на уровень исследуемых цитокинов. Выявленные изменения показывают роль системного дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами в индукции нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии. Требуется дальнейшее исследование данной проблемы с целью поиска возможных иммунных маркеров нейродегенерации сетчатки у больных с сахарным диабетом II типа.

Ключевые слова: цитокины, сахарный диабет II типа, нейродегенерация сетчатки, диабетическая ретинопатия.

Образец цитирования: Маркелова Е.В., Ручкин М.П., Федяшев Г.Ф. Сывороточный уровень цитокинов у пациентов с нейродегенерацией сетчатки при диабетической ретинопатии на фоне сахарного диабета 2 типа // Цитокины и воспаление. – 2022. – Т. 19, № 1-4. – С. 34-37.

E.V. Markelova¹, M.P. Ruchkin^{1,2}, G.F. Fedyashev^{1,2}

SERUM LEVELS OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH RETINAL NEURODEGENERATION IN DIAEBTIC RETINOPATHY ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

¹Pacific State Medical University, Vladivostok

²Primorsky Eye Microsurgery Center, Vladivostok

Adstract. The aim of the present study was to determine the serum level of IL-1 β , TNF- α IL-17A, INF- γ , IL-10 in patients with retinal neurodegeneration against the background of type 2 diabetes mellitus. The study included 80 patients with type 2 diabetes mellitus, which were divided into 4 groups depending on the presence of vascular symptoms of diabetic retinopathy and retinal neurodegeneration. The level of cytokines was determined using solid-phase ELISA. In groups of patients with retinal neurodegeneration, a significant ($p < 0.05$) increase in IL-1 β and a decrease in IL-10 were detected. The presence of vascular changes in the retina did not affect the level of cytokines studied. The identified changes show the role of systemic imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the induction of retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy. Further study of this problem is required in order to search for possible immune markers of retinal neurodegeneration in patients with type 2 diabetes.

Ключевые слова: cytokines, type 2 diabetes, retinal neurodegeneration, diabetic retinopathy.

Актуальность

Различные исследования показывают важную роль системы цитокинов в развитии многих неинфекционных заболеваний [5, 6]. Функционирование нейронов и глии в нервной ткани зависит в том числе и от баланса между про- и противовоспалительными цитокинами [5]. Нарушение обменных процессов, возникающее при сахарном диабете, может влиять на этот баланс, приводить к дисфункции нервных клеток и запускать процессы нейродегенерации. Поражение сетчатки на фоне сахарного диабета может

привести к тяжелой потере зрения и слепоте. Диабетическая ретинопатия в наши дни рассматривается не только как патологический процесс, поражающий микрососуды сетчатки, но и как нейродегенеративное заболевание [1, 9]. При этом нейрональные и сосудистые изменения на начальном этапе могут протекать независимо друг от друга. Учитывая малую изученность, отсутствие общей концепции патогенеза нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии, а также большую роль цитокинов в развитии нейровоспаления и повреждении нейронов,

считаем актуальным изучение системного баланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом II типа и его влияния на процесс нейродегенерации сетчатки.

Материалы и методы

В исследование включены 80 пациентов с сахарным диабетом II типа в возрасте от 44 до 74 лет. Всем пациентам проведено офтальмологическое обследование согласно общепринятым клиническим рекомендациям по ведению пациентов с сахарным диабетом, а также оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки при помощи прибора RTvue-100 (Optovue, США) для определения наличия нейродегенерации сетчатки. После обследования все пациенты были разделены на 4 следующие группы: 1 – без сосудистых изменений на глазном дне и без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки (n=12); 2 – без сосудистых изменений на глазном дне и наличием ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки (n=28); 3 – с наличием признаков непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) на глазном дне и без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки (n=10); 4 – с наличием признаков НПДР на глазном дне и наличием ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки (n=30). Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев.

Уровень IL-1 β , TNF- α , IL-17A, INF- γ , IL-10 в сыворотке крови определяли с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, согласно прилагаемым инструкциям. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Количественную оценку измеряемых параметров выражали в пг/мл. Обследование пациентов основных групп проводили при первичном обращении и через 6 месяцев. Лиц контрольной группы обследовали однократно.

После получения результатов обследования все исследуемые параметры были внесены в электронную таблицу, и была сформирована база данных. Статистический анализ проводился при помощи программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Показатели представлены в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75), так как распределение данных отличалось от нормального. Сравнение количественных величин в несвязанных выборках осуществлялось с использованием U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ провели с использованием критерия Спирмена. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Таблица 1

Уровни исследуемых показателей в сыворотке крови у обследуемого контингента

Показатель Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=28)	Группа 3 (n=10)	Группа 4 (n=30)	Контроль (n=30)
IL-1 β	1,42 (1,23-1,75)	3,46 (2,2-4,89)*#	1,67 (1,39-1,76)	3,12 (1,91-4,88)*#	1,61 (1,37-2,18)
IL-1 α	1,46 (1,21-1,75)	3,35 (2,31-4,83)*#	1,59 (1,33-1,72)	3,29 (1,98-4,81)*#	
TNF- α	3,84 (3,34-4,97)*	3,65 (3,21-5,48)*	3,69 (2,85-5,54)*	3,12 (1,91-4,88)*	2,48 (1,37-3,47)
TNF- γ	4,02 (3,3-5,12)*	3,85 (3,32-5,01)*	3,89 (3,33-5,22)*	3,29 (1,98-4,81)*	
INF- γ	15,03 (10,42-17,25)	13,72 (10,43-20,53)	13,51 (10,16-19,86)	13,45 (10,15-16,29)	14,0 (10,91-15,55)
INF- β	14,86 (10,39-16,54)	14,37 (10,35-15,78)	13,85 (10,24-19,04)	13,88 (10,48-15,92)	
IL- 17A пг/мл первично	5,42 (5,01-6,23)	5,39 (5,18-6,25)	6,01 (5,22-6,21)	5,37 (5,11-5,93)	5,32 (5,05-5,89)
IL-17A пг/мл через 6 месяцев	5,34 (4,97-5,9)	5,36 (5,12-6,01)	5,94 (5,01-6,15)	5,34 (5,11-5,95)	
IL-10 пг/мл первично	15,98 (12,55-19,36)	13,64 (10,34-17,87)*#	16,24 (12,23-20,65)	13,22 (11,09-17,68)*#	17,28 (13,68-22,95)
IL-10 пг/мл через 6 месяцев	15,25 (12,63-20,01)	13,46 (10,31-17,86)*#	15,98 (12,56-20,13)	13,48 (10,78-17,33)*#	

Примечание: *достоверная разница с контрольной группой ($p < 0,05$); # – достоверная разница между группами 1 и 2; 3 и 4 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждения

Полученные результаты концентрации исследуемых цитокинов в сыворотке крови в обследуемых группах представлены в табл. 1.

Выявлен достоверно высокий уровень IL-1 β в группах пациентов с ОКТ-признаками нейродегенерации сетчатки (группа 2 и 4) в сравнении с контролем и группами без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки (группа 1 и 3). В группе без сосудистых и нейродегенеративных изменений характерных для ДР (группа 1) и в группе только с сосудистыми признаками НПДР (группа 3) уровень IL-1 β не отличался от референсных величин.

Сывороточная концентрация TNF- α во всех группах была достоверно выше, чем в контроле, межгрупповая разница отсутствовала. Уровни INF- γ и IL-17A во всех группах на протяжении всего исследования не отличались от контроля.

Анализ сывороточного содержания IL-10 показал достоверное его снижение в группах 2 и 4 в сравнении с группами 1, 3 и контролем. У пациентов без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки не выявлено достоверного изменения данного показателя относительно результатов, полученных в контрольной группе.

Выявленные закономерности в сывороточном содержании исследуемых параметров сохранялись и при повторном обследовании через 6 месяцев.

Обсуждение

Настоящее исследование определило наличие дисбаланса в системе цитокинов у пациентов с нейродегенерацией сетчатки на фоне сахарного диабета II типа. Уровни провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β были повышены, в то время как уровень преимущественно противовоспалительного цитокина IL-10 был понижен. Наличие начальных сосудистых признаков НПДР не оказало значимого влияния на уровни исследуемых параметров, возможно, на появление данных признаков влияют другие показатели, не включенные в исследование. Дисбаланс в системе цитокинов у больных СД 2 типа был выявлен во многих исследованиях, что может свидетельствовать о системной активации вялотекущего воспаления [6]. Гомеостаз сетчатки регулируется резидентными тканевыми макрофагами – микроглией, которая может находиться в виде двух фенотипов и переходить из одного фенотипа в другой в зависимости от поступающих стимулов [3, 4, 10]. Фенотип M2 наиболее распространен в физиологических условиях и отвечает за выработку нейропептидов и факторов роста, стимулирующих выживаемость и функционирование нейронов сетчатки. M1 фенотип является провоспалительным и отвечает за поддержа-

ние хронического нейровоспаления, результатом которого является потенцирование гибели нейронов. Возможно, системный провоспалительный фон у пациентов с сахарным диабетом II типа стимулирует переход микроглии в M1 фенотип и запускает нейровоспаление, однако, нельзя исключать стимуляцию микроглии через рецепторы к конечным продуктам гликозилирования (RAGE), которые в большом количестве образуются при хронической гипергликемии [8,9]. Более выраженный дисбаланс в системе цитокинов у пациентов с нейродегенерацией сетчатки в сравнении с пациентами, у которых она отсутствовала, может подтверждать роль нейровоспаления в развитии нейродегенерации. IL-1 и TNF α приводит к активации покоящейся микроглии [2;7]. В дальнейшем микроглия способствует дополнительному высвобождению IL-1 и TNF α из моноцитов, а также секретирует HMGB1 и хемоаттрактантный белок 1 хемокинов моноцитов, также называемый лигандом 2 мотива CC (MCP-1 / CCL2). MCP-1 / CCL2 связывается с рецептором хемокина типа 2 (CCR2) на клеточной поверхности моноцитов, способствуя миграции их из костного мозга в ЦНС [7]. Они, в свою очередь, продолжают секретировать провоспалительные цитокины за счет индукции транскрипции NF- κ B и активации микроглии в ЦНС, что дополнительно усиливает нейровоспаление [7;8]. Наличие отрицательной корреляции между IL-1 β и IL-10 показывает недостаток компенсаторной противовоспалительной реакции. Существуют исследования, показывающие роль IL-1 β в потенцировании гибели нейронов через эксайтотоксичность, ингибирование данного цитокина в экспериментальных моделях ДР приводило к смягчению цитокин-опосредованных эффектов на нейроны сетчатки [4].

Выводы

Выявленные закономерности изменения уровня исследуемых цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия нейродегенеративных изменений в сетчатке требует дальнейшего изучения. Так как нейродегенерация сетчатки при диабетической ретинопатии в настоящее время не имеет четких рекомендаций по диагностике, поиск диагностических маркеров, в том числе и иммунных, определяет необходимость дальнейшей разработки данной проблемы.

Список литературы / References

1. Ручкин М.П., Кувшинова Е.Р., Федяшев Г.А., Маркелова Е.В. Нейродегенерация сетчатки у пациентов с сахарным диабетом II типа // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 3. – С. 62-64. [Ruchkin M.P., Kuvshinova E.R., Fedyashev

G.A., Markelova E.V. Neurodegeneration of retina in patients with type 2 diabetes mellitus. Pacific Medical Journal. 2020; 3: 62-64. In Russ.] doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64.

2. Cerebral mast cells participate in postoperative cognitive dysfunction by promoting astrocyte activation / X. Zhang, H. Yao, Q. Qian, N. Li [et al.] // Cellular Physiology and Biochemistry. 2016. No 40. P. 104–116.

3. Li X., Yu Z.W., Li H.Y., Yuan Y., Gao X.Y., Kuang H.Y. Retinal microglia polarization in diabetic retinopathy. Visual Neuroscience. 2021. Vol. 38. E006. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/visual-neuroscience/article/abs/retinal-microglia-polarization-in-diabetic-retinopathy/7ADD02890CEB6B09F3AB01E0397E7E16> (accepted: 08.01.2022) doi: 10.1017/S0952523821000031.

4. Mendiola A., Cardona A. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases // Journal of neural transmission. 2018. Vol. 125. No. 5. P. 781-795.

5. Nichols M., St-Pierre A., Wendeln A. Inflammatory mechanisms in neurodegeneration // Journal of neurochemistry. 2019. Vol. 149. No. 5. P. 562-581. doi: 10.1111/jnc.14674

6. Pfeiler S., Winkels H., Kelm M. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease // Cytokine. 2019. Vol. 122. P.154215. doi:10.1016/j.cyto.2017.11.009

7. Safavynia, S. A. The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment / S. A. Safavynia, P. A. Goldstein // Frontiers in Psychiatry. 2019. Vol.9 (752). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705643/> (дата обращения: 24.08.2021).

8. Saxena, S. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery / S. Saxena, M. Maze // La Presse Médicale. 2018. No 47. e73–e81.

9. Soni D., Sagar P., Takkar B. Diabetic retinal neurodegeneration as form of diabetic retinopathy // International Ophthalmology. 2021. Vol. 41. No. 9. P. 3223-3248 doi: 10.1007/s10792-021-01864-4.

10. Wang S., Cepko C. Targeting microglia to treat neurodegenerative eye diseases // Frontiers in immunology. 2022. Vol. 13. P.853558.

11. Wu H., Wang M., Li X. The metaflammatory and immunometabolic role of macrophages and microglia in diabetic retinopathy // Human cell. 2021. Vol. 34. No 6. P. 1617-1628.

12. Zong, H., Ward M., Stitt A. AGEs, RAGE and diabetic retinopathy // Current diabetes reports. 2011. Vol. 11. No 4. P. 244-252.

Сведения об авторах:

Маркелова Елена Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2). ORCID:0000-0001-6632-9800; тел. +7 (423) 245-07-00; e-mail: markev2010@mail.ru.

Elena V. Markelova, MD, PhD, head of Department of normal and pathological physiology of Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russia). ORCID: 0000-0001-6632-9800; p.:+7 (423) 245-07-00; e-mail: markev2010@mail.ru.

Ручкин Михаил Петрович, заочный аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), врач-офтальмолог ООО «Приморский центр микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко 100Е). ORCID: 0000-0002-8966-3120; тел.: +7 (423) 203-03-03; e-mail: michaelr-n@mail.ru.

Mikhail P. Ruchkin, MD, PhD-student Department of normal and pathological physiology of Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russia), head of diagnostic department of Prime Center of Microsurgery of Eye (100e Borisenko str. Vladivostok 690088, Russia). ORCID: 0000-0002-8966-3120; p.: +7 (423) 203-03-03; e-mail: michaelr-n@mail.ru.

Федяшев Глеб Арнольдович, д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), главный врач ООО «Приморский центр микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко 100Е); тел. +7 (423) 203-03-03; e-mail: fediashev@mail.ru.

Gleb A. Fedyashev, MD, PhD, Prof. of Department of ophthalmology and otorhinolaryngology of Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russia), head physician of Prime Center of Microsurgery of Eye (100e Borisenko str. Vladivostok 690088, Russia). ORCID: p.: +7 (423) 203-03-03; e-mail: fediashev@mail.ru.

Автор для переписки

Маркелова Елена Владимировна, Тихоокеанский государственный медицинский университет, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; e-mail: markev2010@mail.ru