

## Цитокины – перспективные диагностические и прогностические биомаркеры микрососудистых осложнений сахарного диабета

В.В. Климонтов, К.Р. Мавлянова

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

### Резюме

Классические знания о патогенезе сахарного диабета (СД) и его осложнений в последние годы дополнились представлениями о роли хронического воспаления. Установлено, что воспалительные реакции играют роль в дисфункции бета-клеток, формировании инсулинорезистентности и ремоделировании сосудистой стенки. Центральную роль в развитии воспаления играют цитокины – растворимые низкомолекулярные белки и пептиды, выполняющие информационные и регуляторные функции. Широкий спектр биологической активности и вовлеченность во многие аспекты патогенеза позволяют рассматривать цитокины как перспективные молекулы для диагностики и прогноза осложнений СД. В данном обзоре мы систематизировали данные исследований, в которых оценивалась роль цитокинов как диагностических и прогностических маркеров развития микрососудистых осложнений СД. Имеющиеся данные указывают, что ангиогенные и провоспалительные цитокины (VEGF, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, MCP-1, IP-10, INF- $\gamma$ , PEDF и др.) являются перспективными биомаркерами пролиферативной диабетической ретинопатии, особенно при исследовании их локальной продукции (в стекловидном теле, водянистой влаге и слезной жидкости). Роль этих молекул как индикаторов непролиферативной диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека заслуживает дальнейших исследований. Сывороточные провоспалительные и фиброгенные цитокины (прежде всего, MCP-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , YKL-40, TGF- $\beta$  и bFGF) и рецепторы цитокинов (sTNFR1, sTNFR2) рассматриваются как перспективные диагностические и прогностические маркеры диабетического поражения почек. Мочевая экскреция IL-6 и MCP-1 является предиктором прогрессирования диабетической нефропатии. Мультиплексный анализ, масс-спектрометрия позволяют исследовать панели цитокинов в небольших по объему образцах биологического материала. Комбинированные биомаркеры, включающие несколько цитокинов, могут повышать надежность прогноза диабетических осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, биомаркер, цитокин, воспаление, фактор роста, интерлейкин.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН.

**Автор для переписки:** Климонтов В.В., e-mail: klimontov@mail.ru

**Для цитирования:** Климонтов В.В., Мавлянова К.Р. Цитокины – перспективные диагностические и прогностические биомаркеры микрососудистых осложнений сахарного диабета. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):19–27. doi: 10.18699/SSMJ20240202

## Cytokines as promising diagnostic and prognostic biomarkers of microvascular complications of diabetes

V.V. Klimontov, K.R. Mavlianova

*Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2*

## Abstract

Classical knowledge about the pathogenesis of diabetes and its complications in recent years has been supplemented by ideas about the role of chronic inflammation. It has been established that inflammatory reactions play a role in the beta cell dysfunction, the formation of insulin resistance and remodeling of the vascular wall. Cytokines, soluble low molecular weight proteins and peptides that perform informational and regulatory functions, play central role in the development of inflammation. A wide range of biological activity and involvement in many aspects of pathogenesis make it possible to consider cytokines as promising molecules for diagnosing and predicting the complications. In this review, we summarize data from studies that assessed the role of cytokines as diagnostic and prognostic markers for the development of microvascular diabetic complications. Current data indicate that angiogenic and pro-inflammatory cytokines (VEGF, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, MCP-1, IP-10, INF- $\gamma$ , PEDF, etc.) are promising biomarkers for proliferative diabetic retinopathy, especially when their local production is assessed (in vitreous, aqueous humor and tears). The role of these molecules as biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema needs further research. Serum proinflammatory and fibrogenic cytokines (primarily MCP-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , YKL-40, TGF- $\beta$  and bFGF) and cytokine receptors (sTNFR1, sTNFR2) are considered as promising diagnostic and prognostic markers of diabetic kidney disease. Urinary excretion of IL-6 and MCP-1 turned out to be a predictor of the progression of diabetic nephropathy. Multi-bead assay and mass spectrometry make it possible to study cytokine panels in small samples of biological material. Combined biomarkers, including several cytokines, may increase the reliability of the prognosis of diabetic complications.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, biomarker, cytokine, inflammation, growth factor, interleukin.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest

**Financing.** The work was carried out within the framework of the state task of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS.

**Correspondence author:** Klimontov V.V., e-mail: klimontov@mail.ru

**Citation:** Klimontov V.V., Mavlianova K.R. Cytokines as promising diagnostic and prognostic biomarkers of microvascular complications of diabetes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):19–27. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240202

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет в течение нескольких последних десятилетий. По данным экспертов Международной федерации диабета (IDF), количество людей в мире, живущих с СД, достигло 537 млн, к 2045 г. ожидается дальнейший рост до 700 млн [1]. Изучение механизмов развития СД и его осложнений остается одной из наиболее актуальных задач фундаментальной и клинической медицины. Классические знания о патогенезе СД и его осложнений в последние годы дополнились представлениями о роли хронического воспаления. Установлено, что воспалительные реакции играют роль в повреждении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, формировании инсулинорезистентности и ремоделировании сосудистой стенки [2]. Центральную роль в развитии воспаления играют цитокины – растворимые низкомолекулярные белки и пептиды, выполняющие информационные и регуляторные функции. Широкий спектр биологической активности и вовлеченность во многие аспекты патогенеза позволяют рассматривать цитокины как перспективные молекулы для диагностики и прогноза течения СД и его осложнений.

В данном обзоре мы систематизировали данные исследований, в которых оценивалась роль цитокинов как диагностических и прогностических маркеров развития микрососудистых

осложнений СД. Поиск источников проведен в базах данных Pubmed/Medline по комбинациям ключевых слов «diabetes» и «cytokine», или «inflammation» и «diabetic retinopathy», или «diabetic nephropathy», или «chronic kidney disease» и их русскоязычных эквивалентов в базе данных eLIBRARY.RU без ограничений по глубине поиска.

### Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) – одно из наиболее частых микрососудистых осложнений СД и одна из ведущих причин слепоты у лиц трудоспособного возраста. Хроническое воспаление играет роль в патогенезе разных стадий ДР, способствуя повышению проницаемости сосудов сетчатки и неоваскуляризации [3, 4]. В ряде исследований предприняты попытки найти биомаркеры ДР среди цитокинов, регулирующих воспаление и ангиогенез, в плазме крови и структурах глаза.

**Плазма крови.** В. Cao et al. исследовали концентрацию 60 цитокинов в плазме крови у больных СД 2 типа. Содержание 12 молекул оказалось повышенным у пациентов с непролиферативной ДР; уровень ангиопоэтина-1, тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB) и рецептора 2 типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) был

ассоциирован с непролиферативной ДР в моделях машинного обучения [5]. VEGF – наиболее известный маркер и молекулярная мишень при пролиферативной ДР. Его продукция в сетчатке возрастает при сосудистой пролиферации, у больных пролиферативной ДР повышение концентрации VEGF наблюдается и в плазме крови [6, 7]. Ассоциацию с пролиферативной ДР показал фактор, индуцируемый гипоксией 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), и пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF) [8]. При исследовании панели цитокинов плазмы крови больных СД 2 типа с помощью мультиплексного анализа уровень фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) был связан с пролиферативной ДР [9]. Протеомный анализ внеклеточных везикул плазмы крови позволил установить, что TNF- $\alpha$ -индуцируемый протеин-8 (TNFAIP8) может являться потенциальным биомаркером ДР и значимым медиатором ангиогенеза [10].

Заметим, что изменения продукции цитокинов в сетчатке глаза не всегда заметны при определении концентраций этих молекул в плазме крови. Другие органы могут быть более значимым источником циркулирующих цитокинов. В связи с этим большой интерес представляют результаты исследований цитокинов во внутриглазных структурах и жидкостях.

**Стекловидное тело.** Эта структура обычно становится доступной для исследования после витрэктомии. У больных пролиферативной ДР зафиксировано увеличение содержания VEGF в стекловидном теле, которое оказалось предиктором прогрессирования осложнения после витрэктомии [7]. У больных с пролиферативной ДР обнаружено повышение и уровня другого стимулятора ангиогенеза – плацентарного фактора роста (PlGF), а также CD54, интерлейкина-8 (IL-8) в витреальной жидкости [11]. В.В. Черных и соавт. зафиксировали увеличение концентрации VEGF, PEDF, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A, а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) в стекловидном теле у пациентов с пролиферативной ДР [12]. Исследование 36 цитокинов в жидкости стекловидного тела показало, что пациенты с пролиферативной ДР имеют более высокий уровень VEGF, VEGF-D, IL-8, IL-15 и IL-16 по сравнению с больными непролиферативной ДР [13]. В недавнем исследовании зафиксировано повышение содержания антагониста рецепторов IL-1 (IL-1ra), IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, IL-15, эотаксина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), интерферон- $\gamma$ -индуцируемого белка (IP-10), MCP-1, макрофагальных воспалительных белков 1 $\alpha$  и 1 $\beta$  (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ), хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при акти-

вации (RANTES), TNF- $\alpha$  и VEGF-A в жидкости стекловидного тела у больных СД 2 типа с пролиферативной ДР [14].

В.В. Нероев и соавт. провели сравнительный анализ уровня 45 цитокинов в образцах стекловидного тела и сыворотки крови у пациентов с осложненной пролиферативной ДР. Содержание IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, фактора роста гепатоцитов (HGF), лейкопения-ингибирующего фактора (LIF) и VEGF-A в стекловидном теле было значительно выше, чем в сыворотке крови, что подтверждает локальную интраокулярную продукцию этих медиаторов. Показана связь гемофтальма, рubeоза радужки и активности пролиферативной ДР с увеличением концентрации соответственно IL-8 и IP-10, LIF, MCP-1. Возрастание содержания IL-6 и эпидермального фактора роста (EGF) выявлено при сочетании гемофтальма и массивной фиброзной пролиферации [15]. Высокий уровень IL-6 и MCP-1 у больных пролиферативной ДР может сохраняться после витрэктомии, повышая риск диабетического макулярного отека (ДМО) [16]. Исследования протеома стекловидного тела с помощью масс-спектрометрии показали ассоциацию PEDF с ДМО [17]. В фиброваскулярных мембранах, удаленных у пациентов с пролиферативной ДР, обнаруживается повышенная экспрессия NLRP3-инфламмасом, что согласуется с данными об увеличении концентрации маркеров инфламмасом – IL-1 $\beta$  и IL-18 [18].

Представленные данные свидетельствуют о том, что витреальные ангиогенные и провоспалительные цитокины могут являться биомаркерами пролиферативной ДР.

**Водянистая влага.** Исследование цитокинов возможно проводить и в водянистой влаге – желеобразной жидкости передней и задней камер глаза. Показаны тесные корреляции между уровнем VEGF и IL-6 в водянистой влаге и витреальной жидкости у пациентов с пролиферативной ДР, а также ассоциация между повышением содержания этих цитокинов в обеих жидкостях и тяжестью и активностью процесса в сетчатке [19]. В другой работе показаны корреляции концентрации VEGF-A, IL-8 и PlGF в водянистой влаге с таковыми в витреальной жидкости (но не в плазме) у пациентов с пролиферативной ДР. Уровень VEGF-A был ниже после введения анти-VEGF препаратов [20]. Установлено, что увеличение содержания VEGF в водянистой влаге наблюдается и у больных непролиферативной ДР, при этом степень повышения продукции цитокина пропорциональна выраженности изменений сетчатки [21].

H. Wu et al. провели сравнительное исследование панели цитокинов (VEGF, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4,

IL-5, IL-6, IL-10, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) в водянистой влаге с помощью мультиплексного анализа у пациентов без ДР, с непролиферативной ДР, пролиферативной ДР, а также у пациентов без СД, оперированных по поводу катаракты (контрольная группа). Не выявлено различий между пациентами без ДР и контролем по уровню исследованных цитокинов. Напротив, у больных непролиферативной ДР концентрация всех молекул была увеличена. Больные пролиферативной ДР отличались от пациентов с непролиферативной ДР более высоким уровнем VEGF, IL-2 и IL-5 [22]. В другом исследовании содержании VEGF, IL-6, IL-8, IL-10, TGF- $\beta$  и MCP-1 в водянистой влаге возрастало с увеличением тяжести ДР, особенно в группе лиц с неоваскулярной глаукомой [23]. Н. Zhang et al. выявили, что уровень IL-23 в водянистой влаге повышен у больных СД даже без ДР и увеличивается по мере нарастания выраженности ДР. У больных ДР с выраженностью процесса на глазном дне было ассоциировано повышение концентрации IL-17 и снижение содержания IL-10 [24].

Таким образом, уровень провоспалительных цитокинов в водянистой влаге глаза отражает выраженность ДР. Ограничением для применения метода являются относительная труднодоступность и малый объем получаемых образцов.

**Слезная жидкость.** В последние годы наблюдается большой интерес к слезной жидкости как потенциальному источнику биомаркеров. Ее преимуществом по сравнению с кровью и водянистой влагой являются большая доступность и более простой состав. Сообщалось, что у пациентов с СД повышение уровня TNF- $\alpha$  и IL-8 в слезной жидкости пропорционально выраженности ДР [25]. Исследование 27 цитокинов в слезной жидкости с помощью мультиплексного анализа показало увеличение концентрации MCP-1 и IP-10 у больных СД с наличием и отсутствием ДР, а также изменение баланса между различными цитокинами при ДР (IFN- $\gamma$ /IL-5, IL-2/IL-5, IFN- $\gamma$ /MCP-1, IL-4/MCP-1, IL-4/IL-8 и IL-12p70/IL-8) [26]. Показано, что уровень 27 цитокинов в стекловидном теле и в слезной жидкости, собранной с помощью тест-полосок Ширмера после интравитреальных инъекций, сопоставим, что можно объяснить витреальным рефлюксом. У пациентов с ДМО наблюдалось повышение содержания VEGF; соотношение IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$  было в 13 раз выше, чем у больных пролиферативной ДР [27].

Представленные данные свидетельствуют о том, что ангиогенные и провоспалительные цитокины (VEGF, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, MCP-1 IP-10, INF- $\gamma$ , PEDF и др.) биологических жидкостей глаза являются перспективными биомаркерами пролиферативной ДР (табл. 1). Роль

**Таблица 1.** Цитокины как перспективные биомаркеры ДР

**Table 1.** Cytokines as promising biomarkers for diabetic retinopathy

Процессы	Ангиогенез
	Воспаление
	Сосудистая проницаемость
	Дисфункция эндотелия
Объекты исследования	Плазма (сыворотка) крови
	Стекловидное тело
	Водянистая влага
	Слезная жидкость
Молекулы	VEGF
	TNF- $\alpha$
	IL-6, IL-8, IL-15, IL-17 и др.
	MCP-1
	IP-10, INF- $\gamma$
	PEDF

этих молекул как индикаторов непролиферативной ДР и ДМО заслуживает дальнейших исследований.

### Диабетическая нефропатия

СД является одной из ведущих причин хронической болезни почек (ХБП) в индустриально развитых странах. В развитии и прогрессировании ХБП диабетического генеза играют роль метаболические, гемодинамические факторы, а также процессы воспаления и фиброза [28, 29]. Соответственно, предпринимаются попытки найти биомаркеры диабетической нефропатии (ДН) среди регуляторов этих процессов.

**Плазма (сыворотка) крови.** Ассоциации уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови с наличием и прогрессированием ХБП у больных СД показаны в ряде исследований. У пациентов с СД 2 типа и ХБП обнаружено повышение концентрации IL-6, MIP-1, макрофагального CSF (M-CSF), а также фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF), при этом содержание M-CSF и MIP-1 $\alpha$  было больше, чем у больных без ХБП, а уровень M-CSF, MIP-1 $\alpha$  и IL-6 положительно коррелировал с альбуминурией [30]. Об ассоциации концентрации IL-6 с альбуминурией и функцией почек у лиц с СД 2 типа сообщали и другие авторы [31, 32]. Установлено, что содержание IL-6, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  увеличено у пациентов с СД 2 типа и ХБП [33], а уровень TNF- $\alpha$  ассоциирован с выраженностью ДН [34, 35]. У пациентов с терминальной ХБП наличие СД ассоциировано с более высоким уровнем TNF- $\alpha$  [36].

Современные исследования фиксируют рост распространенности неальбуминурического варианта ХБП среди больных СД [37]. Нами исследована панель из 27 цитокинов сыворотки крови у больных СД 2 типа с альбуминурическим и неальбуминурическим вариантами ХБП. Уровень IL-6, IL-17A, G-CSF, MIP-1 $\alpha$  и фактора роста фибробластов (bFGF) показал отрицательную корреляцию с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ), IL-10 и VEGF – с содержанием маркера интерстициального фиброза WFDC2. Многофакторный анализ позволил установить ассоциацию концентрации IL-17A и MIP-1 $\alpha$  с неальбуминурической ХБП, IL-6 – с альбуминурическим вариантом [38].

В ряде исследований изучено прогностическое значение ряда цитокинов при ДН. В проспективном исследовании ROADMAP (the Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention study) уровень MCP-1 являлся прогностическим индикатором возникновения микроальбуминурии у больных СД 2 типа [39]. У пациентов с ДН концентрация IL-6 и MCP-1 была ассоциирована с риском развития терминальной почечной недостаточности [40]. Другой хемокин, фактор стромальных клеток 1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$  /CXCL12), оказался предиктором снижения функции почек у лиц с СД в проспективном исследовании CRIC (the Chronic Renal Insufficiency Cohort study) [41]. В когорте участников исследования DCCT/EDIC (the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) концентрация растворимых рецепторов TNF- $\alpha$  (sTNFR1 и sTNFR2) в сыворотке крови оказалась независимым фактором риска макроальбуминурии и снижения функции почек у больных СД 1 типа [42, 43]. При СД 2 типа сывороточный уровень TNFR1 и sTNFR2 показал связь с наличием ДН и являлся независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [44]. В ранее упомянутом исследовании CRIC содержание sTNFR1, sTNFR2, MCP-1 и хитиназа-3-подобного протеина (YKL-40) было ассоциировано с прогрессированием ДН; TNFR-1, TNFR-2 и YKL-40 являлись предикторами снижения pСКФ [45]. Наконец, в исследовании REGARDS (the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) уровень sTNFR1 оказался независимым предиктором терминальной почечной недостаточности у лиц с СД и pСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [46].

В исследовании, проведенном в Нидерландах, оценивалась панель из 28 маркеров, отражающих процессы воспаления, фиброза, ангиогенеза и дисфункции эндотелия у больных СД 2 типа. Установлено, что комбинация, включавшая

MCP-1, sTNFR1, матриксные металлопротеиназы, тирозинкиназу, подоцин, фактор роста соединительной ткани (CTGF), склеростин, YKL-40 и N-терминальный натрийуретический пептид (NT-proCNP), повышает точность прогнозирования снижения фильтрационной функции почек при использовании вместе с традиционными факторами риска [47].

**Моча.** В ряде одномоментных исследований зафиксировано повышение мочевого экскреции провоспалительных и фиброгенных цитокинов у больных ДН. В частности, сообщалось об ассоциации повышенной альбуминурии и экскреции IL-1 $\beta$ , MCP-1, TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  у больных СД 1 типа. Выделение IL-1 $\beta$ , MCP-1, TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  при этом коррелировало с толщиной базальных мембран клубочков и канальцев, экскреция TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  и bFGF отражала выраженность фиброза клубочков [48, 49]. Мультиплексный анализ панели 27 цитокинов мочи больных СД 1 типа показал увеличение концентрации IL-8, IP-10, MCP-1, G-CSF, RANTES, TNF- $\alpha$  и эотаксина у пациентов с микроальбуминурией в сравнении с больными с нормальной экскрецией альбумина с мочой. Концентрация IP-10 и MCP-1 положительно коррелировала с альбуминурией и отрицательно – с pСКФ [50]. У пациентов с СД 2 типа описаны взаимосвязи между содержанием IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-18 в моче и биомаркерами повреждения подоцитов и дисфункции канальцев [51]. Мочевая экскреция MCP-1 при СД 2 типа прямо ассоциирована с альбуминурией и обратно – с pСКФ [34].

Показано, что мочевая экскреция MCP-1 может быть предиктором повышения альбуминурии [39] и прогрессирующего снижения функции почек [52–54]. Экскреция IL-6 и MCP-1 отражает риск прогрессирования ДН даже у больных без микроальбуминурии [55]. Данные о возрастании уровня провоспалительных цитокинов в плазме (сыворотке) крови и в моче в целом согласуются с данными о повышении продукции этих медиаторов в почках у больных ДН [56].

Вышеприведенные данные позволяют рассматривать провоспалительные и фиброгенные цитокины (прежде всего MCP-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , YKL-40, TGF- $\beta$  и bFGF) и рецепторы цитокинов (sTNFR1, sTNFR2) в качестве перспективных диагностических и прогностических маркеров диабетического поражения почек (табл. 2).

## Заключение

Поиск наиболее информативных диагностических и прогностических маркеров сосудистых осложнений СД остается одной из наиболее актуальных задач клинической медицины. В ряду возможных биомаркеров ангиопатий особое ме-

**Таблица 2.** Цитокины как перспективные биомаркеры ДН

**Table 2.** Cytokines as promising biomarkers for diabetic nephropathy

Процессы	Воспаление
	Фиброгенез
	Дисфункция эндотелия
	Проницаемость гломерулярного фильтра
Объекты исследования	Плазма (сыворотка) крови
	Моча
Молекулы	MCP-1
	IL-6
	TNF- $\alpha$ , sTNFR1, sTNFR2
	YKL-40
	TGF- $\beta$
	bFGF

сто занимают цитокины ввиду их важной роли в патогенезе. Представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости цитокинов как индикаторов развития и прогрессирования ДР и ДН. При этом в случае ДР наиболее информативно исследование цитокинов в структурах и жидкостях глаза (стекловидном теле, водянистой влаге, слезной жидкости), в то время как диабетическое поражение почек ассоциировано с изменением уровня ряда провоспалительных цитокинов в крови и моче.

При интерпретации результатов исследования уровня цитокинов следует помнить об их неспецифичности. Поскольку цитокины продуцируются и действуют «в команде», для суждения об изменениях их продукции может быть недостаточно определения одного показателя. Современные методы исследования (мультиплексный анализ, протеомный анализ) позволяют анализировать панели цитокинов в небольших по объему образцах биологического материала. Изучение комбинаций биомаркеров, включающих несколько цитокинов, повышают точность прогноза осложнений СД.

### Список литературы / References

1. IDF Diabetes Atlas. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
2. Rohm T.V., Meier D.T., Olefsky J.M., Donath M.Y. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31–55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013
3. Ramos H., Hernández C., Simó R., Simó-Serfat O. Inflammation: the link between neural and vascular impairment in the diabetic retina and therapeutic

implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(10):8796. doi: 10.3390/ijms24108796

4. Трунов А.Н., Черных Д.В., Еремина А.В., Черных В.В., Цитокины и факторы роста в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия*. 2017;(1):93–97. doi: 10.25276/0235-4160-2017-1-93-97

Trunov A.N., Chernykh D.V., Eremina A.V., Chernykh V.V. Cytokines and growth factors in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Oftal'molokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;(1):93–97. [In Russian]. doi: 10.25276/0235-4160-2017-1-93-97

5. Cao B., Zhang N., Zhang Y., Fu Y., Zhao D. Plasma cytokines for predicting diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients via machine learning algorithms. *Aging (Albany NY)*. 2020;13(2):1972–1988. doi: 10.18632/aging.202168

6. Mohan N., Monickaraj F., Balasubramanyam M., Rema M., Mohan V. Imbalanced levels of angiogenic and angiostatic factors in vitreous, plasma and postmortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy. *J. Diabetes Complications*. 2012;26(5):435–441. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.005

7. Wang J., Chen S., Jiang F., You C., Mao C., Yu J., Han J., Zhang Z., Yan H. Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *PLoS One*. 2014;9(10):e110531. doi: 10.1371/journal.pone.0110531

8. Gaonkar B., Prabhu K., Rao P., Kamat A., Rao Addoor K., Varma M. Plasma angiogenesis and oxidative stress markers in patients with diabetic retinopathy. *Biomarkers*. 2020;25(5):397–401. doi: 10.1080/1354750X.2020.1774654

9. Hang H., Yuan S., Yang Q., Yuan D., Liu Q. Multiplex bead array assay of plasma cytokines in type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy. *Mol. Vis.* 2014;20:1137–1145.

10. Xiao J., Zhang H., Yang F., Xiao M., Zhou L., Yu R., Shao X., Ea V., Su L., Zhang X., Li X. Proteomic analysis of plasma sEVs reveals that TNFAIP8 is a new biomarker of cell proliferation in diabetic retinopathy. *J. Proteome Res.* 2021;20(3):1770–1782. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c01048

11. Deuchler S., Schubert R., Singh P., Chedid A., Brui N., Kenikstul N., Kohnen T., Ackermann H., Koch F. Vitreous expression of cytokines and growth factors in patients with diabetic retinopathy – An investigation of their expression based on clinical diabetic retinopathy grade. *PLoS One*. 2021;16(5):e0248439. doi: 10.1371/journal.pone.0248439

12. Черных В.В., Трунов А.Н., Варваринский Е.В., Смирнов Е.В., Черных Д.В., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Дисбаланс цитокинов и факторов роста в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. *Сиб. науч. мед. ж.* 2014;34(3):61–66.

- Chernykh V.V., Trunov A.V., Varvarinskii E.V., Smirnov E.V., Chernykh D.V., Obukhova O.O., Gorbenco O.M., Shvayuk A.P. Imbalance content of the cytokines and growth factors in vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2014;34(3):61–66. [In Russian].
13. Loporchio D.F., Tam E.K., Cho J., Chung J., Jun G.R., Xia W., Fiorello M.G., Siegel N.H., Ness S., Stein T.D., Subramanian M.L. Cytokine levels in human vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Cells*. 2021;10(5):1069. doi: 10.3390/cells10051069
14. Sato T., Okazawa R., Nagura K., Someya H., Nishio Y., Enoki T., Ito M., Takeuchi M. Association between systemic factors and vitreous fluid cytokines in proliferative diabetic retinopathy. *J. Clin. Med.* 2023;12(6):2354. doi: 10.3390/jcm12062354
15. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. *Мед. иммунол.* 2020;22(2):301–310. doi: 10.15789/1563-0625-LAS-1802
- Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2020;22(2):301–310. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-LAS-1802
16. Yoshida S., Kubo Y., Kobayashi Y., Zhou Y., Nakama T., Yamaguchi M., Tachibana T., Ishikawa K., Arita R., Nakao S., ... Ishibashi T. 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. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306366
17. Hansen M.S., Rasmussen M., Grauslund J., Subhi Y., Cehofski L.J. Proteomic analysis of vitreous humour of eyes with diabetic macular oedema: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(5):e1043–e1051. doi: 10.1111/aos.15168
18. Chen H., Zhang X., Liao N., Mi L., Peng Y., Liu B., Zhang S., Wen F. Enhanced expression of NLRP3 inflammasome-related inflammation in diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59(2):978–985. doi: 10.1167/iovs.17-22816
19. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., Mimura T., Nakamura S., Sakata K., Hori S. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005;243(1):3–8. doi: 10.1007/s00417-004-0950-7
20. Wu F., Phone A., Lamy R., Ma D., Laotaweerung-sawat S., Chen Y., Zhao T., Ma W., Zhang F., Psaras C., Stewart J.M. Correlation of aqueous, vitreous, and plasma cytokine levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020;61(2):26. doi: 10.1167/iovs.61.2.26
21. Obadă O., Pantalon A.D., Rusu-Zota G., Hăisan A., Lupuşoru S.I., Constantinescu D., Chiseliță D. Aqueous humor cytokines in non-proliferative diabetic retinopathy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):909. doi: 10.3390/medicina58070909
22. Wu H., Hwang D.K., Song X., Tao Y. Association between aqueous cytokines and diabetic retinopathy stage. *J. Ophthalmol.* 2017;2017:9402198. doi: 10.1155/2017/9402198
23. Song S., Yu X., Zhang P., Dai H. Increased levels of cytokines in the aqueous humor correlate with the severity of diabetic retinopathy. *J. Diabetes Complications*. 2020;34(9):107641. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107641
24. Zhang H., Liang L., Huang R., Wu P., He L. Comparison of inflammatory cytokines levels in the aqueous humor with diabetic retinopathy. *Int. Ophthalmol.* 2020;40(10):2763–2769. doi: 10.1007/s10792-020-01463-9
25. Sorkhabi R., Ahoor M.H., Ghorbani Haghjo A., Tabei E., Taheri N. Assessment of tear inflammatory cytokines concentration in patients with diabetes with varying severity of involvement. *Exp. Eye Res.* 2022;224:109233. doi: 10.1016/j.exer.2022.109233
26. Liu J., Shi B., He S., Yao X., Willcox M.D., Zhao Z. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol. Vis.* 2010;16:2931–2938.
27. Srividya G., Jain M., Mahalakshmi K., Gayathri S., Raman R., Angayarkanni N. A novel and less invasive technique to assess cytokine profile of vitreous in patients of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2018;32(4):820–829. doi: 10.1038/eye.2017.285
28. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Иммуновоспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии. *Пробл. эндокринолог.* 2007;53(2):34–40. doi: 10.14341/probl200753234-40
- Bondar I.A., Klimontov V.V. Immune inflammatory mechanisms in the development of diabetic nephropathy. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2007;53(2):34–40. [In Russian]. doi: 10.14341/probl200753234-40
29. Donate-Correa J., Ferri C.M., Sánchez-Quintana F., Pérez-Castro A., González-Luis A., Martín-Núñez E., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Inflammatory cytokines in diabetic kidney disease: pathophysiologic and therapeutic implications. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;7:628289. doi: 10.3389/fmed.2020.628289
30. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мякина Н.Е., Тянь Н.В., Фазулина О.Н., Романов В.В. Повышенная концентрация воспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической болезнью почек. *Терапевт. арх.* 2015;87(6):45–49. doi: 10.17116/terarkh201587645-49

- Konenkov V.I., Klimontov V.V., Myakina N.E., Tyan N.V., Fazullina O.N., Romanov V.V. Increased serum concentrations of inflammatory cytokines in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(6):45–49. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201587645-49
31. Liu G.W., Zeng J.E., Li L.F. Correlation analysis of serum IGF-1 and IL-6 and urinary albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetic kidney disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:1082492. doi: 10.3389/fendo.2022.1082492
32. Devi S., Sahu S., Behera K.K., Sahoo D., Priyadarshini N. Assessment of the diagnostic utility of serum Omentin 1 and IL-6 in early stages of diabetic nephropathy. *J. Assoc. Physicians India*. 2022;70(4):11–12.
33. Aly R.H., Ahmed A.E., Hozayen W.G., Rabea A.M., Ali T.M., El Askary A., Ahmed O.M. Patterns of toll-like receptor expressions and inflammatory cytokine levels and their implications in the progress of insulin resistance and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Front. Physiol.* 2020;11:609223. doi: 10.3389/fphys.2020.609223
34. Wu C.C., Chen J.S., Lu K.C., Chen C.C., Lin S.H., Chu P., Sytwu H.K., Lin Y.F. Aberrant cytokines/chemokines production correlate with proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy. *Clin. Chim. Acta*. 2010;411(9-10):700–704. doi: 10.1016/j.cca.2010.01.036
35. Li X., Wu T.T., Chen J., Qiu W. Elevated expression levels of serum insulin-like growth factor-1, tumor necrosis factor- $\alpha$  and vascular endothelial growth factor 165 might exacerbate type 2 diabetic nephropathy. *J. Diabetes Investig.* 2017;8(1):108–114. doi: 10.1111/jdi.12542
36. Eloueyk A.K., Alameddine R.Y., Osta B.A., Awad D.M. Correlations between serum inflammatory markers and comorbidities in patients with end-stage renal disease. *J. Taibah. Univ. Med. Sci.* 2019;14(6):547–552. doi: 10.1016/j.jtumed.2019.10.003
37. Klimontov V.V., Korbut A.I. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13(1):474–479. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.014
38. Klimontov V.V., Korbut A.I., Orlov N.B., Dashkin M.V., Konenkov V.I. Multiplex bead array assay of a panel of circulating cytokines and growth factors in patients with albuminuric and non-albuminuric diabetic kidney disease. *J. Clin. Med.* 2020;9(9):3006. doi: 10.3390/jcm9093006
39. Scurt F.G., Menne J., Brandt S., Bernhardt A., Mertens P.R., Haller H., Chatzikyriakou C. Monocyte chemoattractant protein-1 predicts the development of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2022;38(2):e3497. doi: 10.1002/dmrr.3497
40. An Z., Qin J., Bo W., Li H., Jiang L., Li X., Jiang J. Prognostic value of serum interleukin-6, NF- $\kappa$ B plus MCP-1 assay in patients with diabetic nephropathy. *Dis. Markers*. 2022;2022:4428484. doi: 10.1155/2022/4428484
41. Anderson A.H., Xie D., Wang X., Baudier R.L., Orlandi P., Appel L.J., Dember L.M., He J., Kusek J.W., Lash J.P., ... CRIC Study Investigators. Novel risk factors for progression of diabetic and nondiabetic CKD: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2021;77(1):56–73.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.011
42. Lopes-Virella M.F., Baker N.L., Hunt K.J., Cleary P.A., Klein R., Virella G.; DCCT/EDIC Research Group. Baseline markers of inflammation are associated with progression to macroalbuminuria in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2317–2323. doi: 10.2337/dc12-2521
43. Baker N.L., Hunt K.J., Stevens D.R., Jarai G., Rosen G.D., Klein R.L., Virella G., Lopes-Virella M.F.; DCCT/EDIC Research Group. Association between inflammatory markers and progression to kidney dysfunction: Examining different assessment windows in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):128–135. doi: 10.2337/dc17-0867
44. Carlsson A.C., Östgren C.J., Nystrom F.H., Länne T., Jennersjö P., Larsson A., Årnlöv J. Association of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 with nephropathy, cardiovascular events, and total mortality in type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15:40. doi: 10.1186/s12933-016-0359-8
45. Schrauben S.J., Shou H., Zhang X., Anderson A.H., Bonventre J.V., Chen J., Coca S., Furth S.L., Greenberg J.H., Gutierrez O.M., ... CKD Biomarkers Consortium and the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study investigators. Association of multiple plasma biomarker concentrations with progression of prevalent diabetic kidney disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;32(1):115–126. doi: 10.1681/ASN.2020040487
46. Gutiérrez O.M., Shlipak M.G., Katz R., Waikar S.S., Greenberg J.H., Schrauben S.J., Coca S., Parikh C.R., Vasan R.S., Feldman H.I., ... Ix J.H. Associations of plasma biomarkers of inflammation, fibrosis, and kidney tubular injury with progression of diabetic kidney disease: A cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2022;79(6):849–857.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.018
47. Pena M.J., Heinzl A., Heinze G., Alkhalaf A., Bakker S.J., Nguyen T.Q., Goldschmeding R., Bilo H.J., Perco P., Mayer B., de Zeeuw D., Lambers Heerspink H.J. A panel of novel biomarkers representing different disease pathways improves prediction of renal function decline in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015;10(5):e0120995. doi: 10.1371/journal.pone.0120995
48. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надеев А.П. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста  $\beta$  на ранних

стадиях диабетической нефропатии. *Терапевт. арх.* 2008;80(1):55–57.

Bondar' I.A., Klimontov V.V., Nadeev A.P. Urinary excretion of proinflammatory cytokines and transforming growth factor beta at early stages of diabetic nephropathy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2008;80(1): 55–57. [In Russian].

49. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Парфентьева Е.М., Романов В.В., Надеев А.П. Экскреция с мочой фиброгенных и антифиброгенных факторов роста у больных сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязи с диабетической нефропатией. *Терапевт. арх.* 2012;84(6):36–40.

Bondar' I.A., Klimontov V.V., Parfent'eva E.M., Romanov V.V., Nadeev A.P. Urinary excretion of fibrogenic and antifibrotic growth factors in type 1 diabetic patients: the interrelationship with diabetic nephropathy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2012;84(6):36–40. [In Russian].

50. Liu J., Zhao Z., Willcox M.D., Xu B., Shi B. Multiplex bead analysis of urinary cytokines of type 2 diabetic patients with normo- and microalbuminuria. *J. Immunoassay Immunochem*. 2010;31(4):279–289. doi: 10.1080/15321819.2010.524860

51. Milas O., Gadalean F., Vlad A., Dumitrascu V., Velciov S., Gluhovschi C., Bob F., Popescu R., Ursosniu S., Jianu D.C., ... Petrica L. Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients. *J. Diabetes Complications*. 2020;34(2):107479. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107479

52. Tam F.W., Riser B.L., Meeran K., Rambow J., Pusey C.D., Frankel A.H. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and connective tissue growth factor (CCN2) as prognostic markers for progression of diabetic nephropathy. *Cytokine*. 2009;47(1):37–42. doi: 10.1016/j.cyt.2009.04.001

53. Nadkarni G.N., Rao V., Ismail-Beigi F., Fonseca V.A., Shah S.V., Simonson M.S., Cantley L., Devarajan P., Parikh C.R., Coca S.G. Association of urinary biomarkers of inflammation, injury, and fibrosis with renal function decline: The ACCORD trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2016;11(8):1343–1352. doi: 10.2215/CJN.12051115

54. Satirapoj B., Dispan R., Radinahamed P., Kitiyakara C. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):246. doi: 10.1186/s12882-018-1043-x

55. Phanish M.K., Chapman A.N., Yates S., Price R., Hendry B.M., Roderick P.J., Dockrell M.E.C. Evaluation of urinary biomarkers of proximal tubular injury, inflammation, and fibrosis in patients with albuminuric and nonalbuminuric diabetic kidney disease. *Kidney Int. Rep*. 2021;6(5):1355–1367. doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.012

56. Araújo L.S., Torquato B.G.S., da Silva C.A., Dos Reis Monteiro M.L.G., Dos Santos Martins A.L.M., da Silva M.V., Dos Reis M.A., Machado J.R. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):308. doi: 10.1186/s12882-020-01960-0

#### Сведения об авторах:

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru

Мавлянова Камилла Рустамалиевна, ORCID: 0009-0009-3970-7218, e-mail: kamilla.mavlyanova@mail.ru

#### Information about the authors:

Vadim V. Klimontov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru

Kamilla R. Mavlianova, ORCID: 0009-0009-3970-7218, e-mail: kamilla.mavlyanova@mail.ru

Поступила в редакцию 09.08.2023

Принята к публикации 07.01.2024

Received 09.08.2023

Accepted 07.01.2024