

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-14-18>



Оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов при двухэтапной витреальной хирургии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии

К.И. Коновалова ✉, М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203, Россия

Цель работы — определить содержание про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-10, MCP-1, ICAM-1, VEGF) в слезной жидкости (СЖ) пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) и осложненной начальной катарактой при одновременном выполнении факоэмульсификации катаракты (ФЭК) с имплантацией ИОЛ и витреоретинальной хирургией (ВРХ) в сравнении с просто ВРХ. **Материал и методы.** В исследование включены 34 пациента с ПДР и осложненной начальной катарактой, разделенных на две группы. В I группе первый этап — ВРХ с силиконовой тампонадой, второй этап — ФЭК с имплантацией ИОЛ одновременно с плановым удалением силиконового масла (СМ). Во II группе первый этап — ФЭК с имплантацией ИОЛ одновременно с ВРХ + силиконовая тампонада. Второй этап — удаление СМ из витреальной полости. У пациентов обеих групп исследованы образцы СЖ до операции и на 2-е сутки после первого этапа хирургического лечения. **Результаты.** Во II группе по сравнению с I группой на 2-е сутки после первого этапа хирургического лечения повышены в 2,5–5 раз концентрации в СЖ IL-8, MCP-1, ICAM-1. **Заключение.** Повышение концентрации цитокинов IL-8, MCP-1 и ICAM-1 в СЖ после одновременного выполнения ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ в сравнении с просто ВРХ указывает на необходимость дальнейшего изучения роли воспалительного компонента в патогенезе развития послеоперационных осложнений у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР.

Ключевые слова: цитокины; пролиферативная диабетическая ретинопатия; витреоретинальная хирургия; факоэмульсификация катаракты

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Коновалова К.И., Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р. Оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов при двухэтапной витреальной хирургии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 14–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-14-18>

Assessment of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in two-phase surgical treatment of patients with advanced proliferative diabetic retinopathy

Karina I. Konovalova ✉, Mikhail M. Shishkin, Rinat R. Fayzrakhmanov

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia
kaleria1992@yandex.ru

The purpose is to estimate the content of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-10, MCP-1, ICAM-1, VEGF) in the tear liquid of patients with advanced proliferative diabetic retinopathy (PDR) and complicated primary cataract after phacoemulsification and IOL implantation performed simultaneously with vitreoretinal surgery vs. vitreoretinal surgery alone. **Material and methods.** 34 patients

with PDR and complicated primary cataract were divided into two groups. Group 1 received a two-phase surgical procedure: (a) vitreoretinal surgery (VRS) with silicone oil tamponade followed by (b) phacoemulsification surgery, IOL implantation and silicone oil removal. Group 2 was subjected to (a) phacoemulsification simultaneously with vitreoretinal surgery and silicone oil tamponade and (b) silicone oil removal from the vitreous cavity. Both groups had their tear liquid samples examined before the surgery and on the 2nd day after the 1st phase. **Results.** Group 2 revealed a 2 to 2.5 times higher concentration of IL-8, MCP-1 and ICAM-1 as compared to Group 1. **Conclusion.** Increased concentrations of IL-8, MCP-1, and ICAM-1 in the tear after phacoemulsification surgery and IOL implantation coupled with vitreoretinal surgery as compared to vitreoretinal surgery alone requires additional research of the role played by the inflammatory component in the pathogenesis of postsurgical complications in advanced PDR patients.

Keywords: cytokines; proliferative diabetic retinopathy; vitreoretinal surgery; phacoemulsification

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Konovalova K.I., Shishkin M.M., Fayzrahmanov R.R. Assessment of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in two-phase surgical treatment of patients with advanced proliferative diabetic retinopathy. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 14-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-14-18>

В настоящее время не вызывает сомнений, что витреоретинальная хирургия (ВРХ) является золотым стандартом хирургического лечения далеко зашедшей стадии пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) [1]. Однако до сих пор не существует единого мнения по вопросу о сроках удаления начальной катаракты у данной категории пациентов. Ряд авторов придерживаются мнения, что следует выполнять фактоэмульсификацию катаракты (ФЭК) одновременно с ВРХ, и обосновывают это лучшей визуализацией глазного дна во время и после оперативного вмешательства, наличием технических сложностей при удалении катаракты на авитреальном глазу [2, 3]. Но в то же время, как показывают результаты наших исследований, одномоментное выполнение ВРХ и ФЭК сопровождается более выраженной ответной воспалительной реакцией и увеличивает риск развития послеоперационных осложнений [4]. Наши наблюдения подтверждаются и работами других авторов, которые также отмечают более выраженное послеоперационное воспаление после комбинированной хирургии по сравнению с просто ВРХ [5, 6].

В последнее время несомненный интерес вызывает изучение патогенетических аспектов развития и прогрессирования ПДР. Анализ научных публикаций, посвященных данной проблеме, свидетельствует о роли воспалительного процесса в патогенезе ПДР [7–9]. Известно, что важным фактором возникновения и развития воспалительного процесса является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Показано, что у пациентов с ПДР достоверно повышена концентрация провоспалительных цитокинов, а также отмечено достоверное повышение их концентрации после выполнения ВРХ [8–11].

В то же время исследование и анализ содержания уровня про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости (СЖ) у пациентов с далеко зашедшей ПДР и осложненной начальной катарактой при одновременном выполнении ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ в сравнении с просто ВРХ практически не проводились.

ЦЕЛЬ работы — изучить содержание про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-10, MCP-1, ICAM-1, VEGF) в СЖ у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой при одновременном выполнении ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ в сравнении с просто ВРХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное исследование. Обследовано 34 пациента с далеко

зашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой. Формулировку диагноза «далеко зашедшая стадия» ПДР использовали в соответствии с «Модифицированной классификацией диабетической ретинопатии ETDRS» [12]. Критерии включения: наличие далеко зашедшей стадии ПДР и осложненной начальной катаракты; сахарный диабет (СД) II типа в стадии компенсации/субкомпенсации (целевое значение Hb_{A1c} < 7,5%); пациенты, которым в ходе ВРХ вводили силиконовое масло (СМ). Критерии исключения: СД в стадии декомпенсации (целевое значение Hb_{A1c} > 7,5%); ранее перенесенные травмы или оперативные вмешательства на глазном яблоке; наличие руброза радужки, открытоугольной или закрытоугольной глаукомы; декомпенсированная артериальная гипертензия (артериальное давление > 160/100 мм рт. ст.); менее чем 6 мес после перенесенного инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения.

Показаниями к ВРХ являлись: витреопапиллярный тракционный синдром (n = 14) — 41,2%, витреоретинальный тракционный синдром (n = 8) — 23,5%, тракционная отслойка сетчатки (n = 12) — 35,3%. Исследуемые группы были сопоставимы по длительности и типу СД, его компенсации, возрасту и гендерной принадлежности (p > 0,05) (табл. 1).

Всем пациентам была выполнена ВРХ с тампонадой витреальной полости СМ. В зависимости от сроков удаления начальной катаракты были выделены две группы.

— Группа I (n = 17) — пациенты с ПДР, которым ВРХ и ФЭК были выполнены поэтапно: первый этап — ВРХ с силиконовой тампонадой, второй этап — ФЭК + имплантация ИОЛ одновременно с плановым удалением СМ.

— Группа II (n = 17) — пациенты с ПДР, которым ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ с силиконовой тампонадой были

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n = 34)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined patients (n = 34)

Показатель Parameter	Группа I Group I n = 17	Группа II Group II n = 17
Возраст, лет Age, yrs	62,7 ± 12,1	61,7 ± 6,3
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	7/10	8/9
Длительность СД Diabetes mellitus duration	17,2 ± 6,3	17,4 ± 5,1
Целевое значение Hb _{A1c} Target Hb _{A1c} level	6,76 ± 1,32	6,82 ± 1,24

выполнены одномоментно. Второй этап — удаление СМ из витреальной полости.

Объем ВРХ у всех пациентов включал 3-портовую микроинвазивную витрэктомия 25G с сегментацией и деламинацией фиброваскулярных мембран, эндолазеркоагуляцией сетчатки, тампонадой витреальной полости СМ. ФЭК выполняли по стандартной методике. Пациентам обеих групп второй этап — удаление СМ — осуществляли с помощью 2-портового доступа с использованием инструментов 25G через 2–6 мес после ВРХ.

Для проведения лабораторных иммунологических исследований отобрали 68 проб СЖ. Забор 70–100 мкл СЖ производили с помощью автоматического пипеточного дозатора «Ленпипет ЛАЙТ» (10–100 мкл) из нижнего свода конъюнктивной полости до операции и на 2-е сутки после первого этапа хирургического лечения у пациентов обеих групп. Собранные образцы СЖ помещали в стерильные пробирки типа Eppendorf и однократно замораживали при температуре -20°C . Срок хранения образцов не превышал 6 мес.

Исследование образцов СЖ проводилось методом мультиплексного анализа. Для определения уровня 6 цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-10, MCP-1, ICAM-1, VEGF) использовали метод проточной флуориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем Pro human Single-Plex set для каждого исследуемого цитокина с предварительным смешиванием в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Концентрация цитокинов в исследуемых образцах высчитывалась автоматически с использованием программы Bio-Plex Manager.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 12 от 17.06.2020). Получено информированное согласие на участие в исследовании у всех пациентов.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью t-теста для независимых выборок в программе Statistica 12. Результаты описательной статистики в таблицах 1 и 2 представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ цитокинового профиля СЖ пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой выявил, что концентрации IL-1 β и IL-10 оказались ниже порогового уровня, а статистически значимые различия были обнаружены в уровне следующих цитокинов: IL-8, MCP-1, VEGF и ICAM-1.

Данные, представленные в таблице 2, показывают, что у пациентов обеих групп статистически значимой разницы в концентрации изучаемых цитокинов (IL-8, MCP-1, VEGF и ICAM-1) до оперативного лечения не обнаружено ($p > 0,05$).

Концентрация IL-8, являющегося мощным медиатором воспаления, в СЖ пациентов II группы на 2-е сутки после комбинированного выполнения ВРХ и ФЭК более чем в 4 раза выше ($p < 0,001$), чем у пациентов I группы после ВРХ. В то время как уровень моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), обладающего выраженными провоспалительными свойствами, после первого этапа хирургического лечения у пациентов II группы оказался в 2,5 раза выше, чем у пациентов I группы ($p < 0,001$).

Концентрация фактора межклеточной адгезии (ICAM-1) у пациентов после факовитрэктомии увеличена в 5 раз относительно показателя пациентов I группы, которым была выполнена ВРХ ($p < 0,001$).

Высокие концентрации провоспалительных цитокинов IL-8, MCP-1 и ICAM-1, вероятно, отражают их участие в воспалительном звене патогенеза послеоперационных осложнений у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР.

Интерлейкин-8 (IL-8) (СХС-хемокин) является одним из основных хемокинов, принимающих участие в регуляции воспалительного ответа, обеспечивая аттракцию нейтрофилов и лимфоцитов к очагу воспаления [7, 10]. В ряде исследований показано достоверное увеличение концентрации IL-8 в стекловидном теле (СТ) у пациентов с ПДР [9, 11]. Авторы отмечают, что повышенные уровни IL-8 и MCP-1 могут быть маркерами ишемической воспалительной реакции и предшествовать развитию неоваскуляризации при ПДР [9–11]. Y. Wakabayashi и соавт. [13] выдвинули предположение, что повышенные концентрации и взаимодействие IL-8, MCP-1, эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и других цитокинов приводят к активации неоангиогенеза через воспалительный процесс. J. Boss и соавт. [14] показали, что повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-1 β и TNF- α в СТ регистрируется не только у пациентов с ПДР, но и у пациентов с непролиферативной стадией ДР. Предполагается, что повышенная концентрация и накопление данных медиаторов воспаления способствует прогрессированию ДР и ранней гибели нейрональных клеток сетчатки [14, 15].

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) (СС-хемокин) — провоспалительный цитокин, хемоаттрактант для моноцитов, макрофагов и активированных Т-лимфоцитов, является мощным индуктором ангиогенеза и фиброзной пролиферации [9, 11]. Исследования, проведенные J. Liu и соавт. [16], показали достоверное увеличение концентрации MCP-1 и IP-10 в СЖ пациентов с ДР

Таблица 2. Концентрация цитокинов (пг/мл) в слезной жидкости до хирургического лечения и на 2-е сутки после ВРХ ($M \pm \sigma$)
Table 2. Concentration of cytokines (pg/ml) in the tear samples before surgical treatment and on the 2nd day after vitreoretinal surgery ($M \pm \sigma$)

Цитокины Cytokines	Группа I Group I		Группа II Group II	
	до операции before surgery n=17	на 2-е сутки после ВРХ 2 days after VRS n=17	до операции before surgery n=17	на 2-е сутки после ВРХ 2 days after VRS n=17
IL-8	23,59 $\pm$ 8,9	118,86 $\pm$ 19,20*	24,89 $\pm$ 9,70	481,35 $\pm$ 69,60*#
MCP-1	91,28 $\pm$ 19,9	161,68 $\pm$ 33,90*	94,16 $\pm$ 21,78	398,84 $\pm$ 62,17*#
VEGF	117,80 $\pm$ 23,57	149,90 $\pm$ 32,81	116,61 $\pm$ 24,46	148,33 $\pm$ 31,10
ICAM-1	1834,10 $\pm$ 337,68	9210,76 $\pm$ 2857,40*	1845,5 $\pm$ 329,9	48723,79 $\pm$ 9412,58*#

Примечание. * — $p < 0,001$ к значениям до лечения, # — $p < 0,001$ к значениям I группы на 2-е сутки после ВРХ.

Note. * — $p < 0.001$ in relation to the values before treatment, # — $p < 0.001$ in relation to the values of group I on the 2nd day after the vitreoretinal surgery (VRS).

относительно контрольной группы. Большое число работ посвящено оценке влияния повышенного уровня МСР-1 во влаге передней камеры и СТ на течение ДР [9–11]. Так, J. Jonas и соавт. [17] отметили, что высокий уровень ICAM-1, МСР-1, IL-6, IL-8, VEGF во влаге передней камеры у пациентов с СД напрямую коррелирует с увеличением толщины центральной зоны сетчатки. S. Yoshida и соавт. [11] сравнили концентрации МСР-1 и IL-6 в СТ у пациентов с ПДР до витрэктомии и примерно через 7 мес после нее во время имплантации ИОЛ и показали, что содержание цитокинов достоверно выше после выполнения ВРХ. Вместе с тем уровень МСР-1 в СТ достоверно выше у пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО), чем у пациентов без ДМО, что может указывать на наличие длительного воспаления даже после успешной ВРХ у данной категории больных [9].

Молекула межклеточной адгезии I типа (ICAM-1) опосредует адгезию и трансмиграцию лейкоцитов, потенцируя лейкоцитоз, который, в свою очередь, играет важную роль в повреждении эндотелиальных клеток и нарушении сосудистой проницаемости [17, 18]. Усиление экспрессии ICAM-1, а также VCAM-1, PECAM-1 и Р-селектина приводит к адгезии лейкоцитов к клеткам эндотелия и увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов сосудистой проницаемости, способствуя повреждению плотных контактов между эндотелиальными клетками и приводя к инфильтрации нейросенсорной сетчатки лейкоцитами с последующим нарушением гематоретинального барьера. Показано, что блокада ICAM-1 моноклональными антителами тормозит адгезию лейкоцитов и может предотвратить потерю перicytот и эндотелиальных клеток, поддерживая гематоретинальный барьер [18, 19].

Статистически значимой разницы в концентрации VEGF в исследуемых группах не обнаружено ($p > 0,05$). Кроме того, средние значения вазопротерогенного фактора VEGF составили $117,80 \pm 23,57$ и $116,61 \pm 4,46$ пг/мл до хирургического лечения, $149,90 \pm 32,81$ и $148,33 \pm 31,10$ пг/мл после операции у пациентов I и II групп соответственно. Следует отметить, что эти данные ниже показателей VEGF-A в СЖ пациентов с ДР, представленных другими авторами [8, 9], что, в свою очередь, может быть связано с уменьшением продукции данного цитокина поврежденными клетками сетчатки на далеко зашедшей стадии ПДР. Наши результаты отчасти согласуются с данными ряда исследователей, которые также отмечают значительное снижение уровня VEGF-A у пациентов с далеко зашедшей ПДР. Так, исследования, проведенные Ю.А. Борзиловой и соавт. [20] при изучении уровня VEGF-A в СЖ при различных стадиях ДР, выявили, что у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР, при которой отмечены фатальные изменения сетчатки и стекловидного тела (отслойка, выраженный глиоз), но без признаков неоваскуляризации переднего отрезка глаза, выявлено значительное снижение этого показателя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР после одновременного выполнения ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ достоверно повышена концентрация IL-8, МСР-1 и ICAM-1 в СЖ в сравнении с просто ВРХ. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения роли воспалительного компонента в патогенезе развития послеоперационных осложнений у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР.

Литература/References

1. Петрачков Д.В., Казаков И.С., Артемов М.А., Аржуханов Д.Д. Особенности послеоперационного периода у пациентов с тракционной отслойкой сетчатки на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии с завершением операции на сбалансированном физиологическом растворе (без тампонады). Современные технологии в офтальмологии. 2019; 26 (1): 147–52. [Petrachkov D.V., Kazakov I.S., Artemov M.A., Arzhukhanov D.D. Features of the postoperative period in patients with traction retinal detachment on the background of proliferative diabetic retinopathy with the completion of surgery on a balanced salt solution (without tamponade). *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019; 26 (1): 147–52 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-147-152>
2. Rey A., Jurgens I., Maseras X., et al. Visual outcome and complications of cataract extraction after pars plana vitrectomy. *Clinical Ophthalmology*. 2018; 12: 989–94. <https://doi.org/10.2147/oph.s161223>
3. Rajesh S.J. Phacoemulsification in completely vitrectomized eyes: intraoperative analysis of modified phaco sleeve. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016; 64 (9): 659–62. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.97072>
4. Коновалова К.И., Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р. Выполнение факто-эмulsionификации начальной катаракты у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии вторым этапом после витреоретинальной хирургии. Сахарный диабет. 2020; 23 (5): 452–8. [Konovalova K.I., Shishkin M.M., Fayzrahmanov R.R. Phacoemulsification of primary cataract by the second stage after vitreoretinal surgery of PDR patients. *Diabetes mellitus*. 2020; 23 (5): 452–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/DM12256>
5. Rivas-Aguino P., Garcia-Amaris R.A., Berrocal M.H., et al. Pars plana vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation for the management of cataract and proliferative diabetic retinopathy: comparison of a combined versus two-step surgical approach. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol*. 2009; 84 (1): 31–8. <https://doi.org/10.4321/s0365-66912009000100005>
6. Treumer F., Bunse A., Rudolf M., Roeder J. Pars plana vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation. Comparison of clinical complications in a combined versus two-step surgical approach. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2006; 244 (7): 808–15. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0146-9>
7. Трунов А.Н., Черных Д.В., Еремина А.В., Черных В.В. Цитокины и факторы роста в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. Офтальмохирургия. 2017; 1: 93–7. [Trunov A.N., Chernykh D.V., Eremina A.V., Trunov V.V. Cytokines and growth factors in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017; 1: 93–7 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-1-93-97>
8. 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; 22 (2): 301–10. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Medical Immunology*. 2020; 22 (2): 301–10 (in Russian)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LAS-1802>
9. Lopez-Contreras A.K., Martinez-Ruiz M.G., Olvera-Montano C., et al. Importance of the use of oxidative stress biomarkers and inflammatory profile in aqueous and vitreous humor in diabetic retinopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020. 9 (9): 891. <https://doi.org/10.3390/antiox9090891>
10. Raczynska D., Lisowska K.A., Pietruczuk K., et al. The level of cytokines in the vitreous body of severe proliferative diabetic retinopathy patients undergoing posterior vitrectomy. *Current pharmaceutical design*. 2018; 24 (27): 3276–81. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180926110704>
11. Yoshida S., Kubo Y., Kobayashi Y., et al. Increased vitreous concentration of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*. 2015; 99 (7): 960–6. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306366>
12. Балашевич Л.И., Бржецкий В.В., Измайлов А.С. Глазные проявления диабета. СПб.: Изд. дом СПб МАПО; 2004. [Balashevich L.I., Brzhesky V.V., Izmailov A.S. Ocular manifestations of diabetes mellitus. *Izd. Dom SPb MAPO*; 2004 (in Russian)].
13. Wakabayashi Y., Usui Y., Okunuki Y., et al. Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012; 53 (10): 6403–10. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10367>
14. Boss J.D., Singh P.K., Pandya H.K., et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017; 58: 5594–603. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21973>
15. Rubsam A., Parikh S., Fort P.E. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19 (4): 942. <https://doi.org/10.3390/ijms19040942>

16. Liu J., Shi B., He S., et al. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Molecular Vision*. 2010 Dec; 16: 2931–8. PMID: 21203348
17. Jonas J.B., Jonas R.A., Neumaier M., Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. *Retina*. 2012; 32 (10): 2150–7. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182576d07>
18. Ying Yan, Li Zhu, Ling Hong, et al. The impact of ranibizumab on the level of intercellular adhesion molecule type 1 in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2016; 94 (4): 358–64. <https://doi.org/10.1111/aos.12806>
19. Bhagat N., Grigorian R.A., Tutela A., Zarbin M.A. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of Ophthalmology*. 2009; 54 (1): 1–32. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.10.001>
20. Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В. и др. Уровень VEGF-A в слезной жидкости при диабетической ретинопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 6 (155): 16–8. [Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V., et al. The level of VEGF-A in the lacrimal fluid of diabetic retinopathy. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2015; 6 (155): 16–8 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: К.И. Коновалова — сбор и обработка данных, написание текста статьи; М.М. Шишкин — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, хирургическое лечение пациентов, редактирование статьи; Р.Р. Файзрахманов — анализ полученных данных, хирургическое лечение пациентов, редактирование статьи.

Authors' contribution: K.I. Konovalova — data collection and processing, writing the article; M.M. Shishkin — concept and design of the study, data analyzing, surgical treatment of the patients, editing the article; R.R. Fayzrakhmanov — data analyzing, surgical treatment of the patients, editing the article.

Поступила: 18.01.2021. Переработана: 05.02.2021. Принята к печати: 18.02.2021

Originally received: 18.01.2021. Final revision: 05.02.2021. Accepted: 18.02.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203, Россия

Карина Игоревна Коновалова — врач-офтальмолог

Михаил Михайлович Шишкин — д-р мед. наук, профессор, главный офтальмолог

Ринат Рустамович Файзрахманов — д-р мед. наук, заведующий центром офтальмологии

Для контактов: Карина Игоревна Коновалова,
kaleria1992@yandex.ru

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Karina I. Konovalova — ophthalmologist

Mikhail M. Shishkin — Dr. of Med. Sci., professor, chief ophthalmologist

Rinat R. Fayzrakhmanov — Dr. of Med. Sci., head of the center of ophthalmology

Contact information: Karina I. Konovalova,
kaleria1992@yandex.ru