

Нарушения цитокиновой регуляции в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии

Д.В. Черных¹, Е.В. Смирнов¹, О.М. Горбенко², А.П. Шваюк², О.О. Обухова², Л.А. Трунова², В.В. Черных¹, А.Н. Трунов^{1, 2}

¹ Новосибирский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

² ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить содержание трансформирующего фактора роста бета 2 (TGF-β2), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактора пигментного эпителия (PEDF) и ряда цитокинов в стекловидном теле у пациентов с ПДР для оценки активности пролиферативного и иммуновоспалительного процессов.

Материал и методы. Были исследованы образцы стекловидного тела пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и тракционной отслойкой сетчатки и пациентов с тракционной отслойкой сетчатки без ПДР (контроль). Методом иммуноферментного анализа были определены концентрации TGF-β2, VEGF, PEDF MCP-1 интерлейкинов 4, 6, 8, 10, 17A.

Результаты. В стекловидном теле пациентов с ПДР определяется достоверное повышение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-17A, ИЛ-8, ИЛ-6, MCP-1, противовоспа-

лительного цитокина ИЛ-4, трансформирующего фактора роста бета 2, фактора роста сосудистого эндотелия, фактора пигментного эпителия и моноцитарного хемотаксического белка-1.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии нарушений цитокиновой регуляции в патогенезе ПДР. Установлено, что в патогенезе ПДР определяется активность местного воспалительного и пролиферативного процессов. Выявленные коррелятивные взаимосвязи свидетельствуют о взаимозависимости этих процессов. Выявленное в исследовании достоверное повышение в стекловидном теле пациентов с ПДР белка MCP-1 позволяет сделать предположение об его участии в механизмах сосудистой пролиферации.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, воспаление, пролиферация, цитокины, факторы роста. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. – 2015. – № 2. – С. 50-54.

Для корреспонденции:

Черных Дмитрий Валерьевич, врач-офтальмолог 5-го офтальмологического отделения;

Смирнов Евгений Валерьевич, канд. мед. наук, зав. 5-м офтальмологическим отделением;

Черных Валерий Вячеславович, докт. мед. наук, профессор, директор Новосибирского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

Трунов Александр Николаевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины», зам. директора по науч. работе

Новосибирский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 630071, Новосибирск, ул. Колхидская, 10

E-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Горбенко Ольга Михайловна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории иммунологии;

Шваюк Аля Петровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории иммунологии;

Обухова Ольга Олеговна, докт. мед. наук, ведущ. науч. сотрудник лаборатории иммунологии;

Трунова Лилия Алексеевна, докт. мед. наук, профессор, член-корр. РАН, гл. науч. сотрудник лаборатории иммунологии

ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины»

Адрес: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

ABSTRACT

Violations of cytokine regulation in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathyD.V. Chernykh¹, E.V. Smirnov¹, O.M. Gorbenko², A.P. Shvayuk², O.O. Obuhova², L.A. Trunova², V.V. Chernykh¹, A.N. Trunov^{1,2}¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Novosibirsk Branch;² The Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk

Purpose. To study the content of the transforming growth factor-beta 2 (TGF- β 2), vascular endothelial growth factor (VEGF), pigment epithelium factor (PEDF) and several cytokines in the vitreous body in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR), to evaluate an activity of proliferative and immune-inflammatory process.

Material and methods. Vitreous samples of patients with proliferative diabetic retinopathy and retinal detachment traction were examined as well as patients with traction retinal detachment without the PDR (control). Concentration of TGF- β 2, VEGF, PEDF MCP-1, interleukin 4, 6, 8, 10, 17A was determined by the ELISA method.

Results. A reliable increase in the concentrations of pro-inflammatory cytokines IL-17A, IL-8, IL-6, MCP-1, anti-inflammatory cytokine IL-4, transforming growth factor-beta 2, vascular en-

dothelial growth factor, factor of pigment epithelium and monocyte chemotactic protein-1 was detected in the vitreous of PDR patients.

Conclusions. The findings indicate the existence of cytokine regulation violations in the PDR pathogenesis. It was noted that the activity of local inflammatory and proliferative processes was determined in the PDR pathogenesis. The revealed correlative relationships indicate interdependence of these processes. The detected reliable increase of monocyte chemotactic protein-1 in the vitreous of PDR patients, allows to make an assumption about its participation in the mechanisms of vascular proliferation.

Key words: proliferative diabetic retinopathy, inflammation, proliferation, cytokines, growth factors. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Ophthalmosurgery.- 2015.- No. 2.- P. 50-54.

Не вызывает сомнения, что одним из тяжелых специфических поражений глаза при сахарном диабете является пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР). Данные научных исследований свидетельствуют, что распространенность ПДР зависит от длительности течения патологического процесса, адекватности проводимого комплексного лечения. К осложнениям, связанным с прогрессированием ПДР, можно отнести рецидивирующие внутриглазные кровоизлияния, фиброз сетчатки и стекловидного тела, тракционную отслойку сетчатки, атрофию зрительного нерва и др., что приводит к потере зрения и развитию необратимой слепоты [1, 2, 6, 11, 13, 22].

В ряде исследований последних лет показано, что значимую роль в механизмах развития ПДР играет прогрессивное нарастание содержания фактора роста сосудистого эндотелия, а также дисбаланс биологически активных веществ, обладающих пролиферативной, анги-

огенной, а также антиангиогенной активностью [3, 7, 15, 19, 28]. В ряде научных публикаций обсуждается значимость в патогенезе ПДР активности воспалительного процесса и иммунного реагирования, дисбаланс различных классов цитокинов, матричных металлопротеиназ и других биологически активных субстанций [4, 5, 12, 16, 24, 25].

Несмотря на активное изучение механизмов возникновения и развития ПДР, многие аспекты её патогенеза остаются недостаточно изученными, а сведения, касающиеся значимости дисбаланса про-, противо- и регуляторных цитокинов во взаимосвязи с активацией синтеза факторов, активирующих пролиферацию, остаются дискуссионными. Все вышесказанное позволило сформулировать цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ

Изучить содержание трансформирующего фактора роста бета 2

(TGF- β 2), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактора пигментного эпителия (PEDF) и ряда цитокинов в стекловидном теле у пациентов с ПДР для оценки активности пролиферативного и иммунно-воспалительного процессов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике Новосибирского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение операции и забор стекловидного тела, а также использование данных исследования в научных целях.

Было обследовано 63 пациента (63 глаза), прошедших хирургическое лечение по поводу тракционной отслойки сетчатки. Средний возраст равнялся 52,6 \pm 4,5 года. Количество женщин в обследованной группе составило 34, мужчин – 29.

Все пациенты в зависимости от наличия ПДР были разделены на 2 группы. Основную группу составили 38 пациентов (38 глаз) с ПДР и тракционной отслойкой сетчатки. Средний возраст пациентов – 50,5±3,2 года (46-62 года). Количество женщин в группе – 22, мужчин – 16. Сахарный диабет 1 типа был у 8 пациентов. Сахарный диабет 2 типа – у 30 пациентов. Стаж заболевания сахарным диабетом у всех пациентов был более 8 лет (8-16 лет). Содержание гликозилированного гемоглобина HbA1c составило 9,9% (6,9-12,2%). Группу сравнения составили 25 пациентов (25 глаз) с тракционной отслойкой сетчатки, не болевших сахарным диабетом и, соответственно, не имевших признаков диабетической ретинопатии. Средний возраст пациентов – 53,5±2,6 лет. Количество женщин в группе – 12, мужчин – 13.

Выбор групп позволил при сходном уровне повреждения, связанного с отслойкой сетчатки, связать изменения концентраций изучаемых показателей в основной группе с наличием у пациентов ПДР.

Диагноз ПДР выставлен на основании обследования, включающего: визометрию, определение границ поля зрения и наличие скотом, бинокулярную офтальмоскопию с использованием напольного офтальмоскопа Heine Omega 200 и линзы 20 дптр, щелевой лампы Karl Zeiss SL 115 Classic и линзы Ocular Max Field 78 дптр, двухмерное ультразвуковое сканирование на установке Tomey UD 1000. Критерием исключения для обеих групп являлось наличие у пациентов острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, ПОУГ, увеита различной этиологии, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации.

Оперативное лечение отслойки сетчатки пациентам обеих групп проводили по стандартной методике задней трехпортовой витрэктомии 25G, 23G с использованием операционных систем «Constellation Vision System» (Alcon, США), «Stellaris PC» (Bausch+Lomb, США), Assistant (Optikon, Италия). В качестве исследуемого материала использовали стекловидное тело, забранное на начальных этапах витрэктомии. Для исключения попадания бессолевого раствора (BSS) забор материала осуществляли на фоне воздушной тампонады. Далее проводили мобилизацию сетчат-

ки, фиксацию сетчатки перфторорганическим соединением (ПФОС), эндолазеркоагуляцию.

Полученный биологический материал помещали в пробирки и центрифугировали в течение 10 минут при 1500 rpm, образовавшийся надосадочный слой помещали в пластиковые пробирки, замораживали при -200С и в дальнейшем использовали для лабораторной диагностики.

Определение VEGF, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в стекловидном теле выполняли на тест-системах для иммуноферментного анализа производства «Вектор-Бест» (Россия) по инструкции производителя. Определение PEDF в стекловидном теле выполняли на тест-системах для иммуноферментного анализа производства CUSABIO (КНР) по инструкции производителя. Определение интерлейкинов 4, 6, 8, 10, 17A в стекловидном теле выполняли на тест-системах для иммуноферментного анализа производства «Цитокин» (Россия) по инструкции производителя. Определение TGF-β2 выполняли методом иммуноферментного анализа на тест-системах DRG-diagnostics (Германия) по инструкции производителя.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм. Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, в

связанных попарно выборках – с помощью критерия Вилкоксона. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – ошибка средней. Корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований были получены данные, представленные в *табл. 1*, наиболее значимые корреляционные взаимосвязи представлены в *табл. 2*.

При определении содержания провоспалительного цитокина ИЛ-17A, способного, по данным научной литературы, стимулировать синтез цитокинов, молекул межклеточной адгезии и других биологически активных субстанций [10, 21], в стекловидном теле пациентов с ПДР было установлено его достоверное (в 4,5 раза) повышение в основной группе ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о значимой роли активации местного воспалительного процесса в патогенезе ПДР, что нашло подтверждение при определении содержания других провоспалительных цитокинов.

Было установлено, что у пациентов основной группы в стекловидном теле было выявлено достоверное (в 1,9 раза), относительно пациентов группы сравнения, повышение содержания ИЛ-6 ($p < 0,01$), провоспалительного цитокина, являю-

Таблица 1

Содержание изучаемых показателей в стекловидном теле пациентов обследованных групп ($M \pm m$)		
Показатель	Группа сравнения, n=25	Основная группа, n=38
VEGF, нг/мл	88,8±27,7	1520,1±178,3*
TGF-β2 пг/мл	2921±49,3	4929±395,0
PEDF, пг/мл	190,4±8,3	279,1±42,7*
ИЛ-17A, пг/мл	67,6±4,6	311,2±98,2*
ИЛ-6, пг/мл	32,8±8,7	64,2±14,6*
ИЛ-8, пг/мл	28,7±1,23	55,4±16,7*
ИЛ-10, пг/мл	4,47±0,24	4,43±0,69
MCP-1, пг/мл	447,1±35,8	990,6±108,6
ИЛ-4, пг/мл	8,1±0,5	32,5±9,4*

* Отличие от величины соответствующего показателя группы сравнения достоверно при $p < 0,05$.

щегося значимым фактором в процессах хронизации воспалительных процессов и развития аутоиммунного реагирования [17]. Концентрация ИЛ-8, хемокина, являющегося участником развития деструктивно-воспалительного процесса различного генеза в местах повреждения, в стекловидном теле пациентов основной группы была достоверно (в 1,9 раза) выше значений показателя у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Полученные результаты в целом соответствуют данным, представленным в научной литературе [4, 24, 26, 27]. Установленная прямая достоверная коррелятивная взаимосвязь между концентрациями ИЛ-17А и ИЛ-8 подтверждает вывод об активации местного иммуновоспалительного процесса в механизмах развития ПДР.

Несомненный интерес представляет установленное достоверное повышение концентрации ИЛ-4 в стекловидном теле пациентов основной группы (в 4 раза) относительно значений показателя у пациентов группы сравнения ($p < 0,01$). Полученные данные можно рассматривать не только как компенсаторный механизм, направленный на снижение активности воспалительного процесса, о чем свидетельствуют достоверные коррелятивные взаимосвязи между ИЛ-4 и ИЛ-17А, ИЛ-4 и ИЛ-8, но и об участии ИЛ-4 в развитии пролиферативных и фибропластических процессов, играющих значимую роль в развитии ПДР. Указанное согласуется с данны-

ми, представленными в литературе о значимости ИЛ-4 в этих процессах [9, 20] и, вероятно, подтверждается наличием прямой достоверной корреляционной взаимосвязью между содержанием ИЛ-4 и VEGF в стекловидном теле.

При определении концентраций ИЛ-10, цитокина, обладающего иммуносупрессорными свойствами и участвующего в регуляции синтеза VEGF, было установлено отсутствие достоверных изменений его концентраций в стекловидном теле пациентов обследованных групп. Полученные в исследовании данные отличаются от немногочисленных данных, имеющихся в научной литературе, в которых показано повышение содержания этого цитокина у пациентов с ПДР [21]. На наш взгляд, это может быть связано с истощением компенсаторных механизмов у обследованных нами пациентов.

Концентрация VEGF в стекловидном теле пациентов основной группы была достоверно, более чем в 17 раз, выше значений показателя в стекловидном теле у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Таким образом, содержание VEGF, играющего значимую роль в механизмах активации ангиогенеза, полученное в настоящем исследовании, в целом согласуется с данными, имеющимися в научной литературе [7, 16, 26, 27], а установленные корреляционные взаимосвязи между VEGF и ИЛ-17А, VEGF и ИЛ-8 свидетельствуют о сопряжен-

ности пролиферативного и иммуновоспалительного процессов в патогенезе ПДР. В тоже время прямая достоверная взаимосвязь между концентрациями VEGF и TGF- β 2 позволяет сделать заключение о синергетическом действии этих факторов роста в механизмах развития патологического процесса.

Содержание TGF- β 2, цитокина, обладающего мощным пролиферативным и противовоспалительным потенциалом, а также участвующим в процессах ангиогенеза [29], в стекловидном теле пациентов основной группы достоверно, в 1,7 раза, превышало значения показателя в стекловидном теле пациентов группы сравнения ($p < 0,01$).

Содержание PEDF, цитокина, обладающего мощной антиангиогенной активностью за счет способности ингибировать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, в стекловидном теле пациентов основной группы достоверно, в 1,45 раза, превышало значения показателя у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Полученные нами результаты входят в некоторое противоречие с данными, представленными в научной литературе, свидетельствующими об увеличении содержания VEGF и уменьшении PEDF в стекловидном теле у пациентов с ПДР [14, 15, 18]. Возможно, данные особенности зависят от сроков возникновения и развития ПДР и требуют более тщательного анализа. Мы расцениваем повышение содержания PEDF как компенсаторное и направленное на снижение активности ангиогенеза. Выявленные коррелятивные взаимосвязи между PEDF и ИЛ-17А, PEDF и ИЛ-8 подтверждают высказанное выше предположение о взаимосвязи активности воспалительного и пролиферативного процессов в патогенезе ПДР.

Несомненный интерес вызвало определение содержания в стекловидном теле MCP-1, провоспалительного цитокина, по данным научной литературы обладающего ангиогенной активностью, связанной с его способностью индуцировать хемотаксис человеческих эндотелиальных клеток, действуя как прямой медиатор ангиогенеза [8, 22], что сопоставимо с активностью VEGF. В результате проведенного исследования было выявлено достоверное (в 2,2 раза) повышение

Таблица 2

Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями в стекловидном теле пациентов с ПДР

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность (p)
VEGF	ИЛ-17А	0,45	$p < 0,05$
VEGF	ИЛ-8	0,48	$p < 0,05$
PEDF	ИЛ-17А	0,48	$p < 0,05$
PEDF	ИЛ-8	0,59	$p < 0,04$
MCP-1	PEDF	0,72	$p < 0,01$
MCP-1	ИЛ-8	0,45	$p < 0,05$
ИЛ-4	ИЛ-17А	0,65	$p < 0,02$
ИЛ-4	ИЛ-8	0,71	$p < 0,01$
ИЛ-4	VEGF	0,51	$p < 0,05$
ИЛ-17А	ИЛ-8	0,59	$p < 0,04$
VEGF	TGF- β 2	0,46	$p < 0,05$

концентраций MCP-1 в стекловидном теле пациентов основной группы относительно значений показателя у пациентов группы сравнения ($p < 0,01$). Полученные данные позволяют сделать предположение о том, что в патогенезе ПДР активация ангиогенеза связана не только с повышенным синтезом VEGF. Это согласуется с мнением ряда ученых о значимости этого белка в индукции ангиогенеза в условиях воспаления и его возможной роли в патогенезе ПДР [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о наличии нарушений цитокиновой регуляции в механизмах развития ПДР. Установлено, что в патогенезе ПДР определяется активность местного воспалительного процесса (достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-6, MCP-1). В исследовании показано, что в процессы пролиферации при ПДР вовлечен не только фактор роста эндотелия сосудов, но и TGF- β 2, PEDF, а также ИЛ-4, обладающий, кроме противовоспалительных свойств, пролиферативной и фибропластической активностью. Выявленное в исследовании достоверное повышение в стекловидном теле пациентов с ПДР белка MCP-1 позволяет сделать предположение о его участии в механизмах сосудистой пролиферации при изучаемом патологическом процессе. Установленные коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями свидетельствуют о сопряженности активности иммуновоспалительного процесса и сосудистой пролиферации в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глазные проявления диабета / Под ред. Л.И. Балашевича. – СПб., 2004. – 382 с.
2. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // Вест. офтальмол. – 2006. – № 1. – С. 35-37.
3. Слепова О.С., Нероев В.В., Илюхин П.А., Сарыгина О.И. Иммунологический контроль при хирургическом лечении больных с пролиферативной диабетической ретинопатией с предварительным интравитреальным введением Луцентиса // Рос. офтальмол. журн. – 2012. – № 1. – С. 69-74.
4. Черных В.В., Варваринский Е.В., Горбенко О.М. и др. Активность местного воспалительного и пролиферативного процесса в патогенезе диабетической ретинопатии // Бюл. СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 5. – С. 60-64.
5. Черных В.В., Лысыков А.Г., Братко В.И., Трунов А.Н. Влияние эфферентных и лимфотропных технологий на течение патологического процесса при диабетической ретинопатии // Офтальмохирургия. – 2008. – № 3. – С. 4-7.
6. Bhavsar A.R. Diabetic retinopathy: the latest in current management // Retina. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 71-79.
7. Citirik M., Kabatas E.U., Batman C., Akin K.O., Kabatas N. Vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in proliferative diabetic retinopathy versus proliferative vitreoretinopathy // Ophthalmic Res. – 2012. – Vol. 47, № 1. – P. 7-12.
8. Goede V., Brogelli L., Ziche M., Augustin H.G. Induction of inflammatory angiogenesis by monocyte chemoattractant protein-1 // Int. J. Cancer. – 1999. – Vol. 82, № 5. – P. 765-770.
9. Kanellakis P., Ditiatkovski M., Kostolias G., Bobik A. A pro-fibrotic role for interleukin-4 in cardiac pressure overload // Cardiovasc. Res. – 2012. – Vol. 95, № 1. – P. 77-85.
10. Kang M.H., Kim M.K., Lee H.J. et al. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases // J. Korean Med. Sci. – 2011. – Vol. 26, № 7. – P. 938-944.
11. Kollias A.N., Ulbig M.W. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment // Dtsch. Arztebl. Int. – 2010. – Vol. 107, № 5. – P. 75-83.
12. Kowluru R.A., Zhong Q., Kanwar M. Metabolic memory and diabetic retinopathy: role of inflammatory mediators in retinal pericytes // Exp. Eye Res. – 2010. – Vol. 90, № 5. – P. 617-623.
13. Lim A., Stewart J., Chui T.Y. et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in a multi-racial underserved population // Ophthalmic Epidemiol. – 2008. – Vol. 15, № 6. – P. 402-409.
14. Matsuoka M., Ogata N., Minamino K., Matsumura M. Expression of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in fibrovascular membranes from patients with proliferative diabetic retinopathy // Jpn. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 50, № 2. – P. 116-120.
15. Moban N., Monickaraj F., Balasubramanyam M., Rema M., Moban 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. – Vol. 26, № 5. – P. 435-441.
16. Murugeswari P., Shukla D., Rajendran A. et al. Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and eales' disease // Retina. – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 817-824.
17. Neurath M.F., Fimotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer // Cytokine Growth Factor Rev. – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 83-89.
18. Ogata N., Nishikawa M., Nishimura T., Mitsuuma Y., Matsumura M. Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 134, № 3. – P. 348-353.
19. Pennock S., Kazlauskas A. Vascular endothelial growth factor A competitively inhibits platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent activation of PDGF receptor and subsequent signaling events and cellular responses // Mol. Cell Biol. – 2012. – Vol. 32, № 10. – P. 1955-1966.
20. Postlethwaite A.E., Holness M.A., Katai H., Raghov R. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4 // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90, № 4. – P. 1479-1485.
21. Regan D.P., Aarnio M.C., Davis W.S. et al. Characterization of cytokines associated with Th17 cells in the eyes of horses with recurrent uveitis // Vet. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 145-152.
22. Sadaka A., Giuliani G.P. Proliferative vitreoretinopathy: current and emerging treatments // Clin. Ophthalmol. – 2012. – № 6. – P. 1325-1333.
23. Salcedo R., Ponce M.L., Young H.A. et al. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression // Blood. – 2000. – Vol. 96, № 1. – P. 34-40.
24. Suzuki Y., Nakazawa M., Suzuki K., Yamazaki H., Miyagawa Y. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion // Jpn. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 55, № 3. – P. 256-263.
25. Symeonidis C., Papakonstantinou E., Androudi S. et al. Interleukin-6 and the matrix metalloproteinase response in the vitreous during proliferative vitreoretinopathy // Cytokine. – 2011. – Vol. 54, № 2. – P. 212-217.
26. Wakabayashi Y., Usui Y., Okumuki Y. et al. Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous in diabetic retinopathy // Retina. – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 339-344.
27. Wakabayashi Y., Usui Y., Okumuki Y. et al. Increases of vitreous monocyte chemoattractant protein 1 and interleukin 8 levels in patients with concurrent hypertension and diabetic retinopathy // Retina. – 2011. – Vol. 31, № 9. – P. 1951-1957.
28. Wakabayashi Y., Usui Y., Okumuki Y. et al. Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53, № 10. – P. 6403-6410.
29. Zorena K., Raczyńska D., Wiśniewski P. Relationship between serum transforming growth factor β 1 concentrations and the duration of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents // Mediators Inflamm. – 2013. – Vol. 2013. – P. 849457.

Поступила 22.12.2014