



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-89-95>
УДК 616.379-008.64-06:577.151.4

Цистатин С: взаимосвязь с некоторыми маркерами иммунитета, воспаления и его роль в прогрессировании диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа

О.А. Саклакова, Е.В. Фефелова, М.В. Максименя, П.П. Терешков,
Т.М. Караваева, А.А. Переломова

Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения (ЧГМА),
672000, Российской Федерации, Чита, ул. Горького, 39а

Аннотация

Цель: изучить корреляции между уровнем цистатина С (Cys-C) и величинами маркеров иммунитета, воспаления, а также клиническими проявлениями диабетической ретинопатии (ДР) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы. Сформированы 3 группы пациентов с СД 2-го типа и разными стадиями ДР (по 21 человеку в каждой): I группа – непролиферативная стадия ДР (НПДР), II – препролиферативная (ППДР), III – пролиферативная (ПДР). Группу сравнения составили больные СД 2-го типа без сосудистых осложнений. Клиническое исследование включало: визометрию, тонометрию, оценку критической частоты слияния мельканий, биомикроскопию переднего отдела глаза, офтальмоскопию, биомикроскопию и ультразвуковое исследование (УЗИ) сетчатки, хрусталика, стекловидного тела, фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию. В сыворотке крови определяли содержание Cys-C, растворимых форм молекул B7.2 (CD86), 4-1BB, CTLA-4, Tim-3, LAG-3, PD-1, PD-L1, Галактина-9, белков sICAM-1, SAA, NGAL, а также ферментов (МПО, MMP-2, MMP-9) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (мультиплексный анализ).

Результаты. По мере прогрессирования ДР уровень Cys-C нарастает относительно группы сравнения: при НПДР – на 94,1% ($p < 0,001$), при ППДР – на 293,6% ($p < 0,001$). При ПДР концентрация Cys-C увеличивается как относительно пациентов группы сравнения, так и лиц с НПДР, ППДР. При ДР в сыворотке крови возрастает количество PD-1, PD-L1, NGAL, ICAM-1, MMP-9, МПО. С усугублением степени тяжести ДР увеличивается уровень ICAM-1, МПО и MMP-9. Установлены прямые корреляционные связи между значениями Cys-C, с одной стороны, и ряда изучаемых показателей, с другой.

Выводы. При СД 2-го типа и ДР в сыворотке крови увеличивается количество Cys-C относительно пациентов с СД без микроангиопатии. В группах с усугублением степени тяжести офтальмопатии регистрируется рост концентрации Cys-C со статистически значимой разницей между группами. В группах с ДР с усугублением степени тяжести повышается уровень ICAM-1, MMP-9, МПО. Установлены умеренные прямые корреляционные связи между количеством Cys-C и PD-1, PD-L1, с одной стороны, а также заметные корреляционные связи с величинами ICAM-1, NGAL, MMP-9, МПО, с другой. Выявлена прямая заметная корреляционная связь между уровнем Cys-C и значениями шкалы глазного дна.

Ключевые слова:	сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; цистатин С; иммунитет; воспаление.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 127 от 25.04.2023 г.).
Для цитирования:	Саклакова О.А., Фефелова Е.В., Максименя М.В., Терешков П.П., Караваева Т.М., Переломова А.А. Цистатин С: взаимосвязь с некоторыми маркерами иммунитета, воспаления и его роль в прогрессировании диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):89–95. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-89-95 .

Cystatin C: its correlation with some markers of immune system, inflammation, and its role in progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes

Olga. A. Saklakova, Elena V. Fefelova, Maria V. Maksimenya,
Pavel P. Tereshkov, Tatiana M. Karavaeva, Anna A. Perelomova

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health,
39a, Gorky str., Chita, 672000, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the correlations between Cystatin C (Cys-C) level and values of the markers of immune system and inflammation, and clinical manifestations of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and Methods. 3 groups of patients with type 2 diabetes and different stages of diabetic retinopathy were formed (21 people in each). Group I – with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR), Group II – with pre-proliferative diabetic retinopathy (PPDR), Group III – with proliferative diabetic retinopathy (PDR). The comparison group included patients with type 2 diabetes without vascular complications. Clinical study included: visometry, tonometry, assessing critical flicker fusion frequency, biomicroscopy of the anterior segment of the eye, ophthalmoscopy, biomicroscopy and ultrasound of the retina, crystalline lens, vitreous body, photographic recording of the fundus, optical coherence tomography. The content of Cystatin C (Cys-C), soluble forms of molecules B7.2 (CD86), 4-1BB, CTLA-4, Tim-3, LAG-3, PD-1, PD-L1, Galectin-9, proteins sICAM-1, SAA, NGAL and enzymes (MPO, MMP-2, MMP-9) was examined in the blood serum with the use of multiplex analysis.

Results. As DR progresses, the level of Cys-C increases and becomes higher than in individuals with diabetes: with NPDR higher by 94.1% ($p < 0.001$), with PPDR – higher by 293.6% ($p < 0.001$). In individuals with PDR, the concentration of Cys-C is maximum. With DR, the amount of PD-1, PD-L1, NGAL, ICAM-1, MMP-9, and MPO increases in the blood serum; as the severity of DR worsens, the levels of ICAM-1, MPO, and MMP-9 increase. Direct correlations were found between the Cys-C values, on the one hand, and the values of some studied indicators, on the other.

Conclusions. In type 2 diabetes and DR, the amount of Cys-C in the blood serum increases relative to individuals with diabetes without microangiopathy; in groups with worsening severity of ophthalmopathy, an increase in Cys-C concentration was recorded with a statistically significant difference between the groups. In groups with DR, the level of ICAM-1, MMP-9, and MPO increases with increasing severity. Moderate direct correlations were found between the amount of Cys-C on the one hand and PD-1, PD-L1, as well as the noticeable ones with the values of ICAM-1, NGAL, MMP-9, MPO on the other. A direct noticeable correlation was revealed between the level of Cys-C and the values of the fundus scale.

Keywords:	diabetes mellitus; diabetic retinopathy; Cystatin C; immune system; inflammation.
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Chita State Medical Academy (protocol No. 127 from 25.04.2023).
For citation:	Saklakova O.A., Fefelova E.V., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Karavaeva T.M., Perelomova A.A. Cystatin C. Its correlation with some markers of immune system and inflammation, and its role in progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):89–95. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-89-95 .

Введение

В 2019 г. сахарный диабет (СД) был выявлен почти у 463 млн человек во всем мире. Согласно оценкам экспертов, к 2030 г. это число достигнет 578 млн. Серьезным микрососудистым осложнением, возникающим при СД, является диабетическая ретинопатия (ДР), остающаяся основной причиной слепоты у взрослого населения [1, 2]. На фоне развития заболевания возникает значительное снижение социальной активности, поэтому потеря зрения пациентами воспринимается более катастрофично, чем другие хронические осложнения СД. ДР разделяют на три стадии, самой ранней из которых является непролифера-

тивная (НПДР). Без эффективного лечения НПДР может достаточно быстро перерасти в последнюю – пролиферативную стадию (ПДР). Такие факторы, как гипертония, ожирение, гиперлипидемия и гипергликемия вызывают возникновение и прогрессирование ДР [2–5]. Однако не все молекулярные механизмы развития данной микроангиопатии изучены и сведены к общепринятой концепции, а роль многих молекул остается без внимания.

Цистатин С (Cys-C) относится к важным внеклеточным эндогенным ингибиторам цистеиновых протеаз. Он представляет собой негликозилированный основной белок с низкой молекулярной массой (13 кДа), который состоит из цепочки 120 аминокислот и экспрессируется практически

всеми клетками организма человека [6]. Имеются исследования, указывающие на то, что более высокие уровни Cys-C в сыворотке крови положительно коррелируют с развитием некоторых сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа при нормальной функции почек, в том числе у пациентов с ДР [5, 7]. Национальное исследование здоровья и питания (NHANES) показало, что Cys-C может быть лучшим предиктором ДР по сравнению с креатинином, что, вероятно, обусловлено участием данного белка в патогенетических механизмах развития ретинопатии, однако эти механизмы остаются не до конца понятыми [5].

Цель исследования: изучить корреляции между уровнем цистатина С (Cys-C) и величинами маркеров иммунитета, воспаления, а также клиническими проявлениями ДР у пациентов с СД 2-го типа.

Материал и методы

В ходе проведения офтальмологического обследования более 100 человек на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО ЧГМА и в офтальмологическом отделении ГУЗ ККБ г. Читы было сформировано 3 группы пациентов с СД 2-го типа и разными стадиями ДР: I группа – 21 человек с непролиферативной (НПДР) стадией заболевания, II группа – 21 пациент с препролиферативной стадией (ППДР), III группа – 21 человек с пролиферативной ДР (ПДР). Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59).

Поскольку проведенные нами биохимические исследования и данные научной литературы показали существенные различия между изучаемыми в этой работе показателями у здоровых лиц и пациентов с СД, в группу сравнения был включен 21 больной СД 2-го типа без сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых составил 47,3 года.

Клиническое исследование включало визометрию, тонометрию, оценку критической частоты слияния мельканий, биомикроскопию переднего отдела глаза, офтальмоскопию, биомикроскопию и ультразвуковое исследование сетчатки, хрусталика, стекловидного тела, фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию сетчатки глаза.

Выявленные нами офтальмологические изменения на глазном дне у обследуемых пациентов не отличались от уже известных.

У пациентов, страдающих СД без диабетических изменений глазного дна, максимальная корригированная острота зрения была не изменена, центральная толщина сетчатки находилась в пределах верхней границы нормы, наблюдалось снижение светочувствительности макулы.

У больных с НПДР выявлено наличие микроаневризм и микрогеморрагий, падение максимальной корригированной остроты зрения в среднем до 0,7; значительное снижение светочувствительности макулы и выход центральной толщины сетчатки за верхнюю границу нормы. У пациентов с ППДР в большинстве случаев диагностирован отек сетчатки в центре, наличие твердых и мягких экссудатов, с интравитреальными микроваскулярными аномалиями, ростом центральной толщины сетчатки до 400–500 мкм и более, значительно выраженным снижением светочувствительности макулы и максимально корригированной остроты зрения. У лиц с ПДР наблюдались

признаки неоваскуляризации сетчатки и резкое ухудшение всех офтальмологических показателей.

Для объективизации процесса нами использовалась «Шкала оценки изменений глазного дна при офтальмоскопии на модели эксайтотоксического повреждения сетчатки (баллы)» [8].

Критериями исключения из исследования явились: тяжелые осложнения диабета, HbA1c выше 12%, уровень артериального давления выше 160/100 мм рт. ст., симптоматическая артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность, нарушение прозрачности сред глаза, зрелая катаракта, другие заболевания сетчатки.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2013 – поправки).

У всех участников забирали кровь утром натощак, в сыворотке крови определяли содержание Cys-C и уровень ряда показателей иммунитета и воспаления: растворимых форм молекул B7.2 (CD86), 4-1BB, CTLA-4, Tim-3, LAG-3, PD-1, PD-L1, Галактина-9, белков sICAM-1, SAA, NGAL, а также ферментов (MPO, MMP-2, MMP-9) методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя наборы для мультиплексного анализа Human Immune Checkpoint Panel 1 и Human Vascular Inflammation Panel 1 (Biolegend, США). Результаты оценивали с помощью точного цитофлуориметра CytoFlex.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ Jamovi 2.3. Перед началом анализа вариационные ряды тестировали на нормальность при помощи критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные количественные данные представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом (Q1; Q3). Сравнение количественных показателей в трех независимых группах выполняли с применением критерия Краскела – Уоллиса. При наличии статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони проводили попарное сравнение показателя в группах с помощью критерия Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера. Для определения корреляционных связей между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ) [9].

Результаты

Биохимические исследования показали, что уровень Cys-C в сыворотке крови у пациентов с ДР был повышен по сравнению с таковым у пациентов с СД. Медианные значения количества данного белка в группе лиц с СД составили 204 (175; 240) нг/мл, а в общей группе лиц с ДР на фоне СД – 726 (426; 819) нг/мл. По мере прогрессирования ДР уровень данного белка нарастал: при НПДР его медианные значения были выше, чем в группе сравнения на 94,1% ($p < 0,001$), при ППДР – на 293,6% ($p < 0,001$) и выше, чем в I группе на 102,8% ($p < 0,001$). При пролиферативной стадии ретинопатии концентрация Cys-C была статистически значимо больше, чем в группе сравнения, и выше, чем при непролиферативной стадии и относительно II клинической группы (на 83,7%, $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1. Уровень Cystatin C, маркеров иммунитета и воспаления в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и различными стадиями диабетической ретинопатии (Me (Q_1 ; Q_3))

Table 1. Cystatin C levels, immune markers and changes in serum in patients with type 2 diabetes and various stages of diabetic retinopathy (Me (Q_1 ; Q_3))

Показатели / Группы	Группа сравнения (СД 2-го типа), $n = 20$	НПДР I группа $n = 20$	ППДР II группа $n = 20$	ПДР III группа $n = 21$	p -value
Cystatin C, нг/мл	204 (175; 240)	396* (336; 487)	803* (777; 816) $p_1 < 0,001$	1475* (1349; 1550) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$p < 0,001$
PD-1, пг/мл	14,7 (13,4; 15,1)	30,4* (25,3; 35,2)	24,0* (22,2; 28,3)	23,1* (21,8; 25,4)	$p < 0,001$
PD-L1, пг/мл	18,0 (17,5; 19,0)	24,3* (19,0; 29,2)	22,4* (20,0; 31,3)	30,9* (25,0; 50,3)	$p = 0,002$
ICAM-1, нг/мл	772 (705; 812)	987* (831; 1377)	1493* (1248; 1879) $p_1 = 0,059$	3036* (2047; 3824) $p_2 = 0,009$ $p_3 = 0,049$	$p < 0,001$
NGAL, нг/мл	196 (162; 247)	230 (176; 251)	274 (223; 410)	365* (321; 427) $p_2 = 0,001$	$p < 0,001$
MPO, нг/мл	239 (191; 322)	567* (519; 692)	742* (670; 763) $p_1 = 0,049$	1047* (975; 1174) $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,013$	$p < 0,001$
MMP-9, нг/мл	220 (170; 282)	249 (219; 284)	302* (301; 304) $p_1 = 0,010$	391* (343; 767) $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,002$	$p < 0,001$

Примечание: * – статистически значимые различия при попарном сравнении с III группой с помощью критерия Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера; p -value – уровень значимости различий Cystatin C между тремя группами по критерию Краскела – Уоллиса; p_1 – уровень значимости различий между НПДР и ПДР (I и III клинические группы); p_2 – уровень значимости различий между ППДР и ПДР (II и III клинические группы); p_3 – уровень значимости различий между ППДР и ПДР (I и II клинические группы).

Следует отметить, что по сравнению с пациентами, страдающими СД, у лиц с ДР в сыворотке крови возрастали концентрации растворимых форм коингибирующих молекул PD-1 и его рецептора PD-L1, значения белков NGAL, молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и концентрации ферментов: матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и миелопероксидазы (МПО) (см. табл. 1). Следует заметить, что с усугублением степени тяжести ДР увеличивался уровень ICAM-1, МПО и MMP-9.

С помощью непараметрического корреляционного анализа было установлено наличие умеренных прямых

связей между значениями Cys-C, с одной стороны, и PD-1 ($r = 0,38$; $p < 0,05$), PD-L1 ($r = 0,53$; $p = 0,001$), с другой. Прямую сильную корреляционную связь с концентрациями Cys-C демонстрировали значения ICAM-1 ($r = 0,742$; $p < 0,001$), величины NGAL ($r = 0,602$; $p < 0,001$), MMP-9 ($r = 0,734$; $p < 0,001$), МПО ($r = 0,663$; $p < 0,001$) (рис. 1).

Кроме того, цифры Cys-C указывали на сильную прямую корреляционную связь со значениями шкалы глазного дна ($r = 0,927$; $p < 0,001$).

Значения шкалы глазного дна представлены в таблице 2.

	Шкала глазного дна	ICAM-1	MMP-9	MPO	NGAL	PD-L1	PD-1	LAG-3	CTLA-4	4-1BB	Galactin-9	Tim-3	B7.2
Cystatin C	0,927*	0,742*	0,734*	0,66*	0,60*	0,53*	0,38*	0,35	0,34	0,33	0,33	0,21	0,14

Рис. 1. Корреляции между величинами Cys-C и значениями маркеров иммунитета, воспаления: положительные корреляции показаны красным. Цифрами указаны коэффициент корреляции Спирмена. Значимые корреляции отмечены звездочкой ($p < 0,05$)

Fig. 1. Correlations between Cys-C values and values of markers of immunity and inflammation: positive correlations are shown in red. Numbers indicate Spearman's correlation coefficient. Significant correlations are denoted with a star ($p < 0,05$)

Таблица 2. Значения шкалы глазного дна у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и различными стадиями диабетической ретинопатии, *Me* (Q_1 ; Q_3)**Table 2.** Fundus index values in patients with type 2 diabetes and various stages of diabetic retinopathy, *Me* (Q_1 ; Q_3)

Показатели / Группы	Группа сравнения (СД 2-го типа) $n = 20$	НПДР $n = 20$	ППДР $n = 20$	ПДР $n = 21$	<i>p</i> -value
Шкала глазного дна (баллы)	0 (0; 0)	3* (2; 3)	7* (7; 8) $p_1 < 0,001$	9,5* (9; 10,3) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание: * – статистически значимые различия при попарном сравнении с III группой с помощью критерия Двассона – Стила – Кричлоу Флигнера; *p*-value – уровень значимости различий Cystatin С между тремя группами по критерию Краскела – Уоллиса; p_1 – уровень значимости различий между НПДР и ПДР (I и III клинические группы); p_2 – уровень значимости различий между ППДР и ПДР (II и III клинические группы); p_3 – уровень значимости различий между ППДР и ПДР (I и II клинические группы).

Обсуждение

Все молекулы, с которыми коррелировали значения Cys-C, являются участниками иммунных и / или воспалительных процессов.

Так, белок запрограммированной смерти PD-1 относится к коингибирующим рецепторам, который экспрессируется активированными Т-клетками, В-клетками и клетками Natural Killer и участвует в поддержании иммунной толерантности. При связывании с лигандом PD-L1, экспрессируемым антигенпрезентирующими клетками, PD-1 подавляет пролиферацию Т-клеток, их выживаемость, синтез цитокинов и таким образом отвечает за предотвращение аутореактивных ответов Т-клеток. В то же время имеются данные, что Cys-C регулирует пролиферацию, дифференцировку и экспрессию костимулирующих молекул Т-лимфоцитов прямо или косвенно [10]. В связи с этим обнаружение нами связи между цистатином и PD-1 является весьма интересным.

Протеин ICAM-1 регулирует образование контактов между клетками иммунной системы, обеспечивает прочную адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и миграции этих клеток в слой интимы в очаг воспаления. Однако есть данные, что растворимая форма молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1), образуемая вследствие протеолитического расщепления мембранной формы, способствует «отслолке» лейкоцитов от сосудистой стенки [11].

Липокалин, связанный с желатиной нейтрофилов (NGAL), является белком, который секретируется в основном нейтрофилами, макрофагами и дендритными клетками. Однако его экспрессируют и эпителиальные клетки в ответ на воспаление, ишемию и неоплазию. Он участвует во врожденном иммунитете посредством антимикробного защитного механизма, секвестрируя бактериальные сидерофоры катехолатного типа и ограничивая рост бактерий [12]. Хотя секвестрация является основной бактериостатической функцией NGAL, он также участвует в активации и трансформации Т-клеток в сторону типа Th1 [13]. Установлено, что при дефиците NGAL нарушается хемотаксис, адгезия и миграция воспалительных клеток, в частности нейтрофилов [14].

Кроме того, показано, что NGAL принимает участие в регуляции метаболических процессов. Так, у детей с

СД уровень NGAL коррелирует с концентрацией гликированного гемоглобина и дислипидемией [12]. NGAL может связываться с proMMP-9 (которая как NGAL экспрессируется активированными эпителиальными и воспалительными клетками (моноцитами и нейтрофилами)) с образованием гетеродимера с дисульфидной связью массой 130 кДа. Комплексообразование NGAL/proMMP-9 происходит внутри клетки, повышает активность MMP-9 и защищает ее от деградации [12].

Ферменты семейства MMP играют двойную роль в патогенезе воспаления, стимулируя защитные врожденные и / или адаптивные иммунные функции и в то же время разрушение тканей [15, 16].

В литературных источниках данные об изменениях МПО при ДР малочисленны, хотя сообщается о ее роли в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [17], что подтверждает высокую повреждающую способность фермента. МПО выбрасывается нейтрофилами во внеклеточное пространство во время активации последних с целью инициации каскада иммунологических реакций. Повышенный уровень МПО в крови рассматривается как маркер воспалительного и окислительного стресса. С другой стороны, лизосомальный протеолиз, ингибитором которого является Cys-C, служит одним из механизмов защиты организма от накопления перекисно-модифицированных белков [18, 19].

Таким образом, значения всех изученных нами белков будут отражать как уровень воспаления, так и иммунного ответа при ретинопатии.

Cys-C, являясь ингибитором всех папаин-подобных протеаз, участвует в различных физиологических процессах, в том числе и в регуляции иммунного ответа за счет того, что может способствовать протеолитическому процессингу проангигенов и других субстратов в иммунных клетках, презентации антигена МНС-II, созреванию дендритных клеток, [19], экспрессии костимулирующих молекул [10].

В ходе корреляционного анализа нами выявлено множество связей между значениями Cys-C в крови и содержанием белков, участвующих в иммунитете и воспалении, а также значениями шкалы глазного дна, что свидетельствует о роли Cys-C в прогрессировании ДР.

Некоторые из корреляционных связей понятны и выглядят логично, для объяснения других требуется проведение дополнительных исследований, но, безусловно, все они помогут раскрыть роль Cys-C в развитии ДР.

Выводы

У пациентов с СД 2-го типа и ДР в сыворотке крови увеличивается количество Cys-C относительно пациентов с СД без микроангиопатии. В группах с усугублением степени тяжести офтальмопатии регистрируется рост концентрации Cys-C со статистически значимой разницей между группами.

В группах с ДР с усугублением степени тяжести повышается уровень молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и ферментов: матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и МПО.

Установлены умеренные прямые корреляционные связи между количеством Cys-C, с одной стороны, и PD-1, PD-L1, а также заметные корреляционные связи с величинами ICAM-1, NGAL, MMP-9, МПО, с другой. Выявлена прямая заметная корреляционная связь между уровнем Cys-C и значениями шкалы глазного дна.

Литература / References

1. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Yang Q.H., Zhang Y., Zhang X.M., Li X.R. Prevalence of diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy and non-proliferative diabetic retinopathy in Asian T2DM patients: a systematic review and Meta-analysis. *Int. J. Ophthalmol.* 2019;12(2):302–311. DOI: 10.18240/ijo.2019.02.19.
3. Chou Y., Ma J., Su X., Zhong Y. Emerging insights into the relationship between hyperlipidemia and the risk of diabetic retinopathy. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):241. DOI: 10.1186/s12944-020-01415-3.
4. Zhu B.T. Biochemical mechanism underlying the pathogenesis of diabetic retinopathy and other diabetic complications in humans: the methanol-formaldehyde-formic acid hypothesis. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2022;54(4):415–451. DOI: 10.3724/abbs.2022012.
5. Yang N., Lu Y.F., Yang X., Jiang K., Sang A.M., Wu H.Q. Association between cystatin C and diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in China: a Meta-analysis. *Int. J. Ophthalmol.* 2021;14(9):1430–1440. DOI: 10.18240/ijo.2021.09.21.
6. Yuan H.Q., Miao J.X., Xu J.P., Zhu S.X., Xu F., Wang X.H. et al. Increased serum cystatin C levels and responses of pancreatic α - and β -cells in type 2 diabetes. *Endocr. Connect.* 2022;11(3):e210597. DOI: 10.1530/EC-21-0597.
7. Gurudas S., Frudd K., Maheshwari J.J., Revathy Y.R., Sivaprasad S., Ramanathan S.M. et al. Multicenter evaluation of diagnostic circulating biomarkers to detect sight-threatening diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(6):587–597. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1175.
8. Соловьев Н.В. Возможность фармакологической коррекции, NMDA-индуцированной эксайтотоксичности сетчатки производными 3-гидроксипиридина. *Современные технологии в офтальмологии*. 2023;2:64.
9. Soloviev N.V. Possibility of pharmacological correction of NMDA-induced excitotoxicity of 3-hydroxypyridine derivatives. *Modern technologies in ophthalmology*. 2023;2:64. (In Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2023-2-64-70.
10. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:140–150.
11. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *The Transbaikal medical bulletin*. 2020;1:140–150. (In Russ.). DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140.
12. Zi M., Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunol. Lett.* 2018;196:80–90. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.006.
13. Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;2:21–25.
14. Moskalets O.V. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal*. 2018;2:21–25. (In Russ.). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25.
15. Romejko K., Markowska M., Niemczyk S. The review of current knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:10470. DOI: 10.3390/ijms241310470.
16. Floderer M., Prchal-Murphy M., Vizzardelli C. Dendritic cell-secreted lipocalin2 induces CD8+ T-cell apoptosis, contributes to T-cell priming and leads to a TH1 phenotype. *PLoS One*. 2014;9(7):e101881. DOI: 10.1371/journal.pone.0101881.
17. Lu F., Inoue K., Kato J., Minamishima Sh., Morisaki H. Functions and regulation of lipocalin-2 in gut-origin sepsis: a narrative review. *Crit. Care*. 2019;23:269. DOI: 10.1186/s13054-019-2550-2.
18. Kowluru R.A., Zhong Q., Santos J.M. Matrix metalloproteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2012;21(6):797–805. DOI: 10.1517/13543784.2012.681043.
19. Kim I.S., Yang W.S., Kim C.H. Physiological properties, functions, and trends in the matrix metalloproteinase inhibitors in inflammation-mediated human diseases. *Curr. Med. Chem.* 2023;30(18):2075–2112. DOI: 10.2174/0929867329666220823112731.
20. Kargapolova Y., Geißen S., Zheng R., Baldus S., Winkels H., Adam M. The enzymatic and non-enzymatic function of myeloperoxidase (MPO) in inflammatory communication. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):562. DOI: 10.3390/antiox10040562.
21. Shamsi A., Bano B. Journey of cystatins from being mere thiol protease inhibitors to at heart of many pathological conditions. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017;102:674–693. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.
22. Perišić Nanut M., Pečar Fonović U., Jakoš T., Kos J. The role of cysteine peptidases in hematopoietic stem cell differentiation and modulation of immune system function. *Front. Immunol.* 2021;12:680279. DOI: 10.3389/fimmu.2021.680279.

Информация о вкладе авторов

Саклакова О.А. – разработка концепции, заполнение базы данных на пациентов, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Фефелова Е.В. – разработка концепции, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, утверждение окончательного текста статьи.

Максименя М.В. – разработка концепции, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Терешков П.П. – выполнение лабораторных исследований, научное, техническое редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Караваяева Т.М. – статистическая обработка результатов, научное редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Переломова А.А. – подбор пациентов в группы исследования, выполнение клинических исследований, утверждение окончательного текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Саклакова Ольга Алексеевна, ассистент, кафедра офтальмологии, ЧГМА Минздрава России, Чита, <https://orcid.org/0009-0007-3163-4953>.

E-mail: saklakovao@mail.ru.

Information on author contributions

Saklakova O.A. – concept development, database filling, significant contribution to data analysis and interpretation, article writing, final text approval.

Maximenya M.V. – concept development, significant contribution to data analysis and interpretation, article writing, final text approval.

Fefelova E.V. – concept development, significant contribution to data analysis and interpretation, final text approval.

Tereshkov P.P. – performing laboratory study, scientific, technical editing of the article, final text approval.

Karavaeva T.M. – results statistical processing, scientific editing of the article, final text approval.

Perelomova A.A. – selection of patients into study groups, clinical studies conduction, final text approval.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Olga A. Saklakova, Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <https://orcid.org/0009-0007-3163-4953>.

E-mail: saklakovao@mail.ru.

Фефелова Елена Викторовна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, ЧГМА Минздрава России, Чита, <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.

E-mail: fefelova.elena@mail.ru.

Максименя Мария Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ЧГМА Минздрава России, Чита, <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>.

E-mail: mmv4510@mail.ru.

Терешков Павел Петрович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ЧГМА Минздрава России, Чита, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>.

E-mail: tpp6915@mail.ru.

Караваева Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ЧГМА Минздрава России, Чита, <https://orcid.org/0000-0002-0487-6275>.

E-mail: KaTany1@yandex.ru.

Переломова Анна Александровна, врач-офтальмолог высшей категории, отделение офтальмологии, диагностическая поликлиника, клиника ЧГМА Минздрава России, Чита.

E-mail: savani15@mail.ru.

 **Саклакова Ольга Алексеевна**, e-mail: saklakovaoa@mail.ru.

Elena V. Fefelova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.

E-mail: fefelova.elena@mail.ru.

Maria V. Maksimenya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>.

E-mail: mmv4510@mail.ru.

Pavel P. Tereshkov, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>.

E-mail: tpp6915@mail.ru.

Tatyana M. Karavaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <https://orcid.org/0000-0002-0487-6275>.

E-mail: KaTany1@yandex.ru.

Anna A. Perelomova, Ophthalmologist of the Highest Category, Ophthalmology Department of the Clinic's Diagnostic Clinic, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health.

E-mail: savani15@mail.ru.

 **Olga A. Saklakov**, e-mail: saklakovaoa@mail.ru.

Поступила 12.01.2024;
рецензия получена 27.03.2024;
принята к публикации 02.05.2024.

Received 12.01.2024;
review received 27.03.2024;
accepted for publication 02.05.2024.