

УДК: 617.735-002-02.379-008.64-06:616-056.5]-078.73
DOI: 10.62151/2786-9288.2.2.2024.07

М. Ю. Гореча, Д. М. Сарахман, Л. Є. Лаповець

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІМУННИХ ПРЕДИКТОРІВ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Резюме

Вступ. Світова статистика останніх років свідчить про стрімкий ріст захворюваності на цукровий діабет серед населення [1, 2]. У зв'язку із цим, діабетична ретинопатія, основне ускладнення цукрового діабету з боку органу зору, займає одне з провідних місць серед відомих причин зниження зору та сліпоти, а число випадків втрати зору в результаті цього ускладнення зберігає стійку тенденцію до постійного зростання [3]. Але найбільш значною та розповсюдженою причиною зниження зору при цукровому діабеті є патологія сітківки (діабетична ретинопатія) [4-6].

Мета. Тому актуальним є вивчення імунологічних предикторів з метою своєчасної діагностики, попередження ускладнень та профілактики розвитку цього захворювання.

Таким чином, з вище описаного видно, що різні хемокини та їх рецептори відіграють важливу роль в патогенезі цукрового діабету у людини. Вони беруть участь в автоімунному процесу в острівцях Лангерганса підшлункової залози, починаючи з ранньої латентної до клінічної стадії захворювання, скеровуючи з крові в інсуліти потік різних антиген залежних клітин-ефекторів, які декретують спектр прозапальних цитокінів, що призводить до апоптозу та некрозу β -клітин. В той же час в подальшому, у віддалені терміни розвитку цукрового діабету, хемокини можуть брати участь у виникненні запальних ускладнень, характерних для цього захворювання, особливо мікро- та макроангіопатій: ретино- та нефропатій, атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Існування такої наукової інформації та подальше вивчення даного питання відкривають нові шляхи у створенні методів цілеспрямованої імунотерапії та профілактики цукрового діабету та його ускладнень шляхом специфічної блокади певних ланок імунних механізмів, в яких беруть участь хемокини та їх рецептори.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична ретинопатія, клітини-ефектори, прозапальні цитокіни, ростові фактори.

ВСТУП. Світова статистика останніх років свідчить про стрімкий ріст захворюваності на цукровий діабет серед населення [1, 2]. У зв'язку із цим, діабетична ретинопатія, основне ускладнення цукрового діабету з боку органу зору, займає одне з провідних місць серед відомих причин зниження зору та сліпоти, а число випадків втрати зору в результаті цього ускладнення зберігає стійку тенденцію до постійного зростання [3]. Але найбільш значною та розповсюдженою причиною зниження

зору при цукровому діабеті є патологія сітківки (діабетична ретинопатія [4-6].

МЕТА. Тому актуальним є вивчення імунологічних предикторів з метою своєчасної діагностики, попередження ускладнень та профілактики розвитку цього захворювання.

Патогенетичні аспекти виникнення метаболічного синдрому.

Метаболічний синдром є важливим фактором ризику виникнення серцево-судинних захворювань та ранньої смертності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і осіб не хворих на

діабет [4, 7-9]. Для нього є характерним об'єднання незалежних серцево-судинних факторів ризику, включаючи порушення вуглеводного обміну, центральне ожиріння, дисліпідемію та підвищення артеріального тиску. При цукровому діабеті 2-го типу загальний серцево-судинний ризик, який відноситься до синдрому, перевищує суму ризику від кожного з окремо взятих компонентів. Крім цього ризик виникнення інсулінорезистентності як частини метаболічного синдрому зростає із збільшенням числа компонентів метаболічного синдрому [8, 10-13]. Інші порушення, такі як мікроальбумінурія, ендотеліальна дисфункція, відхилення в системі фібринолізу та коагуляції, неалкогольний гепатоз печінки та зростання маркерів хронічного запалення як правило пов'язані з метаболічним синдромом [14, 15].

Внесок метаболічних порушень в розвиток офтальмологічної патології.

Компенсація вуглеводного обміну та артеріальна гіпертензія мають ключовий вплив на розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) – специфічного для цукрового діабету ускладнення, розповсюдженість якого прямо корелює з тривалістю хвороби. Серед дорослого населення віком від 20 до 75 років ДР є найбільш частою причиною виникнення сліпоти. Глаукома, катаракта та інші офтальмологічні захворювання також зустрічаються раніше та частіше серед хворих на цукровий діабет [16, 17]. Серед інших причин, пов'язаних з розвитком ДР є хронічна гіперглікемія, наявність нефропатії та артеріальної гіпертензії. Спочатку для ДР характерними є поява мікроаневризм капілярів сітківки, потім – макулярний набряк та неоваскуляризація. Ці клінічні ознаки об'єднують в непроліферативну діабетичну ретинопатію [18, 19]. Аномальний ріст нових кровоносних судин, який часто призводить до преретинальних та інтравітреальних крововиливів, характерних для проліферативної діабетичної ретинопатії.

Ранні скарги пацієнтів, симптоми або ознаки є відсутніми, але в кінці кінців розвиваються вогнищеві порушення, відшарування скловидного тіла та сітківки і часткова або повна втрата зору.

Вважають, що від моменту виникнення порушень вуглеводного обміну до появи ДР проходить коло 5 років, що визначає доцільний час для скринінгу при цукровому діабеті 1 типу, який неодмінно повинен включати в себе детальне офтальмологічне обстеження з оглядом очного дна при розширеній зіниці. Цукровий діабет 2 типу не рідко діагностують через роки від первинного порушення вуглеводного обміну. Відповідно, у пацієнтів з цією формою цукрового діабету ретинопатію слід виключати відразу після постановки діагнозу, проводячи таке ж детальне обстеження, як і при цукровому діабеті 1 типу [16, 63].

Тривалість діабету та недостатній глікемічний контроль є двома найбільш важливими факторами у розвитку ретинопатії [11, 16, 20]. Однак ці фактори самі собою не пояснюють виникнення судинних ускладнень. Крім того, у деяких пацієнтів із поганим глікемічним контролем навіть протягом тривалого часу ретинопатія не розвивається, в той же час як у деяких пацієнтів з хорошим глікемічним контролем ретинопатія розвивається вже протягом декількох років. У цьому зв'язку важливу роль відіграють генетичні фактори у розвитку діабетичної ретинопатії [21].

На теперішній час вважають, що однією з можливих причин аберрації кровотоку в сітківці на початку діабету є дисфункція ендотелію [19]. Ретинальний кровообіг позбавлений зовнішньої іннервації і тому повністю залежить від ендотеліальної саморегуляції, а значить, ендотеліальна дисфункція у хворих на цукровий діабет може мати суттєвий вплив на локальну гемодинаміку у сітківці.

Фактор росту ендотелія судин (VEGF) є специфічним ангіогенним та індукуючим проникливість судин фактором

ендотеліальних клітин, який залучений у патогенез діабетичної ретинопатії. Неоретинальна васкуляризація пов'язана з ретинальною ішемією та гіпоксією, які індукують продукування VEGF [22]. Ряд клінічних досліджень виявив кореляцію між розвитком діабетичної ретинопатії та внутрішньоочним рівнем VEGF. Концентрація VEGF була значно підвищена в скловидному тілі і водянистій волозі пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією в порівнянні з показником у пацієнтів, не хворих на діабет, і пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією [23, 24].

У дослідженнях останніх років сформульовано декілька концепцій щодо безпосередніх причин структурно-функціональних порушень судинної стінки у хворих на цукровий діабет. Серед них: феномен глюкозо токсичності, активація перекисного окислення ліпідів при наявності блокування антиоксидантного захисту, порушення імуногенезу із імунокомпетентним ураженням базальних мембран мікросудин та індукції процесів ангіогенезу та фібриногенезу. Виділяють два незалежних один від одного шляхи стимуляції ангіогенезу. Перший механізм це патологічні зміни в матриксі сітківки, які підсилюють адгезію та міграцію ендотеліоцитів та впливають на їх поділ. Другий механізм це вплив цитокінів, які ініціюють проліферативні зміни в ендотеліоцитах [24].

При циркуляції крові із підвищеною концентрацією глюкози по мікроциркулярному руслу, діабетичних порушеннях обміну речовин та імунному дисбалансі виникають структурно-функціональні зміни капілярів сітківки з порушенням гематоретинального бар'єру [1].

Роль імунних порушень у розвитку діабетичної ретинопатії на тлі метаболічного синдрому.

При цукровому діабеті патологічних змін зазнають гемореологічні та гемоагрегаційні властивості крові, а також локальна гемодинаміка.

Мікроциркуляторне русло ока є функціональною підсистемою, яка з одного боку є частиною специфічної біосистеми органу зору, а з другого – частиною загальної системи кровопостачання, що дозволяє розглядати проблему патогенезу з позицій функціонального стану крові [24, 25].

Цукровий діабет по суті трактується лікарями як аутоімунний процес, що перебігає з участю про- та протизапальних цитокінів, в тому числі інтерлейкінів 6, 8, 10 [5, 26]. Поява аутоантитіл (аАТ) у більшості випадків розглядається як злам у роботі механізмів, що відповідають у нормі за імунну толерантність до аутологічних структур. У переважній більшості випадків аАТ викликають пошкодження клітин-мішеней [21]. Однак, можливий захисно-приспосувальний характер аАТ, скерований на збереження антигенної стабільності, зниження цитотоксичності лімфоцитів та гальмування синтезу інших антитіл [27]. Вірогідно, у період запалення відбувається не тільки продукування вузько специфічних антитіл, характерних для даної патології, але й розвивається поліспецифічна реакція, що супроводжується збільшенням кількості аАТ, скерованих проти інтерлейкінів, що, можливо, пов'язано з необхідністю контролю їх рівня [28-30]. Вивчення рівнів аАТ у сироватці крові та сльозній рідині у хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію при цукровому діабеті 2 типу є перспективним напрямком досліджень з метою вивчення ланок патогенезу розвитку даної патології, діагностики, та можливого прогнозу захворювання.

Механізм міграції різних видів лейкоцитів з циркуляції в різні органи та тканини, вогнища запалення та аутоімунного процесу, в тому числі і в острівки Лангерганса підшлункової залози – процес дуже складний та багатоступінчастий. В ньому, окрім хемокінів та їх рецепторів, беруть участь багато інших біологічно активних речовин: CD 54, CD 102, CD 106 та ін. Процес

міграції схематично включає: 1) міграцію лейкоцитів, 2) швидку активацію інтегринів на лейкоциті, 3) адгезію лейкоцитів до ліганда судинної стінки через інтегрини та селектини. У міграції лейкоцитів розрізняють дві стадії: адгезію циркулюючих клітин до судинного ендотелію; діapedез лейкоцитів через ендотелій між епітеліальними клітинами або через них з наступним їх переміщенням у вогнища інфекції або аутоімунного процесу, які залучаються хемотаксичними стимулами. Міграція різних видів лейкоцитів із периферичної крові, їх адгезивність і накопичення в різних компартментах організму не однакова. Вона залежить як від особливостей судинної стінки так і від виду лейкоцитів. Нейтрофільні гранулоцити, як правило переміщуються тільки в одному напрямку, оскільки вони є «кінцевими клітинами». Моноцити ж потім перетворюються в макрофаги та мігрують в лімфоїдні органи, частина з яких стає антиген-презентуючими клітинами [3]. Лімфоцитарний хомінг, також є багатоступінчатим. Шлях їх міграції частково визначається рівнем активації: сплячі або ще не знайомі з антигеном лімфоцити мають тенденцію мігрувати в лімфоїдні тканини з наступною рециркуляцією, тоді як активовані лімфоцити скеровуються у вогнища запалення або аутоімунного процесу. Ряд субпопуляцій лімфоцитів є довго живучими клітинами, постійно рециркулюючи по всьому організму людини протягом багатьох років [3, 12]. Хемокини крім ключової ролі в процесах міграції різних видів лейкоцитів в організмі беруть участь в регуляції гемопоєзу, кисневої недостатності, ангіогенезу, реконструкції судин, пошкоджених при цукровому діабеті, мають захисну дію проти інфекцій [29]. За останні роки встановлено, що хемокини та їх рецептори беруть активну участь у виникненні ряду злоякісних новоутворів та їх метастазуванні, що відкриває нові можливості у створенні цілеспрямованого

виду терапії онкологічних захворювань [4]. Особливо важливу роль відіграють хемокини в патогенезі різних видів запалення, в тому числі хронічного системного субклінічного (low-grade), до якого останнім часом зачисляють атеросклероз, а також ряд інших захворювань аутоімунної природи, в противірусному захисті [3].

Ряд вчених виявили значну роль хемокинів в патогенезі інсулінової резистентності, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та тісно пов'язаних з цією патологією таких важких захворювань, як атеросклероз, артеріальна гіпертензія, серцево-судинна недостатність та ін. Встановлено, що між рівнем ряду цитокінів в периферичній крові та інсуліновою резистентністю, вираженістю метаболічного синдрому, ризиком розвитку атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань, цукровий діабет 2 типу має пряму залежність [31, 35]. В той же час інформація про роль різних видів хемокинів у осіб хворих на цукровий діабет 1 типу доволі незначна та фрагментарна [32]. Отримані дані свідчать про велике значення цих біологічно активних сполук у початкових механізмах розвитку цукрового діабету 1 типу, які до недавнього часу були прогалиною в розумінні патогенезу цього захворювання у людини. Тепер є зрозумілим, що на ранніх етапах утворення інсулітів завдяки хемокінам відбувається цілеспрямована міграція з циркуляції в острівки Лангерганса антиген залежних лейкоцитів (моноцитів, Th1 CD4⁺- клітин, CD8⁺- клітин), які пізніше локально секретують цілий спектр прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-18, TNF- α , інтерферон- γ та ін.), а також цитотоксичні ферменти (перфорин та гранзім В), що викликають апоптоз та некроз β -клітин [8, 17, 20]. Доведено також участь хемокинів у виникненні таких важких ускладнень як мікро- та макроангіопатії в більш віддалених термінах лікування цукрового діабету 1 типу [33].

В роботах присвячених вивченню ролі хемокінів та їх рецепторів у хворих на цукровий діабет, найбільш часто вивчали: моноцитарний хемоаттрактантний протеїн-1 (CCL2/MCP-1), макрофагальний запальний протеїн-1 (CCL4/MIP-1), регулятор активності нормальної експресії та секреції Т-клітин (CCL5/RANTES), IL-8, інтерферон γ -індукований протеїн-10 (CXCL10/IP-10) [18].

CCL2/MCP-1 – один з найбільш вивчених низькомолекулярних хемокінів, який належить до β -родини CC-хемокінів, який налічує декілька видів: MCP-1,-2,-3,-4,-5. При цукровому діабеті 1 типу вивчався в основному ендотоксин (MCP-1). MCP-1 проявляє найбільш сильну хемотаксичну активність по відношенню до моноцитів та Т-лімфоцитів. Є промотором міграції циркулюючих лімфоцитів з периферичної крові в тканини та вогнища запалення, одночасно впливаючи на їх активацію та прилипання до судинної стінки. MCP-1 стимулює моноцити до продукування прозапальних цитокінів і утворення аніона перекису водню [12] та сприяє окисленню ліпопротеїнів низької щільності в моноцитах, ендотеліальних та васкулярних клітинах гладкої мускулатури людини, в тому числі і хворих на цукровий діабет [23]. MCP-1 відіграє ключову роль при різного роду запальних процесах, має прогностичне значення при сепсисі [22]. Є дані, що MCP-1 бере участь в механізмах розвитку інсулінової резистентності, ожирінні, метаболічному синдромі, цукровому діабеті 2 типу, атеросклерозі, серцево-судинній недостатності, є попередником їх виникнення [7]. Виявлено також участь MCP-1 у розвитку злоякісних пухлин та їх метастазуванні [12]. Ряд робіт присвячених вивченню ролі MCP-1 і при цукровому діабеті. Доведено, що для хворих на цукровий діабет 1 типу є характерним зростання рівня MCP-1 в периферичній крові в порівнянні із здоровими людьми [24].

Особливо велике значення надається ролі MCP-1 в патогенезі діабетичної

нефропатії. Як відомо, лейкоцитарний інфільтрат в уражених гломеруло-тубулярних інтерстиціальних ділянках нирок діабетиків майже повністю складається із макрофагів. В той же час, встановлено, що тубулярні та мезенхімальні клітини нирок секретують у великих кількостях MCP-1, який є головним тригером, скеровуючим потік моноцитів/макрофагів та їх адгезію в цей орган, які в свою чергу виділяють комплекс прозапальних цитокінів, що викликають в кінці кінців склероз гломерул і фіброз інтерстиціальної тканини [25].

Виявлено, що у хворих на діабетичну нефропатію існують кореляції між підвищенням рівня MCP-1 в периферичній крові та сечі і виразністю альбумінурії, ступенем пошкодження нирок, а також тривалістю хвороби. При цьому блокування рецептора до MCP-1 (CCR2) покращує перебіг гломерулонефрозу. Існують також повідомлення про підвищений рівень MCP-1 в периферичній крові і скловидному тілі при діабетичній ретинопатії [18]. Таким чином, є всі підстави рахувати, що хемокін MCP-1 відіграє ключову роль при цукровому діабеті, особливо у розвитку таких важких ускладнень, як діабетичні ретинопатія та нефропатія.

Макрофагальний запальний протеїн-1 (CCL4/MIP-1) це низькомолекулярний протеїн, що належить до β -родини CC-хемокінів. Існують три ізоформи MIP-1: α , β , γ біологічні властивості яких подібні. Продукується стимульованими макрофагами, Th1 і Th2 CD4⁺-клітинами та ін. MIP-1 β поряд із властивостями хемоаттрактанту (переважно для CD8⁺) індукує прилипання циркулюючих лімфоцитів людини до ендотелію. Є інгібітором стовбурових кровотворних клітин [36].

Існують дані про підвищення рівня MIP-1 α у осіб із захворюваннями коронарних артерій і при раці молочної залози [3, 35]. Значне зростання концентрації MIP-1 α в периферичній крові

описано при цукровому діабеті 2 типу [37-40].

Дані літератури про роль MIP-1 у хворих на цукровий діабет 1 типу дуже обмежені: у хворих з початковою формою цукрового діабету спостерігається зростання концентрації MIP-1 β в периферичній крові, яке має від'ємну кореляцію з рівнем С-пептиду. Описано також значне зростання вмісту MIP-1 α та MIP-1 β в периферичній крові хворих на діабетичний гломерулонефрит [38]. Однак за іншими даними, у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, вміст MIP-1 α та MIP-1 β знижений, але стрімко зростає при їх лікуванні вакциною до GADA [glutamic acid decarboxylase antibodies] [41].

Регулятор активності нормальної експресії та секреції Т-клітин (CCL5/RANTES) це низькомолекулярний протеїн (молекулярна маса у людей коливається між 7,8 та 8,7 кДа). Належить до β -родини CC-хемокинів. Регулює активність та секрецію Т-лімфоцитів. Хемоаттрактант, селективний по відношенню до субпопуляцій CD4⁺/CD45RO⁺- Т-лімфоцитів, а також моноцитів та еозинофільних гранулоцитів. RANTES – невід'ємний модулятор багатьох імунологічних, алергічних та запальних реакцій, бере участь у міграції та накопиченні лімфоцитів, моноцитів та еозинофільних гранулоцитів у запальних та патологічно урадених ділянках тканин та органів, є медіатором ангіогенезу [17]. Описані значні зміни рівня RANTES в периферичній крові при аутоімунних захворюваннях у людини – астмі, субклінічному хронічному запаленні, вогнищевій алопеції, пухлинах, а також при СНІДі [31].

Є також роботи, які стосуються вивчення ролі RANTES при цукровому діабеті 1 типу. Так, значне зростання рівня RANTES виявлено у 256 хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу. При цьому таке зростання корелювало із рівнем в периферичній крові глікозильованого гемоглобіну та інтерфероном- γ – прозапального цитокіну, що викликає

деструкцію β -клітин [40]. Велике значення відводиться участі RANTES, поряд з іншими хемокинами (MCP-1, MIP-1, IL-8) у виникненні діабетичної нефропатії. На сьогодні механізм розвитку цього ускладнення цукрового діабету схематично представлено наступним. В результаті тривалої, погано контрольованої гіперглікемії, оксидантного стресу та інших, поки невідомих факторів, відбувається порушення фільтрувальної здатності нирок, виникає мікроальбумінурія. Одночасно з цим відбувається зростання експресії рецепторів хемокинів, а потім і продукції самих хемокинів, в тому числі і RANTES, в ниркових каналцях і мезенхімальних елементах нирок. В результаті цього в запалені ділянки нирок мігрує велика кількість лейкоцитів, переважно моноцитів/макрофагів, які продукують спектр прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІНФ- γ , IL-2 та -12 і ін.), що викликають деструкцію клітин каналців та оточуючих їх сполучкотканинних елементів, призводячи до склерозу гломерул та фіброзу інтерстиціальної тканини [34].

Інтерлейкін-8 є одним з активних прозапальних α -хемокинів родни CXCR-1, які мають властивість контролювати переміщення циркулюючих Т-лімфоцитів, нейтрофілів гранулоцитів, еозинофілів гранулоцитів та базофілів з периферичної крові в тканини та вогнища запалення. Початкова його назва – моноцитарно-творчий нейтрофільний хемотаксичний фактор. IL-8 є потужним лейкоцитів, їх адгезію до судинної стінки і діapedез через неї. Утворюється макрофагами, ендотеліальними та епідермальними клітинами. Молекула IL-8 складається із 72 амінокислот CXCR-1. Він вивільняється у вогнищі запалення та експресує на поверхні ендотелію, взаємодіючи із сульфатними групами присутнього там гепарину [38].

Є окремі публікації про підвищення рівня IL-8 в крові хворих із системними запаленнями, в тому числі бронхіальною

астмою, первинно прогресуючому розсіяному склерозі, із хворобою Бехчета [42-45]. Причому у цих хворих спостерігались кореляційні зв'язки між підвищеним рівнем IL-8 та збільшенням кількості нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів у крові та бронхах [46]. Повідомляється також, що зростання рівня IL-8 в периферичній крові людини часто є попередником розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, а також цукрового діабету 2 типу, тобто є їх біомаркером [31, 40, 47].

Інформація про участь IL-8 в патогенезі цукрового діабету 1 типу у людини досить обмежена. Згідно даних ряду авторів, які вивчали це питання, виявлено у сироватці крові хворих на цукровий діабет 1 типу значне підвищення рівня циркулюючого IL-8 порівняно із здоровими особами. Найбільш високий вміст IL-8 в крові описано у хворих на цукровий діабет 1 типу з ускладненнями, особливо при діабетичній нефропатії та проліферативній формі діабетичної ретинопатії. Підвищений вміст IL-8 виявлено також в скловидному тілі хворих на цукровий діабет 1 типу, ускладнений проліферативною формою ретинопатії [48-51].

IL-16 належить до протизапальних імунорегуляторних цитокінів, що має широкий спектр біологічної дії, в тому числі є потужним хемоаттрактантом. IL-16 є природнім розчинним лігандом CD4 молекули. Селективно індукує хемотаксис CD4⁺ Th1-клітин, еозинофільних гранулоцитів, базофілів, моноцитів/макрофагів. IL-16 також індукує рецептор до IL-2 та бере участь в реактивності IL-2. Через вплив на моноцити IL-16 стимулює продукцію інших прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1 β , IL-15; TNF- α). Головним джерелом утворення IL-16 в організмі людини є CD4⁺ та CD8⁺-Т-лімфоцити, В-лімфоцити, еозинофільні гранулоцити, опасисті клітини, легеневі та бронхіальні епітеліальні клітини, фібробласти та дендритні клітини. Показано, що TNF- α

може значно підсилювати синтез IL-16 в клітинах після їх стимуляції антигенами, міогенами, гістаміном та серотоніном [43-45].

IL-16 поряд із властивістю контролювати міграцію клітин, що мають до нього рецептори, здатен моделювати дозрівання та активність лімфоцитів та клітин, експресуючих CD25⁺, брати участь в CD4⁺ Th1-клітинному запаленні. Має гальмівний вплив на продукування IgE В-лімфоцитами та антигензалежну проліферацію, прискорює перехід клітин в стадію G1 та відіграє ключову роль в механізмах розвитку багатьох інфекцій та имунообумовлених запальних захворювань [46]. Відомі дослідження [52-55] завдяки яким встановлено значення IL-16 в патогенезі метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу. У сироватці крові хворих на метаболічний синдром, особливо а поєднанні із цукровим діабетом 2 типу, виявляли значне зростання рівня циркулюючого IL-16, яке корелювало із зростанням об'єму талії та вмістом тригліцеридів у периферичній крові.

Про роль IL-16 при цукровому діабеті 1 типу свідчить те, що в сироватці крові дітей з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу спостерігався більш низький рівень циркулюючого IL-16 ніж у здорових дітей. В подальших дослідженнях встановлено, що у практично здорових нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю цукровим діабетом 1 типу, які мали підвищений титр автоантитіл, спостерігались протилежні хворим на цукровий діабет 1 типу зміни вмісту IL-16 в периферичній крові. В цій групі обстежених відмічається статистично вірогідне зростання рівня IL-16 в периферичній крові в порівнянні як із хворими на цукровий діабет 1 типу, так і із здоровими нормоглікемічними дітьми без генетичної схильності до цього захворювання, а також із генетично схильними дітьми, але із нормальним титром ауто антитіл. Отримані дані свідчать, що в латентну до клінічну стадію розвитку цукрового діабету 1 типу, тобто в

період активного автоімунного руйнування β -клітин, IL-16, як і ряд хемокинів, сприяє підвищеній міграції в інсуліти антиген залежних клітин-ефекторів, які декретують спектр прозапальних цитокінів, що призводять до апоптозу та некрозу інсулін продукуючих клітин. Коли автоімунний процес затихає або припиняється зовсім, вміст IL-16 різко знижується нижче норми і відповідно хемотаксис у вогнище запалення послаблюється. Роботи багатьох авторів [35, 40, 56-60] підтверджують той факт, що в доклінічний період розвитку цукрового діабету 1 типу рівень прозапальних цитокінів (IL-1, -6, ФНП- α , ІФН- γ та ін.) значно вищий, ніж при вже клінічно вираженому цукровому діабеті 1 типу.

На клітинах-мішенях (різних популяцій Т-лімфоцитів, моноцитах, нейтрофільних гранулоцитах, еозинофільних гранулоцитах, фібробластах та ін.) виявлені специфічні рецептори до хемокинів. Скорочено хемокинові рецептори позначають так як і хемокини, тільки додають літеру R. Ці рецептори мають особливу змієвидну структуру та володіють різною специфічною вибірковістю. На приклад $CD4^+$ -Th1-клітини несуть рецептор CCR5, CXCR3, в той час як $CD4^+$ -Th2 — CCR3, CCR4 і CCR8. Механізм участі хемокинових рецепторів у розпізнаванні клітин-мішеней дуже складний, однак слід відмітити, що рецептори до хемокинів на відміну від цитокінових, не мають строго селективної вибірковості по відношенню до певного фенотипу клітин. Хемокинові рецептори відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу лейкоцитів в організмі з допомогою регуляції їх міграції та адгезії [41, 47, 61].

За даними досліджень у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу спостерігається значне зниження експресії CCR5 і CXCR3 на наївних Th1-клітинах, що не відмічається при тривало перебігаю чому захворюванні. В той же час рівень CCR1 і CCR2, експресованих на Th2-клітинах, при цукровому діабеті 1

типу суттєво не змінювався. Автори висловлюють думку, що виявлені зміни у хворих на цукровий діабет 1 типу зумовлені міграцією Th1-клітин з крові у підшлункову залозу. Описано підвищення експресії CCR5 на Th1-лімфоцитах та зниження експресії CCR3 на Th2-лімфоцитах у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу, що супроводжувалось підвищеним вмістом прозапального продіабетичного цитокіну ІФН- γ та зниження вмісту анти діабетичного цитокіну IL-10 [49-52]. Отримані дані, за думкою авторів, підтверджують гіпотезу, що Th1-лімфоцити відіграють ключову роль в автоімунній деструкції β -клітин.

В наукових працях показано, що рецептори CCR5, CCR1, CCR2 и CXCR3 відіграють значну роль в механізмах розвитку діабетичної ретинопатії, скеровуючи хемокини MCP-1, MIP-1, RANTES та IL-8 у ділянки запалення, за якими слідує міграція макрофагів, які декретують прозапальні цитокіни. Блокада рецептора до MCP-1 (CCR2), який має критичне значення в прогресуванні діабетичної нефропатії, приводить до значного покращення гломерулонефроза.

Хемокинові рецептори відіграють суттєву роль в механізмах відторгнення трансплантованих острівців Лангерганса (ОЛ) у хворих на цукровий діабет 1 типу. Виявлено, що після пересадки ОЛ реципієнту з них вивільняється значна кількість таких хемокинових рецепторів, як CCR5, CCR3, CCR1 и CXCR1, завдяки чому відбувається міграція в ОЛ макрофагів, які декретують прозапальні макрофагальні цитокіни, особливо IL-1 β , ФНП- α та ІФН- γ , що призводять до руйнування трансплантата. При застосуванні моноклональних антитіл до рецепторів згаданих вище хемокинів відбувається блокада відторгнення трансплантата. Що доводить із важливу роль у механізмах відторгнення та відкриває нові шляхи в стратегії специфічної імуносупресивної терапії в трансплантології ОЛ [62, 63].

ВИСНОВКИ. Таким чином, з вище описаного видно, що різні хемокіни та їх рецептори відіграють важливу роль в патогенезі цукрового діабету у людини. Вони беруть участь в автоімунному процесу в ОЛ підшлункової залози, починаючи з ранньої латентної до клінічної стадії захворювання, скеровуючи з крові в інсуліти потік різних антиген залежних клітин-ефекторів, які декретують спектр прозапальних цитокінів, що призводить до апоптозу та некрозу β -клітин. В той же час в подальшому, у віддалені терміни розвитку цукрового

діабету, хемокіни можуть брати участь у виникненні запальних ускладнень, характерних для цього захворювання, особливо мікро- та макроангіопатій: ретино- та нефропатій, атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Існування такої наукової інформації та подальше вивчення даного питання відкривають нові шляхи у створенні методів цілеспрямованої імунотерапії та профілактики цукрового діабету та його ускладнень шляхом специфічної блокади певних ланок імунних механізмів, в яких беруть участь хемокіни та їх рецептори.

REFERENCES

1. Bezditko P. A. Klymenko V. V. (2017) Molekuliarni mekhanizmy patohenezu diabetichnoi retynopatii: (ohliad). *Arkhiv oftalmolohii Ukrainy*. №5 S. 9-16. [in Ukrainian].
2. Hudz A. S., Zakharevych H. Ye. (2017) Faktory ryzyku prohresuvannya diabetichnoi retynopatii u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu. *Arkhiv oftalmolohii Ukrainy*. 5(2), 7-22. [in Ukrainian].
3. Laboratorna imunolohiia: navchalnyi posibnyk / L. Ye. Lapovets, V. M. Akimova, H. B. Lebed, Martianova O. I., Polovkovych S. V. – Lviv: Vydavets Marchenko T. V., 2021. S. 50-318. [in Ukrainian].
4. Mohilevskyi S. Yu., Bushuieva O.V. Prohnozuvannya rozvytku diabetichnoi retynopatii na osnovi vyznachennia polimorfnykh lokusiv rs759853 i rs9640883 hena AKR1B1. *Oftalmolohichniy zhurnal*. 2017;4:3–8. [in Ukrainian].
5. Obolonska O. Yu., Vakulenko L. I., Badolina L. P., Obolonskyi O. I., Likhachova I. A., Kovryha O. V. Fakto-ry ryzyku rozvytku retynopatii u nedonoshenykh ditei. *Zdorovia dytyny*. 2022. 17(3). S.138-143.
6. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(suppl 1). P. 135–151 [in Ukrainian].
7. Beppu L. Y., MooliR G. R., Marrero G. J., Finley C. A., Fooks A. N., Mullen Z. P. Tregs facilitate obesity and insulin resistance via a Blimp-1/IL-10 axis. *JCI Insight*. 2021 Feb 8;6(3). P. 14-20.
8. Brazionis L, Keech A, Ryan C, Brown A, O'Neal D, Boffa J, Bursell SE, Jenkins A. Associations with sight-threatening diabetic macular oedema among Indigenous adults with type 2 diabetes attending an Indigenous primary care clinic in remote Australia: a Centre of Research Excellence in Diabetic Retinopathy and Telehealth Eye and Associated Medical Services Network study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021 Jul 1;6(1). P. 559
9. Clodi M, Saely CH, Hoppichler F, Resl M, Steinwender C, Stingl H, Wascher TC, Winhofer-Stöckl Y, Sourij H. Diabetes mellitus, coronary artery disease und heart disease. *WienKlinWochenschr*. German. 2019 May;131(1). P. 169-173.
10. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020. 41. P. 255–323
11. Cui XB, Fei J, Chen S, Edwards GL, Chen SY. ADAR1 deficiency protects against high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Am J PhysiolEndocrinolMetab*. 2021 Jan 1;320(1). P. 131-138.
12. de Oliveira PGFP, Bonfante EA, Bergamo ETP, de Souza SLS, Riella L, Torroni A, Benalcázar Jalkh EB, Witek L, Lopez CD, Zambuzzi WF, Coelho PG. Obesity/Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus on Peri-implantitis. *Trends EndocrinolMetab*. 2020 Aug;31(8). P. 596-610.
13. Ellis M.P, Lent-Schochet D, Lo T, Yiu G. Emerging concepts in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rep* 2019. 19(11). P. 137
14. Foo V, Quah J, Cheung G, et al. HbA1c, systolic blood pressure variability and diabetic retinopathy in Asian type 2 diabetics. *J Diabetes*. 2017;9(2). P. 200–207.
15. Ganjifrockwala FA, Joseph JT, George G. Evaluation of kidney function and risk factors of retinopathy in type 2 diabetes mellitus people in South Africa. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017. (127). P. 218–223.
16. Gastaldelli A, Abdul Ghani M, DeFronzo RA. Adaptation of Insulin Clearance to Metabolic Demand Is a Key Determinant of Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2021 Feb;70(2). P. 377-385.
17. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020. 395(10225). P. 709–733
18. Gong QY, Hu GY, Yu SQ, Qian TW, Xu X. Comprehensive assessment of growth factors, inflammatory mediators, and cytokines in vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2022 Nov 18;15(11):1736-1742. doi: 10.18240/ijo.2022.11.02. eCollection 2022.

19. Hamati JN, Das AV, Prashanthi GS, Behera UC, Narayanan R, Rani PK. Factors protecting against diabetic retinopathy in a geriatric Indian cohort. Indian J Ophthalmol. 2021 Nov;69(11). P. 3167-3172
20. Horecha Marta, Lapovets Lubov, Akimova Viorika, Bojkiv Natalija, Tsymbala Oksana, Tkachuk Sergii, Lisnianska Natalia. Levels of pro-inflammatory cytokines (IL1 β , IL18) and C-reactive protein in patients with diabetic retinopathy. The Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. 2020. Vol 27 No 3. P. 251-156
21. Horecha M., Lapovets L., Akimova V., Lapovets N., Martianova O. (2021) Proinflammatory Cytokines in Patients with Diabetic Retinopathy. *The Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. Issue 28 (3), 296-300
22. Houghton DE, Koh I, Ellis A, Key NS, Douce DR, Howard G, Cushman M, Safford M, Zakai NA. Hemoglobin levels and coronary heart disease risk by age, race, and sex in the reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS). Am J Hematol. 2020 Mar;95(3). P. 258-266.
23. Iborra-Egea O, Montero S, Bayes-Genis A. An outlook on biomarkers in cardiogenic shock. Curr Opin Crit Care. 2020 Aug;26(4). P. 392-397.
24. IDF Diabetes Atlas / ed. : D. Cavan, J. da Rocha Fernandes, L. Makaroff. Seventh Edition. International Diabetes Association, 2017.(2). P. 23
25. Ipseiz N, Pickering RJ, Rosas M, Tyrrell VJ, Davies LC, Orr SJ, Czubala MA, Fathalla D, Robertson AA, Bryant CE, O'Donnell V, Taylor PR. Tissue-resident macrophages actively suppress IL-1 β release via a reactive prostanoil/IL-10 pathway. EMBO J. 2020 Jul 15;39(14). P. 10-21.
26. Jiang M, Xie H, Zhang C, Wang T, Tian H, Lu L, et al. Enhancing Fractalkine/Cx3cr1 signalling pathway can reduce neuroinflammation by attenuating microglia activation in experimental diabetic retinopathy. J Cell Mol Med. 2022. 26(4). P. 1229-1244
27. Kang S, Tanaka T, Inoue H, Ono C, Hashimoto S, Kioi Y, Matsumoto H, Matsuura H, Matsubara T, Shimizu K, Ogura H, Matsuura Y, Kishimoto T. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2020 Sep 8;117(36). P. 22-35.
28. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. Curr Probl Cardiol. 2021 Mar;46(3). P. 10-15.
29. Lei C, Zhang K, Chang T, Ran Q, Zhang M. Relationship between renal function and prognosis of Chinese proliferative diabetic retinopathy patients undergoing the first vitrectomy: protocol for a prospective cohort study. BMJ Open. 2021 Dec 6;11(12). P. 17
30. Li L, Yang Y, Zhu X, et al. Design and validation of a scoring model for differential diagnosis of diabetic nephropathy and nondiabetic renal diseases in type 2 diabetic patients. J Diabetes. 2020. 12(3). P. 237–246
31. Li W.Y, Yang M, Song Y.N, Luo L, Nie C, Zhang M.N. An online diabetic retinopathy screening tool for patients with type 2 diabetes. Int J Ophthalmol 2021. 14(11). P. 1748-1755.
32. Li Yin, Delong Zhang, Qian Ren, Xian Su, Zhaohui Sun. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients A community based cross-sectional study. Yin et al. Medicine. 2020. 99 (9). P. 9
33. Lima-Fontes Mário, Barata Pedro, Falcao Manuel, Carneiro Angela. Ocular findings in metabolic syndrome: a review . Lima-Fontes et al Porto Biomed. J. 2020. (5). P. 6.
34. Lin H.D, Lee Y.C, Chiang C.Y, Lin Y.J, Shih C.Y, Tsai R.K, Lin P.Y, Lin S.Z, Ho T.J, Huang C.Y. Protective effects of *Scoparia dulcis* L. extract on high glucose-induced injury in human retinal pigment epithelial cells. Front Nutr. 2023 Mar 30. (10). P. 10-24.
35. Lin H.T, Zheng C.M, Wu Y.C, et al. Diabetic retinopathy as a risk factor for chronic kidney disease progression: a multicenter case (-) control study in Taiwan. Nutrients. 2019. 11(3). P. 509.
36. Mao Q, Zhou D, Li Y, Wang Y, Xu SC, Zhao XH. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Coronary Artery Disease Severity and Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. DisMarkers. 2019 Jun 11;2. P. 68- 91.
37. Merovci A, Tripathy D, Chen X, Valdez I, Abdul-Ghani M, Solis-Herrera C, Gastaldelli A, DeFronzo RA. Effect of Mild Physiologic Hyperglycemia on Insulin Secretion, Insulin Clearance, and Insulin Sensitivity in Healthy Glucose-Tolerant Subjects. Diabetes. 2021 Jan;70(1). P. 204-213.
38. Nowak C, Hetty S, Salihovic S, Castillejo-Lopez C, Ganna A, Cook NL, Broeckling CD, Prenni JE, Shen X, Giedraitis V, Årnlöv J, Lind L, Berne C, Sundström J, Fall T, Ingelsson E. Glucose challenge metabolomics implicates medium-chain acylcarnitines in insulin resistance. SciRep. 2018 Jun 6;8(1). P. 86-91.
39. Osinakachukwu Mbata, Nada Fawzy Abo El-Magd, Azza Bahram El-Remessy. Obesity, metabolic syndrome and diabetic retinopathy: Beyond hyperglycemia. World J Diabetes. 2017. July 15; 8(7). P. 317-329.
40. Paiva SL. Building a designer cytokine to treat type 2 diabetes. Nat Rev Drug Discov. 2019 Oct;18(11). P. 825.
41. Pang Y, Kartsonaki C, Lv J, Fairhurst-Hunter Z, Millwood IY, Yu C, Guo Y, Chen Y, Bian Z, Yang L, Chen J, Clarke R, Walters RG, Holmes MV, Li L, Chen Z. Associations of Adiposity, Circulating Protein Biomarkers, and Risk of Major Vascular Diseases. JAMA Cardiol. 2021 Mar 1;6(3). P. 276-286.
42. Park HC, Lee YK, Cho A, et al. Diabetic retinopathy is a prognostic factor for progression of chronic kidney disease in the patients with type 2 diabetes mellitus. PLoS One. 2019. 14(7). P. 6-19.
43. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, et al. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. Diabetes Obes Metab 2019. (21). P.467– 478.

44. PieroRuscitti, Francesco Ursini IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb; Vol. 98, №7. P. 145-187.
45. Prasad M, Xu J, Agranat JS, Xia W, Daley S, Ness S, Chen X, Siegel NH, Stein TD, Chung J, Subramanian ML. Upregulation of Neuroinflammatory Protein Biomarkers in Acute Rhegmatogenous Retinal Detachments. *Life (Basel)*. 2022 Dec 31;13(1). P. 118.
46. Qing Sun, Liang Tang, Qiurong Zeng, Mingjun Gu. Assessment for the Correlation Between Diabetic Retinopathy and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Apr 22(4). P. 1773-1781.
47. Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, Virgili G. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. 11(11). P. 56.
48. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega AL. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: Future therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2019. (2). P. 49-82.
49. Rohm T. V., Meier D. T., Olefsky J. M., Donath M. Y. Inflammation in Obesity, Diabetes and related Disorders Immunity. 2022 January 11; 55(1). P. 31–55.
50. Rubsam A., Parikh S., Fort P.E. (2018) Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *J Mol Sci*. Mar 22;19(4), 10.
51. Saini DC, Kochar A, Poonia R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2021. 69(11). P. 3364-3368.
52. Shi Q, Wang Q, Wang Z, Lu J, Wang R. Systemic inflammatory regulators and proliferative diabetic retinopathy: A bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023 Feb 10 (14). P. 10.
53. Teo Z.L, Tham Y.C, Yu M. et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021. 128(11). P. 1580–1591.
54. Thakkar H., Vincent V., Shukla S., Sra M., Kanga U., Aggarwal S., Singh A. Improvements in cholesterol efflux capacity of HDL and adiponectin contribute to mitigation in cardiovascular disease risk after bariatric surgery in a cohort with morbid obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Apr 17;13(1). P. 46.
55. Toshiko Takao, Machi Suka, Hiroyuki Yanagisawa, Masato Kasuga. Combined effect of diabetic retinopathy and diabetic kidney disease on all-cause, cancer, vascular and non-cancer non-vascular mortality in patients with type 2 diabetes: A real-world longitudinal study. *J Diabetes Investig*. 2020 September. Vol. 11 No. 5. P. 1170-1180.
56. Tyrberg M, Nyström L, Arnqvist HJ, et al. Overweight, hyperglycemia and tobacco use are modifiable risk factors for onset of retinopathy 9 and 17 years after the diagnosis of diabetes - A retrospective observational nation-wide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017. (133). P. 21-29.
57. Uciechowski P., Dempke W. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine. *Oncology*. 2020;98(3). P. 131-137.
58. Valle ML, Dworshak J, Sharma A, Ibrahim AS, Al-Shabrawey M, Sharma S. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling prevents inflammation and endothelial barrier disruption in retinal endothelial cells. *Exp Eye Res*. 2019. (178). P. 27–36.
59. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S.. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019 Feb 1;11(2). P. 28 - 54.
60. Wei W., Hu M., Huang J., Yu S. Anti-obesity effects of DHA and EPA in high fat-induced insulin resistant mice. *Food Funct*. 2021 Feb 21;12(4). P. 1614-1625.
61. Wu F, Phone A, Lamy R, Ma D, Laotaweungsawat S, Chen Y, et al. Correlation of aqueous, vitreous, and plasma cytokine levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020. 61(2). P. 26.
62. Xie Y., Zhou W., Zhong Z., Zhao Z., Yu H., Huang Y., Zhang P.. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb;40(2). P. 711-724.
63. Yeong JL, Loveman E, Colquitt JL, Royle P, Waugh N, Lois N. Visual cycle modulators versus placebo or observation for the prevention and treatment of geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 17. (12). P. 154.

UDC: 617.735-002-02.379-008.64-06:616-056.5]-078.73

DOI: 10.62151/2786-9288.2.2.2024.07

M. Yu. Gorecha., D. M. Sarakhman, L. E. Lapovets
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNE PREDICTORS OF DIABETIC RETINOPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF THE METABOLIC SYNDROME

Summary

Global statistics of recent years indicate a rapid increase in the incidence of diabetes among the population. In this regard, diabetic retinopathy, the main complication of diabetes on the part of the

organ of vision, occupies one of the leading places among the known causes of reduced vision and blindness, and the number of cases of vision loss as a result of this complication maintains a steady trend of constant growth. But the most significant and widespread cause of vision loss in diabetes pathology of the retina (diabetic retinopathy).

Therefore, it is relevant to study immunological predictors for the purpose of timely diagnosis, prevention of complications and prevention of the development of this disease.

Thus, it is clear from the above that various chemokines and their receptors play an important role in the pathogenesis of diabetes in humans. They participate in the autoimmune process in the islets of Langerhans of the pancreas, starting from the early latent to the clinical stage of the disease, directing the flow of various antigen-dependent effector cells from the blood to the insulinitis, which secrete a spectrum of pro-inflammatory cytokines, which lead to apoptosis and necrosis of β -cells. At the same time, in the future, in the distant stages of the development of diabetes, chemokines can participate in the occurrence of inflammatory complications characteristic of this disease, especially micro- and macro angiopathy: retino- and nephropathy, atherosclerosis and cardiovascular diseases.

The existence of such scientific information and for the study of this issue opens up new ways to create methods of targeted immunotherapy and prevention of diabetes and its complications by specific blockade of certain links of immunomechanism in which chemokines and their receptors participate.

Keywords: *diabetes, diabetic retinopathy, effector cells, proinflammatory cytokines, growth factors.*

