

СИСТЕМНЫЙ ДИСБАЛАНС ИЗОФОРМ TGF- β У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Ручкин М.П.^{1,2}, Маркелова Е.В.¹, Федяшев Г.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

² ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», г. Владивосток, Россия

Резюме. Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) – это группа схожих по структуре многофункциональных регуляторных белков, проявляющих плеiotропность в различных тканях организма. Учитывая, что изоформы TGF- β проявляют тропность к различным клеткам, а при диабетической ретинопатии одновременно могут реализовываться как нейродегенеративный процесс, так и повреждение микрососудов, считаем, что изучение содержания TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 у пациентов с различными проявлениями диабетической ретинопатии (ДР) является актуальным. Цель исследования – определить уровни TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 в сыворотке крови у пациентов с нейродегенеративными и сосудистыми проявлениями диабетической ретинопатии на фоне сахарного диабета 2-го типа. В исследовании приняли участие 80 пациентов с диагнозом сахарный диабет 2-го типа и 30 практически здоровых добровольцев. На основании офтальмоскопии и оптической когерентной томографии (ОКТ) пациенты с сахарным диабетом 2-го типа были разделены на 4 группы: 1-я группа (n = 12) – пациенты без сосудистых симптомов ДР на глазном дне и без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 2-я группа (n = 28) – пациенты без сосудистых симптомов ДР на глазном дне и наличием ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 3-я группа (n = 10) – пациенты с сосудистыми симптомами непролиферативной ДР и без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 4-я группа (n = 30) – пациенты с сосудистыми симптомами непролиферативной ДР и наличием ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки. Сывороточное содержание TGF- β 1 во всех группах было в пределах референсных значений на протяжении всего исследования. Сывороточная концентрация TGF- β 2 во всех группах была выше в сравнении с контрольной группой. Содержание TGF- β 3 в сыворотке крови пациентов с нейродегенеративными проявлениями диабетической ретинопатии (2-я и 4-я группы) был достоверно ниже референсных значений. Более выраженный дефицит отмечался в 4-й группе, пациенты которой имели как сосудистые, так и нейродегенеративные признаки ДР. Представленное исследование показало наличие системного дисбаланса уровней TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3

Адрес для переписки:

Ручкин Михаил Петрович
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.
Тел.: 8 (924) 137-04-78.
E-mail: michaelr-n@mail.ru

Address for correspondence:

Mikhail P. Ruchkin
Pacific State Medical University
2 Ostryakov Ave
Vladivostok
690002 Russian Federation
Phone: +7 (924) 137-04-78.
E-mail: michaelr-n@mail.ru

Образец цитирования:

М.П. Ручкин, Е.В. Маркелова, Г.А. Федяшев
«Системный дисбаланс изоформ TGF- β у пациентов
с различными проявлениями диабетической
ретинопатии» // Российский иммунологический
журнал, 2024. Т. 27, № 2. С. 363-368.
doi: 10.46235/1028-7221-16613-SIO

© Ручкин М.П. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.P. Ruchkin, E.V. Markelova, G.A. Fedyashev “Systemic
imbalance of TGF- β isoforms in patients with various
manifestations of diabetic retinopathy”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,
Vol. 27, no. 2, pp. 363-368.
doi: 10.46235/1028-7221-16613-SIO

© Ruchkin M.P. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16613-SIO

при сосудистых и нейрональных проявлениях диабетической ретинопатии. Полученные результаты подтверждают данные о том, что изменение продукции цитокинов из семейства TGF- β при одном патологическом процессе может иметь разнонаправленный характер.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, нейродегенерация

SYSTEMIC IMBALANCE OF TGF- β ISOFORMS IN PATIENTS WITH VARIOUS MANIFESTATIONS OF DIABETIC RETINOPATHY

Ruchkin M.P.^{a, b}, Markelova E.V.^a, Fedyashev G.A.^{a, b}

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^b Primorsky Eye Microsurgery Center, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Transforming growth factor- β (TGF- β) is a group of structurally similar multifunctional regulatory proteins that exhibit pleiotropy in various tissues of the body. Considering that TGF- β isoforms show tropism to various cells, and in diabetic retinopathy both a neurodegenerative process and damage to microvessels can be simultaneously realized, we believe that the study of the content of TGF- β 1, TGF- β 2, and TGF- β 3 in patients with various manifestations of diabetic retinopathy (DR) is relevant. The aim of the study was to determine the levels of TGF- β 1, TGF- β 2, and TGF- β 3 in the blood serum in patients with neurodegenerative and vascular manifestations of diabetic retinopathy against the background of type 2 diabetes mellitus. The study involved 80 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus and 30 healthy volunteers. Based on ophthalmoscopy and optical coherence tomography (OCT), patients with type 2 diabetes mellitus were divided into 4 groups: Group 1 (n = 12) – patients without vascular symptoms of fundus DR and without OCT signs of retinal neurodegeneration; Group 2 (n = 28) – patients without vascular symptoms of fundus DR and the presence of OCT signs of retinal neurodegeneration; Group 3 (n = 10) – patients with vascular symptoms of non-proliferative DR and without OCT signs of retinal neurodegeneration; and Group 4 (n = 30) – patients with vascular symptoms of non-proliferative DR and the presence of OCT signs of retinal neurodegeneration. The serum content of TGF- β 1 in all groups was within the reference values throughout the study. The serum concentration of TGF- β 2 in all groups was higher in comparison with the control group. The content of TGF- β 3 in the blood serum of patients with neurodegenerative manifestations of diabetic retinopathy (groups 2 and 4) was significantly lower than the reference values. A more pronounced deficiency was observed in group 4, whose patients had both vascular and neurodegenerative signs of DR. The presented study showed the presence of a systemic imbalance in the levels of TGF- β 1, TGF- β 2, and TGF- β 3 in vascular and neuronal manifestations of diabetic retinopathy. The results obtained confirm the data that changes in the production of cytokines from the TGF- β family in one pathological process can be multidirectional.

Keywords: transforming growth factor, diabetic retinopathy, diabetes mellitus, neurodegeneration

Введение

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) – это группа схожих по структуре многофункциональных регуляторных белков, проявляющих плеiotропность в различных тканях организма [8]. Среди основных функций TGF- β можно выделить следующие: влияние на деление, дифференцировку и выживание клеток, участие в морфогенезе, ангиогенезе, ремоделировании

тканей и воспалении, поддержание гомеостаза [4]. Основными представителями суперсемейства TGF- β являются три изоформы TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, которые, несмотря на схожую структуру, при различных патологических и физиологических процессах реализуют неодинаковые эффекты [8].

Диабетическая ретинопатия (ДР) – многокомпонентное, нейромикрососудистое, специфиче-

ское поражение сетчатки глазного яблока, возникающее у пациентов с сахарным диабетом [1]. Патогенез диабетического повреждения микрососудов и нервных клеток сетчатки является сложным и мультифакторным, в котором нарушение баланса между различными биологически активными молекулами играет ключевую роль [2].

Учитывая, что изоформы TGF-β проявляют тропность к различным клеткам, а при диабетической ретинопатии одновременно могут реализовываться как нейродегенеративный процесс, так и повреждение микрососудов, считаем, что изучение содержания TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 у пациентов с различными проявлениями диабетической ретинопатии является актуальным.

Цель исследования – определить уровни TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 в сыворотке крови у пациентов с нейродегенеративными и сосудистыми проявлениями диабетической ретинопатии на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Материалы и методы

В соответствии с запланированным дизайном (одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, протокол № 4 от 16.12.2019) и критериями включения/исключения, в исследовании приняли участие 80 пациентов с диагнозом «сахарный диабет 2 типа» и 30 практически здоровых добровольцев. Лицам контрольной и основной групп был проведен стандартный офтальмологический осмотр и обследование на оптическом когерентном томографе RTvue-100 (Optovue, США). Средний возраст пациентов основной группы составил 60,8 (54-68) года, медиана длительности сахарного диабета равнялась 6,5 (3,25-10) года, все пациенты наблюдались у врача-эндокринолога, контроль гликемии осуществляли при помощи пероральных сахароснижающих препаратов. Клинико-инструментальное обследование контрольной группы не выявило патологических изменений органа зрения. На основании офтальмоскопии и оптической когерентной томографии (ОКТ) пациенты с сахарным диабетом 2-го типа были разделены на 4 группы: 1-я группа (n = 12) – пациенты без сосудистых симптомов ДР на глазном дне и без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 2-я группа (n = 28) – пациенты без сосудистых симптомов ДР на глазном дне и наличием ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 3-я группа (n = 10) – пациенты с сосудистыми

ми симптомами непролиферативной ДР и без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 4-я группа (n = 30) – пациенты с сосудистыми симптомами непролиферативной ДР и наличием ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки.

Всем участникам исследования при первичном осмотре проводился забор венозной крови с последующим центрифугированием для получения сыворотки. Определение концентрации TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 в сыворотке крови проводили при помощи ИФА-анализатора (Multiscan, Финляндия) и специфических реактивов компании R&D Diagnostics Inc. (США), значения выражали в нг/мл или пг/мл. По истечении 6 месяцев пациенты основной группы были приглашены на повторное клинико-инструментальное и лабораторное обследование.

Статистический анализ результатов проводили при помощи программы SPSS Statistics v. 23 (IBM, США). Результаты представляли в виде медиан (Me), нижнего (Q_{0,25}) и верхнего (Q_{0,75}) квартилей. Использовали непараметрические критерии, различия между группами считали значимыми при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Показатели сывороточного уровня изоформ TGF-β представлены в таблице 1.

Сывороточное содержание TGF-β1 во всех группах было в пределах референсных значений на протяжении всего исследования. В экспериментальных исследованиях показано, что данная изоформа TGF-β принимает участие в эмбриогенезе, васкулогенезе, гематопоезе и подавлении воспалительных реакций [8]. Однако существуют данные, показывающие роль TGF-β1 в модификации функциональной активности микроглии сетчатки, которая заключается в подавлении их трансформации в M1-фенотип [6]. Chen H. и соавт. (2020) в своей работе продемонстрировали способность TGF-β1 повышать резистентность ганглиозных клеток сетчатки в условиях гипергликемии [4]. Таким образом, TGF-β1, хотя и не является ведущей изоформой данного семейства в глазном яблоке, но, учитывая его свойства, можно предположить, что уровень TGF-β1, сравнимый с контролем, является недостаточным в условиях сахарного диабета, что может играть роль в развитии диабетической ретинопатии.

Сывороточная концентрация TGF-β2 во всех группах была выше в сравнении с контроль-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ГРУПП 1-4 И У ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ (TGF-β1- нг/мл, TGF-β2, TGF-β3- пг/мл), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 IN THE SERUM OF PATIENTS OF GROUPS 1-4 AND IN CONTROL PATIENTS (TGF-β1- ng/mL, TGF-β2, TGF-β3- pg/mL), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Изоформа TGF-β TGF-β Isoform	Контрольная группа Control group	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4
TGF-β1 первично TGF-β1 primary	36,81 (34,30-43,01)	35,2 (29,38-38,50)	36,19 (30,93-43,22)	36,12 (34,16-39,72)	36,36 (27,79-42,49)
TGF-β1 через 6 месяцев TGF-β1 after 6 months	–	34,5 (29,57-40,81)	36,44 (29,97-42,21)	35,89 (33,19-39,98)	36,45 (28,89-42,51)
TGF-β2 первично TGF-β2 primary	116,9 (103,87-150,41)	142,86 (127,06-185,34) ^a	142,75 (122,59-183,70) ^a	139,76 (120,55-175,43) ^a	141,25 (118,93-172,43) ^a
TGF-β2 через 6 месяцев TGF-β2 after 6 months	–	142,63 (124,96-181,31) ^a	144,02 (123,23-182,97) ^a	140,18 (125,68-177,31) ^a	137,21 (125,68-177,66) ^a
TGF-β3 первично TGF-β3 primary	119,49 (66,09-196,64)	132,24 (59,14-191,00)	69,8 (37,54-118,50) ^{a, b}	118,31 (64,73-188,45)	49,8 (35,68-71,87) ^{a, c, d}
TGF-β3 через 6 месяцев TGF-β3 after 6 months	–	123,33 (63,23-190,80)	75,89 (38,23-122,60) ^{a, b}	116,48 (64,21-186,43)	50,33 (34,13-76,34) ^{a, c, d}

Примечание. ^a – достоверная разница с контролем (p < 0,05); ^b – достоверная разница между группами 1 и 2 (p < 0,05); ^c – достоверная разница между группами 3 и 4 (p < 0,05); ^d – достоверная разница между группой 4 и группами 1-3 (p < 0,05).

Note. ^a, a significant difference with the control (p < 0.05); ^b, a significant difference between groups 1 and 2 (p < 0.05); ^c, a significant difference between groups 3 and 4 (p < 0.05); ^d, a significant difference between group 4 and groups 1-3 (p < 0.05).

ной группой. Эта изоформа TGF-β чаще других обнаруживается в нервной системе и органах чувств, как при физиологических состояниях, так и при патологических процессах [8]. Некоторые авторы зафиксировали высокие концентрации TGF-β2 в стекловидном теле у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, что, возможно, связано с его пролиферативной и фибринопластической активностью [3, 5]. Также показана важная способность этого ростового фактора стимулировать секрецию нейротро-

фических факторов, которые играют ключевую роль в поддержании жизнедеятельности нейронов [4]. Вероятно, повышение TGF-β2 у пациентов с сахарным диабетом можно расценивать как компенсаторный ответ на хроническое воспаление, однако перманентно высокий системный уровень данного цитокина способен приводить к гиперактивации иммунных клеток и усугублять течение диабетической ретинопатии.

Содержание TGF-β3 в сыворотке крови пациентов с нейродегенеративными проявлениями ди-

абетической ретинопатии (2-я и 4-я группы) был достоверно ниже референсных значений. Более выраженный дефицит отмечался в 4-й группе, пациенты которой имели как сосудистые, так и нейродегенеративные признаки ДР. Выявленную закономерность можно объяснить тем, что снижение уровня TGF-β3 может приводить к уменьшению секреции нейротрофических факторов, что стимулирует нейродегенеративный процесс [4]. Ранее была установлена способность этого цитокина предотвращать повреждение сосудистой стенки у больных сахарным диабетом через угнетение секреции плацентарного фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов [8]. Таким образом, дефицит TGF-β3 может потенцировать развитие микрососудистых и нейрональных проявлений ДР.

Выводы

Изучение вклада различных иммунных факторов в патогенез диабетической ретинопатии является неотъемлемой частью поиска фундаментальных основ сахарного диабета и его осложнений. Представленное исследование показало наличие системного дисбаланса уровней TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 при сосудистых и нейрональных проявлениях диабетической ретинопатии. Полученные результаты подтверждают данные о том, что изменение продукции цитокинов из семейства TGF-β при одном патологическом процессе может иметь разнонаправленный характер. Требуется изучение локальных уровней исследуемых ростовых факторов у пациентов с различными проявлениями диабетической ретинопатии на ранних и поздних стадиях.

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Викулова О.К., Волеводз Н.Н., Галстян Г.Р., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилева З.Н., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Шестакова Е.А., Ярек-Мартынова И.Я., Ярославцева М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск // Сахарный диабет, 2023. Т. 26, № 2S. С. 1-157. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Bezlepkin O.B., Peterkova V.A., Artemova E.V., Bardiugov P.S., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Burumkulova F.F., Vikulova O.K., Volevodz N.N., Galstyan G.R., Gomova I.S., Grigoryan O.R., Dzhemilova Z.N., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Yu., Kononenko I.V., Kuraeva T.L., Laptev D.N., Lipatov D.V., Melnikova O.G., Mikhina M.S., Michurova M.S., Motovilin O.G., Nikonova T.V., Rozhivanov R.V., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Yu., Tiselko A.V., Tokmakova A.Yu., Shamkhalova M. Sh., Shestakova E.A., Jarek-Martynowa I.Ya., Yaroslavceva M.V. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th Edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2023, Vol. 26, № 2S, pp. 1-157. (In Russ.)]
2. Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А., Ющук В.Н. Роль цитокинов, нейропептидов и матриксных металлопротеиназ в иммунопатогенезе нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 515-520. [Ruchkin M.P., Markelova E.V., Fedyashev G.A., Yushchuk V.N. Role of cytokines, neuropeptides and matrix metalloproteinases in the immunopathogenesis of retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 515-520. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1157-ROC.
3. Черных Д.В., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Обухова О.О., Черных В.В. Трунов А.Н. Трансформирующий фактор роста бета и некоторые цитокины в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией // Медицина и образование в Сибири, 2015. № 1. С. 31. [Chernykh D.V., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Obukhova O.O., Chernykh V.V., Trunov A.N. Transforming beta growth factor and some cytokinea in vitreous body of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Meditcina i obrazovaniye v Sibiri = Journal of Siberian Medical Sciences*, 2015, Vol. 1, p. 31. (In Russ.)]
4. Chen H., Ho Y., Chou H., Liao E., Tsai Y., Wei Y., Lin L., Lin M., Wang Y., Ko M., Chan H. The role of transforming growth factor-beta in retinal ganglion cells with hyperglycemia and oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 18, 6482. doi: 10.3390/ijms21186482.

5. Deuchler S., Schubert R., Singh P., Chedid A., Brui N., Kenikstul N. Vitreous expression of cytokines and growth factors in patients with diabetic retinopathy – An investigation of their expression based on clinical diabetic retinopathy grade. *PLoS One*, Vol. 16, no. 5, e02488439. doi: 10.1371/journal.pone.0248439.
6. Li X., Yu Z., Li H. Yuan Y., Gao X., Kuang H. Retinal microglia polarization in diabetic retinopathy. *Vis. Neurosci.*, 2021, Vol. 38, e006. doi: 10.1017/s0952523821000031.
7. Pan W., Lin F., Fort P. The innate immune system in diabetic retinopathy. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2021, Vol. 84, 100940. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100940.
8. Schlecht A., Vallon M., Wagner N., Ergun S., Braunger B. TGFβ-neurotrophin interactions in heart, retina and brain. *Biomolecules*, 2021, Vol. 11, 1360. doi: 10.3390/biom11091360.

Авторы:

Ручкин М.П. — ассистент кафедры офтальмологии и оториноларингологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-офтальмолог ООО «Приморский Центр микрохирургии глаза»;

Маркелова Е.В. — д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской деятельности, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Федяшев Г.А. — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии и оториноларингологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный врач ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», г. Владивосток, Россия

Authors:

Ruchkin M.P., Assistant Professor, the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University; Ophthalmologist of Primorsky Eye Microsurgery Center, Vladivostok, Russian Federation

Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Vice-rector for Research Activities, Head of Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Fedyashev G.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University; Head Physician, Primorsky Eye Microsurgery Center, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 21.03.2024
Отправлена на доработку 23.03.2024
Принята к печати 25.03.2024

Received 21.03.2024
Revision received 23.03.2024
Accepted 25.03.2024