

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА БЕТА И НЕКОТОРЫЕ ЦИТОКИНЫ В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

[Д. В. Черных¹, О. М. Горбенко², А. П. Шваюк², О. О. Обухова², В. В. Черных¹, А. Н. Трунов^{1,2}](#)

¹Новосибирский филиал ФГБУ «Межотраслевой научно-технический комплекс
„Микрохирургия глаза“ имени академика С. Н. Фёдорова» Минздрава России
(г. Новосибирск)

²ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН
(г. Новосибирск)

Были исследованы образцы стекловидного тела пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР). Полученные в исследовании данные свидетельствуют о наличии нарушений цитокиновой регуляции, проявляющейся в активации местного иммунновоспалительного процесса (достоверное повышение концентрации ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-6, МСР-1). Установлено, что в процессы пролиферации при ПДР вовлечен не только фактор роста эндотелия сосудов, но и TGF- β 2, и ИЛ-4, обладающие пролиферативной и фибропластической активностью. Выявленное в исследовании достоверное повышение в стекловидном теле пациентов с ПДР белка МСР-1 позволяет сделать предположение об его участии в механизмах сосудистой пролиферации при изучаемом патологическом процессе.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, стекловидное тело, цитокины, факторы роста.

Черных Дмитрий Валерьевич — врач-офтальмолог Новосибирского филиала ФГБУ «МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С. Н. Федорова», e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Горбенко Ольга Михайловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, e-mail: trio@yandex.ru

Шваюк Аля Петровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, e-mail: trio@yandex.ru

Обухова Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной

медицины» СО РАМН, e-mail: trio@yandex.ru

Черных Валерий Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, директор Новосибирского филиала ФГБУ «МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова», рабочий телефон: 8 (383) 340-45-57, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Трунов Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Новосибирского филиала ФГБУ «МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова», руководитель лаборатории иммунологии ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, e-mail: e-mail: trunov1963@yandex. ru

Актуальность. Не вызывает сомнения, что одним из тяжелых специфических поражений глаза при сахарном диабете является пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР). В ряде исследований последних лет показано, что значимую роль в механизмах развития ПДР играет прогрессивное нарастание содержания фактора роста сосудистого эндотелия, а также дисбаланс биологически активных веществ, обладающих пролиферативной, ангиогенной, а также антиангиогенной активностью [1, 4, 10, 12, 20, 21].

В публикациях обсуждается значимость в патогенезе ПДР активности воспалительного процесса и иммунного реагирования, дисбаланс различных классов цитокинов, матричных металлопротеиназ и других биологически активных субстанций [2, 3, 8, 11, 16, 17]. Однако многие аспекты патогенеза ПДР остаются недостаточно изученными, а сведения, касающиеся значимости дисбаланса цитокинов во взаимосвязи с активацией синтеза факторов роста различной направленности, остаются дискуссионными. Все вышеизложенное позволило сформулировать цель настоящего исследования.

Цель исследования: изучить особенности содержания трансформирующего фактора роста $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$) и ряда цитокинов в стекловидном теле у пациентов с ПДР.

Материалы и методы. Было обследовано 63 пациента (63 глаза), прошедших хирургическое лечение по поводу тракционной отслойки сетчатки. Средний возраст равнялся $52,6 \pm 4,5$ года. Количество женщин в обследованной группе составило 34, а мужчин — 29. Все пациенты в зависимости от наличия ПДР были разделены на 2 группы. Основную группу составили 38 пациентов (38 глаз) с ПДР и тракционной отслойкой сетчатки. Средний возраст пациентов $50,5 \pm 3,2$ года (46–62 года). Количество женщин в группе — 22, мужчин — 16. Сахарный диабет 1 типа был у 8-ми пациентов. Сахарный диабет 2 типа — у 30-ти пациентов. Стаж заболевания сахарным диабетом у всех пациентов был более 8 лет (8–16 лет). Содержание гликозилированного гемоглобина HbA1c составило 9,9 % (6,9–12,2 %). Группу сравнения составили 25 пациентов (25 глаз) с тракционной отслойкой сетчатки, не болевших сахарным диабетом и, соответственно, не имевших признаков диабетической ретинопатии. Средний возраст пациентов — $53,5 \pm 2,6$ года. Количество женщин в группе — 12, мужчин — 13. Выбор групп позволил при сходном уровне повреждения, связанном с отслойкой сетчатки, связать изменения концентраций изучаемых показателей в основной группе с наличием у пациентов ПДР.

Диагноз ПДР выставлен на основании обследования, включающего визометрию, определение границ поля зрения и наличия скотом, бинокулярную офтальмоскопию,

щелевую лампу, двухмерное ультразвуковое сканирование. Критерием включения в основную группу пациентов являлось наличие у них сахарного диабета и ПДР. Критерием включения в группу сравнения явилось отсутствие у пациентов сахарного диабета и ПДР. Критерием исключения для обеих групп являлось наличие у пациентов острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), увеита различной этиологии, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации.

В качестве исследуемого материала использовалось стекловидное тело, забранное на начальных этапах витрэктомии. Для исключения попадания бессолевого раствора забор материала осуществлялся на фоне воздушной тампонады.

Полученный биологический материал помещался в пробирки и центрифугировался в течение 10 мин при 1500 rpm, образовавшийся надосадочный слой помещался в пластиковые пробирки, замораживался при -20°C и в дальнейшем использовался для лабораторной диагностики.

Определение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в стекловидном теле выполнялось на тест-системах для иммуноферментного анализа производства «Вектор-Бест» (Россия) по инструкции производителя. Определение интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-4, -6, -8, -17A в стекловидном теле выполнялось на тест-системах для иммуноферментного анализа производства «Цитокин» (Россия) по инструкции производителя. Определение TGF- β 2 выполнялось методом иммуноферментного анализа на тест-системах DRG-diagnostics (Германия) по инструкции производителя.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка полученных данных. Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Статистика 10 производства StatSoft Inc. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M — средняя, m — ошибка средней. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследований и их обсуждение. В результате проведенных исследований были получены данные, представленные в табл. 1, наиболее значимые корреляционные взаимосвязи представлены в табл. 2.

Таблица 1

**Содержание изучаемых показателей в стекловидном теле пациентов
обследованных групп ($M \pm m$)**

Показатель	Группа сравнения, n = 25	Основная группа, n = 38
TGF- β 2, пг/мл	2921,0 $\pm$ 49,3	4929,0 $\pm$ 395,0
ИЛ-17A, пг/мл	67,6 $\pm$ 4,6	311,2 $\pm$ 98,2*
ИЛ-6, пг/мл	32,8 $\pm$ 8,7	64,2 $\pm$ 14,6*
ИЛ-8, пг/мл	28,7 $\pm$ 1,23	55,4 $\pm$ 16,7*
MCP-1, пг/мл	447,1 $\pm$ 35,8	990,6 $\pm$ 108,6

ИЛ-4, пг/мл	8,1 ± 0,5	32,5 ± 9,4*
VEGF, нг/мл	88,8 ± 27,7	1520,1 ± 178,3*

Примечание: * — отличие от величины соответствующего показателя группы сравнения достоверно при $p < 0,05$

Концентрация VEGF в стекловидном теле пациентов основной группы была достоверно, более чем в 17 раз, выше значений показателя в стекловидном теле у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Таким образом, содержание VEGF, играющего значимую роль в механизмах активации ангиогенеза, полученное в настоящем исследовании, в целом согласуется с данными, имеющимися в научной литературе [4, 10, 18, 19], а установленные корреляционные взаимосвязи между VEGF и ИЛ-17А, VEGF и ИЛ-8 свидетельствуют о сопряженности пролиферативного и иммуновоспалительного процессов в патогенезе ПДР. В то же время прямая достоверная взаимосвязь между концентрациями VEGF и TGF- β 2 позволяет сделать заключение о синергетическом действии этих факторов роста в механизмах развития патологического процесса.

Содержание TGF- β 2, цитокина, обладающего мощным пролиферативным и противовоспалительным потенциалом, а также участвующим в процессах ангиогенеза [21], в стекловидном теле пациентов основной группы достоверно (в 1,7 раза) превышало значения показателя в стекловидном теле пациентов группы сравнения ($p < 0,01$).

Таблица 2

Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями в стекловидном теле пациентов с ПДР

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

Несомненный интерес вызывало определение содержания в стекловидном теле МСР-1, провоспалительного цитокина, по данным научной литературы, обладающего ангиогенной активностью, связанной с его способностью индуцировать хемотаксис человеческих эндотелиальных клеток, действуя как прямой медиатор ангиогенеза [5, 15], сопоставимой с активностью VEGF. В результате проведенного исследования было выявлено достоверное (в 2,2 раза) повышение концентраций МСР-1 в стекловидном теле пациентов основной группы относительно значений показателя у пациентов группы сравнения ($p < 0,01$). Полученные данные позволяют сделать предположение о том, что в патогенезе ПДР активация ангиогенеза связана не только с повышенным синтезом VEGF. Это согласуется с мнением ряда ученых о значимости этого белка в индукции ангиогенеза в условиях воспаления и его возможной роли в патогенезе ПДР [18, 19].

При определении содержания провоспалительного цитокина ИЛ-17А, способного, по данным научной литературы, стимулировать синтез целого пула провоспалительных цитокинов, молекул межклеточной адгезии и других биологически активных субстанций [7, 14], в стекловидном теле пациентов с ПДР было установлено его достоверное (в 4,5 раза) повышение в основной группе ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о значимой роли активации местного воспалительного процесса в патогенезе ПДР, что нашло подтверждение при определении содержания других провоспалительных цитокинов.

Было установлено, что у пациентов основной группы в стекловидном теле было выявлено достоверное (в 1,9 раза), относительно пациентов группы сравнения, повышение содержания ИЛ-6 ($p < 0,01$), провоспалительного цитокина, являющегося значимым фактором в процессах хронизации воспалительных процессов и развития аутоиммунного реагирования [9]. Концентрация ИЛ-8, хемокина, являющегося участником развития деструктивно-воспалительного процесса различного генеза в местах повреждения, в стекловидном теле пациентов основной группы была достоверно (в 1,9 раза) выше значений показателя у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Полученные результаты в целом соответствуют данным, представленным в научной литературе [3, 16, 18, 19]. Установленная прямая достоверная коррелятивная взаимосвязь между концентрациями ИЛ-17А и –8 подтверждает вывод об активации местного иммуновоспалительного процесса в механизмах развития ПДР.

Несомненный интерес представляет установленное достоверное повышение концентрации ИЛ-4 в стекловидном теле пациентов основной группы (в 4 раза) относительно значений показателя у пациентов группы сравнения ($p < 0,01$). Полученные данные можно рассматривать не только как компенсаторный механизм, направленный на снижение активности воспалительного процесса, о чем свидетельствуют достоверные коррелятивные взаимосвязи между ИЛ-4 и ИЛ-17А, ИЛ-4 и ИЛ-8, но и об участии ИЛ-4 в развитии пролиферативных и фибропластических процессов, играющих значимую роль в развитии ПДР. Указанное согласуется с данными, представленными в литературе о значимости ИЛ-4 в этих процессах [6, 13].

Заключение. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о наличии нарушений цитокиновой регуляции в механизмах развития ПДР. Установлено, что в патогенезе ПДР определяется активность местного воспалительного процесса (достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-6, МСР-1).

В исследовании показано, что в процессы пролиферации при ПДР вовлечен не только фактор роста эндотелия сосудов, но и TGF- β 2 и ИЛ-4, обладающий, кроме противовоспалительных свойств, пролиферативной и фибропластической активностью. Выявленное в исследовании достоверное повышение в стекловидном теле пациентов с ПДР белка МСР-1 позволяет сделать предположение об его участии в механизмах сосудистой пролиферации при изучаемом патологическом процессе. Установленные коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями свидетельствуют о сопряженности активности иммуновоспалительного процесса и сосудистой пролиферации в патогенезе ПДР.

Список литературы

1. Иммунологический контроль при хирургическом лечении больных с пролиферативной диабетической ретинопатией с предварительным интравитреальным введением Луцентиса / О. С. Слепова, В. В. Нероев, П. А. Илюхин, О. И. Сарыгина // Рос. офтальмол. журн. — 2012. — № 1. — С. 69–74.

2. Влияние эфферентных и лимфотропных технологий на течение патологического процесса при диабетической ретинопатии / В. В. Черных, А. Г. Лысыков, В. И. Братко, А. Н. Трунов // Офтальмохирургия. — 2008. — № 3. — С. 4-7.
3. Активность местного воспалительного и пролиферативного процесса в патогенезе диабетической ретинопатии / В. В. Черных, Е. В. Варваринский, О. М. Горбенко [и др.] // Бюл. СО РАМН. — 2013. — Т. 33, № 5. — С. 60-64.
4. Vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in proliferative diabetic retinopathy versus proliferative vitreoretinopathy / M. Citirik, E. U. Kabatas, C. Batman [et al.] // Ophthalmic Res. — 2012. — Vol. 47, N 1. — P. 7-12.
5. Induction of inflammatory angiogenesis by monocyte chemoattractant protein-1 / V. Goede, L. Brogelli, M. Ziche, H. G. Augustin // Int. J. Cancer. — 1999. — Vol. 82, N 5. — P. 765-770.
6. A pro-fibrotic role for interleukin-4 in cardiac pressure overload / P. Kanellakis, M. Ditiatkovski, G. Kostolias, A. Bobik // Cardiovasc. Res. — 2012. — Vol. 95, N 1. — P. 77-85.
7. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases / M. H. Kang, M. K. Kim, H. J. Lee [et al.] // J. Korean Med. Sci. — 2011. — Vol. 26, N 7. — P. 938-944.
8. Kowluru R. A. Metabolic memory and diabetic retinopathy : role of inflammatory mediators in retinal pericytes / R. A. Kowluru, Q. Zhong, M. Kanwar // Exp. Eye Res. — 2010. — Vol. 90, N 5. — P. 617-623.
9. Neurath M. F. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer / M. F. Neurath, S. Finotto // Cytokine Growth Factor Rev. — 2011. — Vol. 22, N 2. — P. 83-89.
10. Imbalanced levels of angiogenic and angiostatic factors in vitreous, plasma and postmortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy / N. Mohan, F. Monickaraj, M. Balasubramanyam [et al.] // J. Diabetes Complications. — 2012. — Vol. 26, N 5. — P. 435-441.
11. Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and eales' disease / P. Murugeswari, D. Shukla, A. Rajendran [et al.] // Retina. — 2008. — Vol. 28, N 6. — P. 817-824.
12. Pennock S. Vascular endothelial growth factor A competitively inhibits platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent activation of PDGF receptor and subsequent signaling events and cellular responses / S. Pennock, A. Kazlauskas // Mol. Cell Biol. — 2012. — Vol. 32, N 10. — P. 1955-1966.
13. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4 / A. E. Postlethwaite, M. A. Holness, H. Katai, R. Raghoebar // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 90, N 4. — P. 1479-1485.
14. Characterization of cytokines associated with Th17 cells in the eyes of horses with recurrent uveitis / D. P. Regan, M. C. Aarnio, W. S. Davis [et al.] // Vet. Ophthalmol. — 2012. — Vol. 15, N 3. — P. 145-152.
15. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1 : direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression / R. Salcedo, M. L. Ponce, H. A. Young [et al.] // Blood. — 2000. — Vol. 96, N 1. — P. 34-40.
16. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion / Y. Suzuki, M. Nakazawa, K. Suzuki [et al.] // Jpn. J. Ophthalmol. — 2011. — Vol. 55, N 3. — P. 256-263.
17. Interleukin-6 and the matrix metalloproteinase response in the vitreous during proliferative vitreoretinopathy / C. Symeonidis, E. Papakonstantinou, S. Androudi [et al.] // Cytokine. — 2011. — Vol. 54, N 2. — P. 212-217.
18. Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous

- in diabetic retinopathy / Y. Wakabayashi, Y. Usui, Y. Okunuki [et al.] // Retina. — 2010. — Vol. 30, N 2. — P. 339-344.
19. Increases of vitreous monocyte chemotactic protein 1 and interleukin 8 levels in patients with concurrent hypertension and diabetic retinopathy / Y. Wakabayashi, Y. Usui, Y. Okunuki [et al.] // Retina. — 2011. — Vol. 31, N 9. — P. 1951-1957.
20. Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy / Y. Wakabayashi, Y. Usui, Y. Okunuki [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2012. — Vol. 53, N 10. — P. 6403-6410.
21. Zorena K. Relationship between serum transforming growth factor β 1 concentrations and the duration of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents / K. Zorena, D. Raczyska, P. Wiñiewski // Mediators Inflamm. — 2013. — URL : <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/849457/>

TRANSFORMING BETA GROWTH FACTOR AND SOME CYTOKINE IN VITREOUS BODY OF PATIENTS WITH PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

[D. V. Chernykh¹](#), [O. M. Gorbenko²](#), [A. P. Shvayuk²](#), [O. O. Obukhova²](#), [V. V. Chernykh¹](#),
[A. N. Trunov^{1,2}](#)

¹*Novosibirsk branch FSBE «Intersectoral Scientific and Technical Complex „Eye Microsurgery“
n. a. the academician S. N. Fedorov» of Ministry of Health (Novosibirsk c.)*

²*FSBE «Research center of clinical and experimental medicine SB RAMS» (Novosibirsk c.)*

Samples of vitreous body at patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) were investigated. The data obtained in research testify to existence of violations of cytokines regulation which is shown in activation of local immunoinflammatory process (reliable increase of concentration of IL-17A, IL-8, IL-6, MHF-1). It is established that not only a factor of growth of vessels endothelium, but also TGF- β 2, and IL-4 possessing proliferative and fibroplastic activity are involved in processes of proliferation at PDR. The reliable increase revealed in research in vitreous body at patients with PDR of MHF-1 protein allows to make the assumption of its participation in mechanisms of vascular proliferation at the studied pathological process.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, vitreous body, cytokine, growth factors.

About authors:

Chernykh Dmitry Valeryevich — ophthalmologist at Novosibirsk branch FSBE «Intersectoral Scientific and Technical Complex „Eye Microsurgery“ n. a. the academician S. N. Fedorov» of Ministry of Health, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Gorbenko Olga Mikhaylovna — candidate of biological science, senior research assistant of laboratory of reproduction immunology at FSBE «Research center of clinical and experimental medicine SB RAMS», e-mail: trio@yandex.ru

Shvayuk Alya Petrovna — candidate of biological science, senior research assistant of laboratory of reproduction immunology at FSBE «Research center of clinical and experimental medicine SB RAMS», e-mail: trio@yandex.ru

Obukhova Olga Olegovna — doctor of the medical science, leading research assistant of laboratory of reproduction immunology at FSBE «Research center of clinical and experimental medicine SB RAMS», e-mail: trio@yandex.ru

Chernykh Valery Vyacheslavovich — doctor of medical science, professor, director of Novosibirsk branch FSBE «Intersectoral Scientific and Technical Complex „Eye Microsurgery“ n. a. the academician S. N. Fedorov» of Ministry of Health, office phone: 8 (383) 340-45-57, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Trunov Alexander Nikolaevich — doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific work on Novosibirsk branch FSBE «Intersectoral Scientific and Technical Complex „Eye Microsurgery“ n. a. the academician S. N. Fedorov» of Ministry of Health, head of immunological laboratory at FSBE «Research center of clinical and experimental medicine SB RAMS», e-mail: trunov1963@yandex.ru

List of the Literature:

1. Immunological control at surgical treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy with preliminary Lutsentis intravitreal injection / O. S. Slepov, V. V. Neroyev, P. A. Ilyukhin, O. I. Sarygina // *Rus. ophthalm. journal.* — 2012. — № 1. — P. 69-74.
2. Influence efferent and lymphotropic of technologies on the course of pathological process at diabetic retinopathy / V. V. Chernykh, A. G. Lysikov, V. I. Bratko, A. N. Trunov // *Ophthalmosurgery.* — 2008. — № 3. — P. 4-7.
3. Activity of local inflammatory and proliferative process in pathogenesis of diabetic retinopathy / V. V. Chernykh, E. V. Varvarinsky, O. M. Gorbenko [etc.] // *Bulletin of the RAMS.* — 2013. — V. 33, № 5. — P. 60-64.
4. Vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in proliferative diabetic retinopathy versus proliferative vitreoretinopathy / M. Citirik, E. U. Kabatas, C. Batman [et al.] // *Ophthalmic Res.* — 2012. — Vol. 47, N 1. — P. 7-12.
5. Induction of inflammatory angiogenesis by monocyte chemoattractant protein-1 / V. Goede, L. Brogelli, M. Ziche, H. G. Augustin // *Int. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 82, N 5. — P. 765-770.
6. A pro-fibrotic role for interleukin-4 in cardiac pressure overload / P. Kanellakis, M. Ditiatkovski, G. Kostolias, A. Bobik // *Cardiovasc. Res.* — 2012. — Vol. 95, N 1. — P. 77-85.
7. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases / M. H. Kang, M. K. Kim, H. J. Lee [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* — 2011. — Vol. 26, N 7. — P. 938-944.
8. Kowluru R. A. Metabolic memory and diabetic retinopathy : role of inflammatory mediators in retinal pericytes / R. A. Kowluru, Q. Zhong, M. Kanwar // *Exp. Eye Res.* — 2010. — Vol. 90, N 5. — P. 617-623.
9. Neurath M. F. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer / M. F. Neurath, S. Finotto // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2011. — Vol. 22, N 2. — P. 83-89.
10. Imbalanced levels of angiogenic and angiostatic factors in vitreous, plasma and postmortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy / N. Mohan, F. Monickaraj, M. Balasubramanyam [et al.] // *J. Diabetes Complications.* — 2012. — Vol. 26, N 5. — P. 435-441.
11. Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and eales' disease / P. Murugeswari, D. Shukla, A. Rajendran [et al.] // *Retina.* — 2008. — Vol. 28, N 6. — P. 817-824.
12. Pennock S. Vascular endothelial growth factor A competitively inhibits platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent activation of PDGF receptor and subsequent signaling events and cellular responses / S. Pennock, A. Kazlauskas // *Mol. Cell Biol.* — 2012. — Vol. 32, N 10. — P. 1955-1966.
13. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4 / A. E. Postlethwaite, M. A. Holness, H. Katai, R. Raghov // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, N 4. — P. 1479-1485.
14. Characterization of cytokines associated with Th17 cells in the eyes of horses with recurrent uveitis / D. P. Regan, M. C. Aarnio, W. S. Davis [et al.] // *Vet. Ophthalmol.* — 2012.

— Vol. 15, N 3. — P. 145-152.

15. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1 : direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression / R. Salcedo, M. L. Ponce, H. A. Young [et al.] // *Blood*. — 2000. — Vol. 96, N 1. — P. 34-40.
16. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion / Y. Suzuki, M. Nakazawa, K. Suzuki [et al.] // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 55, N 3. — P. 256-263.
17. Interleukin-6 and the matrix metalloproteinase response in the vitreous during proliferative vitreoretinopathy / C. Symeonidis, E. Papakonstantinou, S. Androudi [et al.] // *Cytokine*. — 2011. — Vol. 54, N 2. — P. 212-217.
18. Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous in diabetic retinopathy / Y. Wakabayashi, Y. Usui, Y. Okunuki [et al.] // *Retina*. — 2010. — Vol. 30, N 2. — P. 339-344.
19. Increases of vitreous monocyte chemotactic protein 1 and interleukin 8 levels in patients with concurrent hypertension and diabetic retinopathy / Y. Wakabayashi, Y. Usui, Y. Okunuki [et al.] // *Retina*. — 2011. — Vol. 31, N 9. — P. 1951-1957.
20. Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy / Y. Wakabayashi, Y. Usui, Y. Okunuki [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2012. — Vol. 53, N 10. — P. 6403-6410.
21. Zorena K. Relationship between serum transforming growth factor β 1 concentrations and the duration of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents / K. Zorena, D. Raczyska, P. Wiwniewski // *Mediators Inflamm.* — 2013. — URL : <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/849457/>