

БИОМАРКЕРЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Урманова Ф. М.¹, Бахритдинова Ф. А.², Ахраров А. А.³, Кангилбаева Г. Э.⁴

¹ Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт

² Доктор медицинских наук, профессор кафедры Офтальмологии, Ташкентская медицинская академия

³ Кандидат медицинских наук, доцент кафедры Офтальмологии, Ташкентская медицинская академия

⁴ PhD, ассистент кафедры Офтальмологии, Ташкентская медицинская академия

Аннотация. Актуальность. Несмотря на современные достижения медицины, сахарный диабет 2 типа (СД 2) все еще остается важной медико-социальной проблемой в виду частоты и тяжести осложнений. **Цель** исследования оценить взаимосвязь показателей уровня сосудистого фактора роста (VEGF) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в сыворотке крови с площадью фовеальной бессосудистой зоны (ФАЗ) на ОКТ-А у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), с различными стадиями ДР. **Материалы и методы.** Клиническое исследование проведено среди 252 человек (n=504), из которых 168 пациентов с СД 2 типа и 84 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил 57,6±7,8 лет, из них 52,6% мужчины, 47,4% женщины. **Результаты.** В результате исследований выявлено повышение показателя VEGF в сыворотке крови до клинических проявлений ДР 137,2 ± 84,4 пг / мл (II группа сравнения). Было установлено, что уровень VEGF коррелирует с показателями BDNF в сыворотке крови у пациентов и со стадией ретинопатии (p < 0,05). На основании проведенных исследований было доказано, что дефицит легкой степени при BDNF в плазме менее 0,62 нг/мл свидетельствует о ДР в целом, а уровень BDNF < 0,22 нг/мл свидетельствует о развитии ПДР и/или диабетической макулярной ишемии (DME). Таким образом, низкий уровень BDNF и высокий уровень VEGF в сыворотке крови являются потенциальными факторами риска ДР при СД2 и служить его диагностическими предикторами.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, микроциркуляция, сосудистый фактор роста VEGF, нейротрофический фактор головного мозга BDNF, биомаркеры развития ДР.

Для цитирования:

Урманова Ф. М., Бахритдинова Ф. А., Ахраров А. А., Кангилбаева Г. Э. Биомаркеры диабетической ретинопатии. — Передовая Офтальмология. — 2023;1(1):170-173.

DIABETIK RETINOPATIYA BIOMARKERLARI

Urmanova F. M.¹, Baxritdinova F. A.², Ahrarov A. A.³, Kangilboeva G. E.⁴

¹ Tibbiyot fanlari nomzodi, Oftalmologiya kafedrası assistenti, Toshkent davlat stomatologiya instituti

² Tibbiyot fanlari doktori, Oftalmologiya kafedrası professori, Toshkent tibbiyot akademiyasi

³ Tibbiyot fanlari nomzodi, Oftalmologiya kafedrası dotsenti, Toshkent tibbiyot akademiyasi

⁴ PhD, Oftalmologiya kafedrası assistenti, Toshkent tibbiyot akademiyasi

Annotatsiya. Dolzarbligi. Tibbiyotdagi zamonaviy yutuqlarga qaramay, 2-tip qandli diabet (QD2) asoratlarning og'irligi tufayli hali ham muhim tibbiy va ijtimoiy muammo bo'lib qolmoqda. **Tadqiqotning maqsadi.** OCT-A da qon zardobidagi qon tomir o'sish omili (VEGF) va miyadan kelib chiqadigan neyrotrofik omil (BDNF) darajasi va foveal avaskulyar zona (FAZ) maydoni o'rtasidagi munosabatni baholash edi. 2-toifa qandli diabet (DM2), DRning turli bosqichlari bo'lgan bemorlar. **Material va uslublar.** Klinik tadqiqot 252 kishi (n=504) o'rtasida o'tkazildi, ulardan 2-toifa diabet bilan kasallangan 168 bemor va 84 amalda sog'lom odamlar, ularning o'rtacha yoshi 57,6 ± 7,8 yosh, ulardan 52,6% erkaklar, 47,4% ayollar. **Tadqiqotlar natijasida** qon zardobida VEGF darajasining DR ning klinik ko'rinishlariga qadar 137,2 ± 84,4 pg / ml ga oshishi aniqlandi (taqqoslashning II guruhi). VEGF darajasi bemorlarning qon zardobidagi BDNF darajasi va retinopatiya bosqichi bilan bog'liqligi aniqlandi (p < 0,05). Tadqiqotlar natijalariga ko'ra, plazmadagi BDNF ning 0,62 ng / ml dan kam bo'lgan engil tanqisligi umumiy DR ni ko'rsatishi va BDNF darajasi < 0,22 ng / ml PDR va / yoki diabetik makula ishemiyasi (DME) rivojlanishini ko'rsatishi isbotlangan. **Xulosa.** Shunday qilib, BDNF ning past darajalari va qon zardobidagi yuqori darajadagi VEGF T2DMda DR uchun potentsial xavf omillari bo'lib, uning diagnostik ko'rsatkichlari bo'lib xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: diabetik retinopatiya, mikrosirkulyatsiya, qon tomir o'sish omili VEGF, miyadan olingan neyrotrofik omil BDNF, DR rivojlanishi uchun biomarkerlar.

Iqtibos uchun:

Urmanova F. M., Baxritdinova F. A., Ahrarov A. A., Kangilboeva G. E. Diabetik retinopatiyaning biomarkerlari. — Передовая Офтальмология. — 2023;1(1):170-173.

BIOMARKERS FOR DIABETIC RETINOPATHY

Urmanova F. M.¹, Bakhritdinova F. A.², Akhrarov A. A.³, Kangilbaeva G. E.⁴¹ PhD, Assistant of the Departments of Ophthalmology, Tashkent State Dental Institute² DSc, Professor of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy³ PhD, Associate Professor of Departments of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy⁴ PhD, assistant of the departments of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy

Abstract. Relevance. Despite modern advances in medicine, type 2 diabetes mellitus (DM 2) still remains an important medical and social problem due to the frequency and severity of complications. **The purpose of our study.** The aim of the study was to evaluate the relationship between the levels of vascular growth factor (VEGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood serum and the area of the foveal avascular zone (FAZ) on OCT-A in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), with various stages DR. **Materials and methods.** A clinical study was conducted among 252 people (n=504), of which 168 patients with type 2 diabetes and 84 practically healthy individuals, the average age of which was 57.6 ± 7.8 years, of which 52.6% were men, 47.4% women. **Results.** As a result of the studies, an increase in the level of VEGF in the blood serum before the onset of DR clinically was revealed 137.2 ± 84.4 pg/ml (group II of comparison). It was found that the level of VEGF correlated with the levels of BDNF in the serum of patients and with the stage of retinopathy ($p < 0.05$). Based on the studies performed, it was suggested that a mild deficiency with plasma BDNF less than 0.62 ng/ml indicates DR in general, and a BDNF level < 0.22 ng/ml indicates the development of PDR and/or diabetic macular ischemia (DME). Thus, a low level of BDNF and a high level of VEGF in serum can be potential risk factors for DR in T2 DM and serve as its diagnostic indicators.

Key words: diabetic retinopathy, microcirculation. vascular growth factor VEGF, brain-derived neurotrophic factor BDNF, biomarkers for the development of DR.

For citation:

Urmanova F. M., Bakhritdinova F. A., Akhrarov A. A., Kangilbaeva G. E. Biomarkers of diabetic retinopathy. — *Advanced Ophthalmology*. — 2023;1(1):170-173.

Актуальность. Несмотря на современные достижения медицины, сахарный диабет 2 типа (СД2) все еще остается важной медико-социальной проблемой в виду частоты и тяжести осложнений [2–5,11]. На сегодняшний день Американская диабетическая ассоциация определила диабетическую ретинопатию как тканеспецифическое нейроваскулярное осложнение, включающее прогрессирующее нарушение взаимозависимости между несколькими типами клеток сетчатки [8,12].

Нейротрофический фактор головного мозга BDNF и сосудистый фактор роста VEGF, имеющие регуляторный контроль различных сигнальных путей, играют решающую роль в активации нейро- и ангиогенеза. Клетки ретинального пигментного эпителия также являются четко определенными источниками продукции BDNF в сетчатке [7,8,12]. Согласно исследованиям, BDNF является хорошим диагностическим маркером для выявления диабетической ретинопатии на ранних стадиях [1,7–9]. Было высказано предположение, что пониженный уровень BDNF в сыворотке крови является индикатором развития ДР [9]. BDNF и VEGF обладают ангиогенным и нейротрофическим действием, изучение взаимодействий между системой VEGF и BDNF, углубление знаний о патогенезе микрососудистых изменений сетчатки при ДР с помощью современных методов диагностики, определение роли ОКТ-А в комплексной диагностике ДР представляется актуальной медико-социальной и практической задачей [1,7,9,10].

Поскольку существующие методы лечения ДР

обычно применяются на поздних стадиях заболевания, необходимы надежные биомаркеры для раннего выявления, чтобы обеспечить своевременное лечение. Все вышеуказанное послужило причиной для настоящего исследования.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь показателей уровня сосудистого фактора роста (VEGF) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в сыворотке крови с площадью фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), с различными стадиями ДР.

Материал и методы исследования. Клиническое исследование проведено среди 252 человек (n=504), из которых 168 пациентов с СД 2 типа и 84 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $57,6 \pm 7,8$ лет, из них 52,6% мужчины, 47,4% женщины. Средняя продолжительность Сахарного диабета 2 типа составила $10,0 \pm 5,6$ лет (от 6 до 15 лет). Основная группа (I; n=174) с СД 2 типа, подразделена на подгруппы в зависимости от стадии ДР: легкая непролиферативная ДР (ЛНПДР), умеренная НПДР (УНПДР), тяжелая НПДР (ТНПДР) и ПДР. В качестве группы сравнения (II; n=162) в исследование включены пациенты без клинических проявлений ДР. (III; n=168) – контрольную группу составили практически здоровые лица без значимой офтальмо- и соматической патологией. Всем пациентам проведено стандартное и специализированное офтальмологическое обследование. Оптико-когерентная томография сетчатки с ангиографией

(ОКТ-А) проведена на оптическом когерентном томографе REVOFC с модулем ангиографии с зоной сканирования 3×3мм, с целью изучения площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ).

Лабораторное исследование включало исследование параметров VEGF и BDNF в сыворотке у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, различной степени тяжести. Уровень BDNF в сыворотке пациентов исследовались методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов тест – систем фирмы Cloud – Clone Corp. Уровень VEGF в сыворотке крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов Quantikine ELISA. Из исследования исключены пациенты, у которых в анамнезе была глаукома, недавняя или текущая инфекция, сопутствующие злокачественные и аутоиммунные заболевания, ранее перенесенная операция на стекловидном теле и/или наличие катаракты при осмотре.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований уровни VEGF в сыворотке крови в исследуемых группах показали значительную тенденцию к увеличению от 100,4± 49,6 пг / мл (контрольная группа) до 463,1 ± 78,6пг / мл ПДР (р <0,001). Выявлено повышение показателя VEGF в сыворотке крови до того, как ДР наступил клинически 137,2 ± 84,4пг / мл (II группа сравнения).

В 1-основной группе пациентов средний уровень VEGF при ЛНПДР, УНПДР, ТНПДР также показали тенденцию к увеличению в 4,6 раза. Статистически было установлено, что разница между всеми группами была значимой (р <0,05).

В нашем исследовании значения BDNF в группе здоровых лиц были в пределах 1,025±0,64нг/мл. Далее на основании выполненных исследований, разработана степень дефицита BDNF в сыворотке крови [2]. Так, для BDNF сыворотки крови – дефицит легкой степени при BDNF от 0,80 до 0,9 нг/мл, дефицит средней степени при BDNF от 0,7 до 0,4 нг/мл и дефицит тяжелой степени при BDNF от 0,2 до 0,3 нг/мл и ниже.

Сывороточные уровни BDNF в 1-й и 2-й группах пациентов были значительно ниже соответствующих показателей группы контроля (р<0,05,- р<0,0001). Таким образом, у пациентов без ДР уровень BDNF сыворотки соответствовал дефициту легкой степени 0,88±0,08, среди пациентов 1-й группы с ЛНПДР и УНПДР уровни BDNF сыворотки крови соответствовали дефициту средней степени тяжести 0,62±0,06*, 0,56±0,07*, у пациентов ТНПДР и ПДР соответствовали дефициту тяжелой степени 0,34±0,09**,0,22±0,05** (ТНПДР и ПДР).

На основании проведенных исследований было высказано предположение, что дефицит средней степени при BDNF в сыворотке крови менее 0,62 нг/мл свидетельствует о ДР в целом,

а уровень BDNF < 0,22 нг/мл свидетельствует о развитии ПДР и/или диабетической макулярной ишемии. Было установлено, что показатели BDNF отрицательно коррелирует с показателями VEGF сыворотке пациентов (р <0,05).

Таким образом, низкий уровень BDNF и высокий уровень VEGF в сыворотке могут быть потенциальными факторами риска ДР при СД2. Проведенное исследование показало, что ранняя ретинопатия сетчатки у пациентов с ДР связана со сниженной экспрессией BDNF. Наши результаты подтверждают исследования Кавиарасан Н. и соавт. [7], которые показали, что BDNF был значительно снижен в сыворотке как NPDR, так и PDR. Следует отметить, что при диабетической нейропатии также наблюдается снижение уровня BDNF по мере прогрессирования диабетической нейропатии [2].

Площадь ФАЗ при СД без ДР была на 21%, при ЛНПДР – на 24%, при УНПДР – на 28%, при ТНПДР на 56%, при ПДР – на 62% выше нормы. При качественном анализе изменений обращала на себя внимание разорванность перифовеолярного сосудистого кольца, обеднение перифовеолярного сосудистого рисунка у пациентов с СД 2 типа. Качественные изменения в ФАЗ регистрировали на всех стадиях ДР и даже при СД без клинических признаков ДР. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с ПДР.

При анализе морфометрических показателей выявлено, что размер ФАЗ у больных с СД обладает значительной индивидуальной вариабельностью также, как и в группе контроля. Однако следует отметить, что и минимальный (0,1 мм²) и максимальный (0,83 мм²) размеры ФАЗ у пациентов с ДР были выше, чем в группе контроля. Средняя площадь ФАЗ составила 0,27±0,06 мм², в контрольной группе и 0,33±0,03 мм² у больных без ДР. У пациентов с ДР площадь ФАЗ в группе ЛНПДР, УНПДР, ТНПДР и группе ПДР соответственно (P<0,001).

Обнаружена корреляционная связь уровней BDNF и VEGF сыворотки крови с площадью фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) на ОКТ-А (р<0,05). Показатели избыточного уровня VEGF 137,2 ± 84,4 пг / мл и дефицит BDNF в сыворотке крови легкой степени 0,88±0,08* нг/мл, достоверно коррелировали со средней площадью ФАЗ на ОКТ-А 0,33±0,03 мм². У пациентов 1 –ой группы с ЛНПДР и УНПДР при избытке VEGF 177,0± 35,3*пг / мл, 255,2±65,6* пг / мл и дефиците BDNF средней степени 0,62±0,06*нг/мл, 0,56±0,07* нг/мл, отмечалось расширение площади ФАЗ до 0,37±0,02 мм², 0,40±0,04 мм² соответственно, пациенты с ТНПДР и ПДР с избытком уровня VEGF 424,3 ± 56,6** пг / мл и 463,1±78,6** пг/мл, при дефиците BDNF тяжелой степени тяжести 0,34±0,09**,0,22±0,05** расширение площади ФАЗ составило более 0,45±0,07* мм².

Заклучение. Таким образом, наиболее ранним маркером ДР является повышение среднего уровня фактора роста VEGF в сыворотке крови пациентов до $137,29 \pm 84,45$ пг / мл, при дефиците BDNF легкой степени $0,88 \pm 0,08^*$ нг/мл и средней площади ФАЗ $0,33 \pm 0,03$ мм² на ОКТ-А, которое наступает еще до появления клинической картины ДР. Выявлено прогрессивное увеличение сывороточных уровней VEGF и снижение параметров BDNF, их корреляция со стадией ретинопатии, а также показа-

телями площади ФАЗ на ОКТ-А. Ранние нарушения микроциркуляции фовеальной зоны в стадии без клинических проявлений достоверно коррелировали с уровнем VEGF и BDNF в сыворотке крови. Оценка сывороточного VEGF и BDNF является чувствительным биомаркером тяжести и прогнозирования начала ДР. Изучение биомаркеров позволяет повысить эффективность и безопасность применения различных вариантов терапии ДР, расширить знания о патофизиологии ДР.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Попова НК, Ильчибаева ТВ, Науменко ВС. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга. Обзор 2017 Биохимия. 2017;82(3): 449–459. [Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic factors (BDNF, GDNF) and the serotonergic system of the brain. Review 2017 Biochemistry. 2017;82(3): 449–459. (in Russian)].
2. Туйчибаева ДМ. Основные характеристики динамики показателей инвалидности вследствие глаукомы в Узбекистане. Офтальмология. Восточная Европа. 2022;12.2:195–204. [Tuychibaeva DM. Main Characteristics of the Dynamics of Disability Due to Glaucoma in Uzbekistan. «Ophthalmology. Eastern Europe», 2022;12.2:195–204. (in Russian)]. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.027>
3. Туйчибаева ДМ., Ризаев ЖА, Янгиева НР. Совершенствования системы диспансеризации пациентов с первичной глаукомой путём внедрения электронной программы. Журнал «Медицина и инновации». 2021;3:11–19. [Tuychibaeva DM, Rizaev JA, Yangieva NR. Improving the system of clinical examination of patients with primary glaucoma by introducing an electronic program. Journal «Medicine and Innovations». 2021;3:11–19. (in Russian)].
4. Туйчибаева ДМ, Янгиева НР. Особенности инвалидизации населения Узбекистана при глаукоме. Тиббиётда янги кун. 2020;4(32): 203–208. [Tuychibaeva DM, Yangieva NR. Features of disability of the population of Uzbekistan with glaucoma. A new day in medicine. 2020;4(32): 203–208. (in Russian)].
5. Филимонова ТА. Прогностическая роль нейротрофических авторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии // автореферат дисс. на соискан. уч. степени кандидата мед наук 14.01.11 – нервные болезни. 2019: 27. [Filimonova TA. Prognostic role of neurotrophic authors and their receptors in the formation and progression of diabetic polyneuropathy // abstract of diss. for a candidate uch. degree of candidate of medical sciences 14.01.11 – nervous diseases. 2019: 27. (in Russian)].
6. Al-Nashar HY, Al-Bialy HA. Correlation between foveal microvasculature and inner retinal thickness in type 2 diabetes: an optical coherence tomography and angiography study. Delta J Ophthalmol. 2022; 23(1): 50–55. DOI:10.4103/djo.djo1321
7. Kuppan K, Mohanlal D, Mohammad AM. Low blood and vitreal BDNF, LXA4 and altered Th1/Th2 cytokine balance are potential risk factors for diabetic retinopathy. Metabolism. 2015;64(9):958–66. DOI:10.1016/j.metabol.2015.04.005.
8. Lu L, Jiang Yu, Jaganathan R, Hao Yu. Current advances in pharmacotherapy and technology in diabetic retinopathy: A systematic review. J Ophthalmol. 2018: 1694187. <https://doi.org/10.1155/2018/1694187>
9. Mehrdad A., Ehsan N., Fatemé S.-D. Diabetic retinopathy and BDNF: a review of its molecular basis and clinical application. J Ophthalmol. 2020;18:1602739. DOI: 10.1155/2020/1602739
10. Rosario A., Martina B., Maurizio C., Massimo D. M., Giovanni K. VEGF as a Survival Factor in Ex Vivo Models of Early Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;1;57(7):3066–3076. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19285>
11. Tuychibaeva Д. М. Longitudinal changes in the disability due to glaucoma in Uzbekistan. J.ophthalmol. (Ukraine). 2022;507.4:12–17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202241217>
12. Vuyoshevich S, Simo R. Local and systemic inflammatory biomarkers of diabetic retinopathy: an integrative approach. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2017;58, BIO68-BIO75. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21769>
13. Wang W, Lo E. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and Treatment. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(6):1816. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>