

ДИСФУНКЦИЯ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© Т.Н. Сафонова, Е.С. Медведева*

Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва

Распространенность сахарного диабета (СД) за последние десятилетия значительно возросла. Наиболее частыми офтальмологическими проявлениями СД являются ретинопатия, эпителиопатии, эрозии роговицы и синдром сухого глаза, симптомы которого выражены в большей степени, чем у людей, не страдающих диабетом. Мейбомиевы железы, являясь основным источником различных липидов, участвуют в формировании липидного слоя слезной пленки, препятствующей испарению водно-муциновой фазы и обеспечивающей сохранность гомеостаза глазной поверхности. Мейбум — богатый липидами секрет, вырабатываемый полностью дифференцированными мейбоцитами. Нарушение секреции инсулина, инсулинорезистентность, абсолютный дефицит инсулина, а также гипергликемия потенцируют развитие оксидативного стресса и каскада метаболических изменений, приводящих к изменению анатомо-функционального состояния мейбомиевых желез, что сказывается на качественном и количественном составе секрета. Посредством метода лазерной сканирующей микроскопии были установлены цитологические аномалии, а также изменения структуры выводных протоков мейбомиевых желез у пациентов с длительным течением СД. С помощью метода масс-спектрометрии возможно определить закономерности изменений химического состава мейбума у пациентов, страдающих СД. Полученные данные могут стать одним из критериев прогноза течения, отражать степень компенсации и/или прогрессирования СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисфункция мейбомиевых желез; мейбум; сахарный диабет; липидом; масс-спектрометрия; синдром сухого глаза; слезная пленка

DYSFUNCTION OF THE MEIBOMIAN GLANDS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

© Tat'yana N. Safonova, Ekaterina S. Medvedeva*

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

The prevalence of diabetes mellitus has increased in recent decades. The most common ophthalmic manifestations of diabetes mellitus are retinopathy, epitheliopathies, corneal erosion and dry eye syndrome, the symptoms of which are more pronounced than in people without diabetes. The meibomian glands, which are the producer of various lipids, participate in the formation of the lipid layer of the tear film, which prevents the evaporation of the water-mucin phase and ensures the preservation of homeostasis of the ocular surface. Meibum is a lipid-rich secret produced by fully differentiated meibocytes. Impaired insulin secretion, insulin resistance, absolute insulin deficiency, as well as hyperglycemia, potentiate the development of oxidative stress and a cascade of metabolic changes, leading to a change in the anatomical and functional state of the meibomian glands, which affects the qualitative and quantitative secretion. Cytological abnormalities, as well as the structure of the excretory ducts of the meibomian glands in patients with long-term diabetes mellitus, were established using the method of laser scanning microscopy. Using the method of mass spectrometry, it is possible to determine the patterns of changes in the chemical composition of meibum in patients with diabetes mellitus. The data obtained can become one of the criteria for predicting the course, reflect the degree of compensation and / or progression of diabetes mellitus.

KEYWORDS: meibomian gland dysfunction; meibum; diabetes mellitus; lipidome; mass spectrometry; dry eye syndrome; tear film

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) принимает характер пандемии. По результатам, опубликованным в Диабетическом атласе Международной Федерации Диабета (IDF) 9-го издания, в настоящее время 463 млн взрослых людей страдают СД. Заболеваемость СД неуклонно растет. По данным мировой статистики, число больных СД к 2030 г. может увеличиться до 578 млн человек, а к 2045 г. — до 700 млн [1]. Следует подчеркнуть, что 3 из 4 людей, страдающих СД, — трудоспособного возраста [2]. СД входит в десятку основных причин смерти и является 3-м по величине фактором риска преждевременной смертности [3].

К наиболее распространенным формам СД относятся: СД 1 типа, характеризующийся абсолютным дефицитом инсулина вследствие разрушения β -клеток поджелудочной железы, и СД 2 типа, при котором развивается инсулинорезистентность, приводящая к гипергликемии. Патоморфологические изменения при СД в первую очередь затрагивают эндотелий сосудов, в связи с чем СД является ведущей причиной развития и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Сосудистые изменения могут привести к необратимой слепоте, развитию почечной недостаточности, нарушению трофики конечностей, что при тяжелом течении заболевания может завершиться их ампутацией и инвалидизацией больного [4].

ПАТОГЕНЕЗ

Хроническая устойчивая гипергликемия лежит в основе развития микрососудистых и макрососудистых осложнений, возникающих вследствие окислительного стресса и воспаления [5–7]. Следствием окислительного стресса является повреждение активными формами кислорода (АФК) ДНК, липидов и белков, причем степень повреждения связана с продолжительностью гипергликемии [8].

Воспалительный процесс также рассматривают как важный фактор механизма развития диабета. По мнению M. Schmidt и соавт., наличие медиаторов воспаления является предиктором диабета у взрослых. Повышенный уровень воспалительных биомаркеров (интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок в плазме) может не только предшествовать манифестации СД, но и обусловить развитие резистентности к инсулину [9–11].

Механизм, посредством которого хроническое воспаление стимулирует развитие СД, в настоящий момент полностью не изучен. В процессе исследований была выявлена способность жировой ткани синтезировать основные провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 и IL-6. Выдвинута гипотеза, что воспаление и активация врожденного иммунитета являются важными биологическими звеньями в патогенезе СД и его осложнений [12]. Аналогичные механизмы лежат в основе формирования синдрома сухого глаза (ССГ). В нескольких работах авторы указывали на изменения профилей экспрессии белков воспалительных цитокинов: IL-8, 1 α , -1 β , -12, TNF- α , интерферона- γ (INF- γ) в слезах пациентов с ССГ, что подтверждает роль воспаления в патогенезе ССГ [13, 14].

B. Li и соавт. выявили у пациентов с диабетом и ССГ повышенную, по сравнению со здоровыми субъектами, экспрессию иммунных и связанных с воспалением белков, включая эластазу-2 нейтрофилов и кластерин [15].

Поражение органа зрения при СД негативно отражается на качестве жизни пациентов. Помимо диабетической ретинопатии, ведущей к необратимой потере зрения и инвалидизации, у пациентов с СД могут развиваться катаракта, глаукома, оптическая нейропатия, диабетическая кератопатия и ССГ [16]. Известно, что характерным признаком ССГ является гиперосмолярность слезной пленки. У пациентов с СД осмолярность слезной пленки выше, чем у лиц, не страдающих данным заболеванием [17]. При этом показатель осмолярности имеет более высокую степень корреляции с уровнем глюкозы в крови и симптомами ССГ по сравнению с тестом Ширмера и временем разрыва слезной пленки [18].

Нарушение стабильности слезной пленки, увеличение осмолярности, влекущее за собой изменение микробиома глаза и процесса нормальной кератинизации, в свою очередь, является триггерным фактором развития дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ), наоборот, образуя тем самым порочный круг патогенеза данного заболевания [19, 20]. У пациентов могут возникать поверхностные точечные кератиты, стойкие эпителиальные дефекты, снижается чувствительность роговицы, что свидетельствует о развитии диабетической кератопатии и ССГ [21, 22].

ССГ у лиц с СД встречается на 50% чаще, чем при его отсутствии. Исследования U. Seifart и I. Stempel показали, что у 57% пациентов с СД типа 1 и 70% с СД типа 2 при обследовании выявляют ССГ [23]. При этом у большинства пациентов с СД выявляют либо изолированную форму ДМЖ, либо задний блефарит в сочетании с ДМЖ. Это можно объяснить изменением морфофункционального состояния мейбомиевых желез (МЖ), окружающих их тканей, а также нарушением трофики вследствие развития нейропатии [24].

Лазерная конфокальная микроскопия (ЛКМ) позволила установить морфологическую однородность большей части ацинарных клеток МЖ и их высокую плотность в группе пациентов без СД. Напротив, в группе с СД зарегистрировано больше аномальных цитологических изменений ацинарных клеток, которые проявлялись по-разному по мере развития диабета. Наиболее характерными были: дилатация, нарушение конфигурации и понижение плотности ацинарных клеток МЖ. Внутри ацинарной цитодермы и вокруг ацинарной клетки были обнаружены изменения в виде ярких бликов, которые трактовали как инфильтрацию воспалительными клетками [25]. Это дает основание утверждать, что воспалительные факторы играют роль в прогрессировании патологических изменений в МЖ. Кроме того, было отмечено наличие неравномерных световых бликов — патологических липидов, накопленных в ацинарной камере. У пациентов с длительным течением диабета изменения МЖ характеризовались частичным истончением ацинарной цитодермы, окруженной массой фиброзной ткани, либо атрофией некоторых ацинарных клеток, окруженных большим количеством воспалительных клеток. Отмечено также наличие патологических изменений выводных протоков МЖ: утолщение, ороговение и сужение стенок протоков, что вызывало сокращение и развитие диастолической дисфункции протоков и даже их липидную блокаду. Застой липидов приводил к расширению ацинарных клеток, нарушению и даже исчезновению ацинарной цитодермы, сжатию межклеточной массы, которая в конечном итоге замещалась фиброзной тканью. Степень выраженности изменений МЖ коррелировала с длительностью течения СД [25].

Известно, что на функционирование выводных протоков МЖ оказывает влияние процесс развития метаплазии эпителия конъюнктивы, в результате чего нарушается нормальный пассаж липидного секрета [26]. Точка плавления секрета МЖ нормальных субъектов не превышает 32°C, тогда как у пациентов с обструктивной формой ДМЖ она составляет 35°C [27].

Гиперлипидемия на фоне хронической гиперинсулинемии повышает точку плавления липидов мейбума до 46°C, что вносит свой вклад в формирование застойных явлений секрета МЖ и ДМЖ [28].

Механизмы, вызывающие эти морфологические и функциональные изменения в МЖ при СД, все еще остаются неясными. Активный процесс изучения осложняется многофакторностью патологического процесса. В настоящее время изучены лишь некоторые аспекты, которые могут приводить к развитию ДМЖ у пациентов с хроническим течением СД.

1. Секрет МЖ и его распределение в основном зависят от мигательных движений [29]. Липиды попадают в слезную пленку в конце моргания и восстанавливаются после его завершения, оставаясь относительно стабильными до тех пор, пока не сжимаются в конечной фазе следующего моргания. Доставка липидов к маргинальным резервуарам является результатом непрерывной секреции мейбума под контролем нервной и гормональной систем, дополненным движением век. Однако у пациентов с диабетом обычно фиксируют снижение чувствительности роговицы и активности моргания, что уменьшает объем и скорость экскреции липидов, приводя к закупорке железистого протока и в дальнейшем к дисфункции МЖ [17].
2. На функциональное состояние МЖ оказывает влияние нарушение иннервации. Исследования показали, что МЖ обильно иннервируются различными типами нервных волокон [30]. Иннервация в основном осуществляется за счет парасимпатических нервных волокон и в меньшей степени за счет симпатических и сенсорных. Эти данные дают основание считать, что секреция МЖ находится под контролем различных нейромедиаторных механизмов. По мнению некоторых исследователей, невропатия как частое осложнение СД может привести к дисфункции МЖ из-за аномальной иннервации [31]. Кроме того, любое повреждение или заболевание нервов вызывает развитие ССГ, что было доказано в эксперименте на моделях животных [32].
3. Уровни андрогенов и эстрогенов у пациентов с диабетом значительно ниже, чем в популяции [33]. Более низкие уровни этих двух половых гормонов у пациентов с диабетом являются предрасполагающими факторами к развитию ДМЖ. Это подтверждают работы E.M. Rocha и L.A. Wickham, в которых показано, что в ядрах ацинарных эпителиальных клеток МЖ экспрессируется белок рецепторов андрогенов и эстрогенов, изменение уровня которых влияет на липидный профиль [34, 35]. Андрогены регулируют производство липидов, а дефицит андрогенов приводит к ДМЖ, изменению липидного состава мейбума, дестабилизации слезной пленки и, в конечном итоге, к эвапоративной форме ССГ. Не существует единого мнения о влиянии собственных эстрогенов и эстрогенов в составе заместительной гормональной терапии на функцию МЖ [36]. Некоторые авторы считают, что рецепторы эстрогенов могут влиять на модуляцию липидного слоя слезной пленки и их активность может быть связана с ДМЖ и ССГ [37].
4. Развитие микрососудистых осложнений при СД оказывает непосредственное влияние на состояние краев век и МЖ. Рассматривая сложный процесс, приводящий к развитию ангиопатий у больных с установленным диагнозом СД, целесообразно вначале осветить роль гипергликемии, гликирования белков и окислительного стресса, которые инициируют дисфункцию эндотелия и другие компоненты, участвующие в патогенезе сосудистых осложнений диабета. Основной и ранней мишенью гипергликемии, как уже было указано выше, является эндотелий сосудов [38].

Кроме того, гипергликемия — одна из основных причин гиперпродукции АФК при диабете [39]. Образование АФК инициирует начало воспалительного процесса и на глазной поверхности, вызывая качественные изменения слезной пленки. Это позволяет рассматривать окислительный стресс в качестве фактора, ведущего к развитию ССГ. Термин «окислительный стресс», описывающий окислительное повреждение клеток или органов, был предложен в 1985 г. и означал «нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу первого» [40]. Установлено, что окислительный стресс при СД может быть следствием нескольких механизмов: а) повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении как самих углеводов, так и углеводов, комплексирующихся с различными белками, а также в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; б) снижения активности антиоксидантной системы в организме, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е и С и другими антиоксидантами (таурин, каротен, мочевиная кислота и убиквинол); в) нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов и снижением активности глиоксалазы; г) нарушения концентрации или обмена глутатиона и ионов некоторых металлов. Ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях [41].

Врожденные функции эндотелия ориентированы на защиту от окислительных, воспалительных и прокоагулянтных атак. При диабете происходит прямое повреждение этих клеток, являясь предпосылкой для развития последующих осложнений [42]. G. Walther и соавт. опубликовали работу, в которой продемонстрировали прямое повреждение эндотелиальных клеток (ЭК) при диабете. Дисфункция эндотелия, возникающая при СД, сопровождается повышением экспрессии генов клеточных адгезивных молекул и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), а также снижением образования оксида азота, обладающего вазодилатирующим действием. Используя доплеровскую флоуметрию в ответ на ионтофорез ацетилхолина и нитропруссид натрия, авторами было показано, что метаболический синдром связан с эндотелиально-зависимой и эндотелиально-независимой дисфункцией, которая влияет как на макро-, так и на микрососудистую систему [43]. Значительную роль в развитии микрососудистых осложнений играет образование конечных продуктов гликирования на фоне СД.

Конечные продукты гликирования (AGE — advanced glycation endproducts) — это белки или липиды, которые становятся гликированными после воздействия глюкозы. В организме AGE возникают при некоторых патологических состояниях, таких как окислительный стресс, который часто возникает у пациентов с СД из-за гипергликемии. Присутствие и накопление AGE в различных типах клеток влияют на их внеклеточную и внутриклеточную структуру и функцию. AGE вносят вклад в различные микрососудистые и макрососудистые осложнения за счет

образования поперечных связей между молекулами в базальной мембране внеклеточного матрикса, а также взаимодействия с рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE — receptor for advanced glycation endproducts). Известны и другие клеточные рецепторы, связывающиеся с AGE, в частности, OLR1 (Oxidized low-density lipoprotein receptor 1 — рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности) [44]. Взаимодействие RAGE с AGE, как принято считать, запускает экспрессию провоспалительных генов [45]. Активация RAGE с помощью AGE вызывает активацию ядерного транскрипционного фактора κB и его генов-мишеней. Растворимые AGE активируют моноциты, а AGE в базальной мембране ингибируют миграцию моноцитов. Связанный с AGE RAGE увеличивает проницаемость эндотелия для макромолекул. В свою очередь, AGE блокируют активность оксида азота в эндотелии и вызывают производство АФК, потенцируя развитие окислительного стресса, что замыкает порочный круг [46].

В работах G. Pagano и соавт. (2013), T. Wakamatsu (2013) и A. Macri (2015) было показано, что уровень маркеров оксидативного стресса и перекисного окисления липидов в слезной жидкости и эпителии бульбарной конъюнктивы коррелирует со степенью выраженности местного воспалительного и ксеротического процессов на глазной поверхности [47–49]. W. Choi и соавт. (2016) установили корреляцию между уровнем экспрессии маркеров перекисного окисления липидов и показателями пробы Норна, объемом слезопродукции, плотностью бокаловидных клеток и изменениями состояния эпителия роговицы, отражающими степень тяжести роговично-конъюнктивального ксероза, что позволяет использовать их в качестве потенциальных биомаркеров [50].

Развитие оксидативного стресса имеет прямую зависимость от уровня осмолярности прекорнеальной слезной пленки, повышение которой является признаком ССГ и стимулирует образование АФК, приводя к нарушению баланса антиоксидантных ферментов. Это является непосредственной причиной цитотоксического действия на ткани глазной поверхности [51, 52].

В свою очередь, L. Zhou показал, что степень тяжести ССГ зависит от уровня экспрессии группы белков, включающих $\alpha 1$ -кислотный гликопротеин, S100 A8 и S100 A9, связанные с воспалением [53]. Эти белки активируются при ССГ. Установлена прямая положительная зависимость степени тяжести ССГ от уровня этих белков. Это положение нашло свое подтверждение в работе B. Li и соавт., в которой также показана повышенная экспрессия иммунных и связанных с воспалением белков, включая эластазу-2 нейтрофилов и кластерин, у пациентов с СД и ССГ по сравнению с соматически здоровыми субъектами [54].

Измерение уровня окислительного стресса в тканях глазной поверхности возможно путем количественного определения окисленного нуклеотида 8-гидроксидезоксигуанозина [55]. 8-Оксо-2'-дезоксигуанозин (8-охо-dG) является преобладающей формой свободнорадикального повреждения ДНК [56]. Исследование, проведенное J.M. Burnham и соавт., показало, что уровень γ -глутамилтрансферазы в слезе был снижен у 14 пациентов с обоими типами СД по сравнению с 14 участниками

контрольной группы. Установлено значительное снижение уровня этого фермента в тканях роговицы пациентов с СД 1-го типа в отличие от пациентов с СД 2-го типа и участников контрольной группы [57].

Развитие ДМЖ и ССГ при СД является закономерным процессом, поскольку патофизиологический механизм развития ССГ, в частности эвапоративной формы, предполагает как нарушение функции МЖ и, соответственно, изменение липидной составляющей слезной пленки, так и обратный процесс: дестабилизация слезной пленки запускает каскад воспалительных изменений в МЖ. При этом ДМЖ сопровождается изменением качественного состава секрета (мейбума). Работ по изучению изменений мейбума у пациентов с СД в настоящий момент крайне мало.

Изучение состава липидного секрета МЖ возможно при использовании такой методики, как масс-спектрометрия. Масс-спектрометрия — это аналитический метод для определения состава сложной жидкой смеси, такой как человеческие слезы, мейбум или лизат HMGEC (иммортиализованных эпителиальных клеток мейбомиевых желез). Данное исследование основано на ионизации молекул веществ, разделении образующихся ионов и их регистрации. Проведение хромато-масс-спектрометрического анализа позволяет с большей точностью определять качественный состав смеси за счет ее предварительного хроматографического разделения на функциональные группы. Однако различные модификации метода масс-спектрометрии, используемые в научных исследованиях, отсутствие стандартизации методик и возрастной нормы состава мейбума влияют на получаемые данные. В связи с этим необходимо проведение стандартизированного исследования секрета МЖ единым методом, с определением референтных значений в каждой возрастной группе обследуемых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа литературных источников позволяют выдвинуть предположение о наличии определенных закономерностей изменений химического состава мейбума у пациентов, страдающих СД. Выявленные изменения могут стать критерием прогноза течения, отражать степень компенсации и/или прогрессирования основного заболевания. Проведение масс-спектрометрической идентификации состава мейбума позволит сравнить эти изменения у пациентов с ДМЖ, страдающих СД и без него. Данный метод является перспективным для выявления ранних признаков заболевания СД, а также может быть использован при оценке результатов проводимой терапии. Принимая во внимание активную роль хронического воспалительного процесса, индуцируемого СД, в развитии ДМЖ и ССГ, а также поражение микрососудистого русла, есть основание полагать, что системный контроль диабета может улучшить состояние глазной поверхности. Достижение этого возможно за счет снижения уровня глюкозы в крови на фоне применения основной гипогликемизирующей терапии в сочетании с использованием противовоспалительных, антиоксидантных и вазопротекторных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи

Участие авторов. Сафонова Т.Н. — редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Медведева Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Руководство по борьбе с диабетом на основе Диабетического атласа Международной Федерации Диабета (IDF) 9-го издания. 2019 г. [IDF diabetes atlas, 9th edition. 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://diabetesatlas.org/en>. Ссылка активна на 18.08.2021.
2. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2015;66(3):545]. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(S1):Svii-S305. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.001>
3. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(3):45-63.
4. Lascar N, Brown J, Pattison H, et al. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):69-80. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30186-9)
5. Butkowski EG, Jelinek HF. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers. *Redox Rep*. 2017;22(6):257-264. doi: <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1215643>
6. Collier B, Dossett LA, May AK, Diaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(1):3-15. doi: <https://doi.org/10.1177/011542650802300103>
7. Belalcazar LM, Haffner SM, Lang W, et al. Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):944-950. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20431>
8. Tatsch E, Bochi GV, Piva SJ, et al. Association between DNA strand breakage and oxidative, inflammatory and endothelial biomarkers in type 2 diabetes. *Mutat Res*. 2012;732(1-2):16-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.01.004>
9. Jesmin J, Rashid MS, Jamil H, et al. Gene regulatory network reveals oxidative stress as the underlying molecular mechanism of type 2 diabetes and hypertension. *BMC Med Genomics*. 2010;3:45. doi: <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-45>
10. Duncan BB, Schmidt MI, Cousin E, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:18. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0216-2>
11. Schmidt MI, Duncan BB, Sharratt AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*. 1999;353(9165):1649-1652. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01046-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01046-6)
12. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(6):961-967. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.6.961>
13. Chen L, Yuan L, Qian K, et al. Identification of Biomarkers Associated With Pathological Stage and Prognosis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Co-expression Network Analysis. *Front Physiol*. 2018;9:399. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00399>
14. Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, et al. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7725-7730. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7266>
15. Li B, Sheng M, Xie L, et al. Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):177-186. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12080>
16. Calvo-Maroto AM, Perez-Cambrodí RJ, Albarán-Diego C, et al. Optical quality of the diabetic eye: a review. *Eye (Lond)*. 2014;28(11):1271-1280. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2014.176>
17. Sağdik HM, Ugurbas SH, Can M, et al. Tear film osmolality in patients with diabetes mellitus [published correction appears in *Ophthalmic Res*. 2013;50(2):134]. *Ophthalmic Res*. 2013;50(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1159/000345770>
18. Derakhshan A, Abrishami M, Khajedaluee M, et al. Comparison between Tear Film Osmolar Concentration and Other Tear Film Function Parameters in Patients with Diabetes Mellitus. *Korean J Ophthalmol*. 2019;33(4):326-332. doi: <https://doi.org/10.3341/kjo.2013.0146>
19. Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2017;124(11S):S20-S26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.031>
20. Rabensteiner DF, Aminfar H, Boldin I, et al. The prevalence of meibomian gland dysfunction, tear film and ocular surface parameters in an Austrian dry eye clinic population. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(6):e707-e711. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.13732>
21. Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e251. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.4>
22. Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, et al. Dry eye disease in type 2 diabetes mellitus; comparison of the tear osmolality test with other common diagnostic tests: a diagnostic accuracy study using STARD standard. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:39. doi: <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0157-y>
23. Seifart U, Stempel I. Trockenes Auge und Diabetes mellitus [The dry eye and diabetes mellitus]. *Ophthalmologie*. 1994;91(2):235-239.
24. Shamsheer RP, Arunachalam C. A Clinical Study of Meibomian Gland Dysfunction in Patients with Diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(4):462-466. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-9233.167827>
25. Yu T, Han XG, Gao Y, et al. Morphological and cytological changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(9):1415-1419. doi: <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.09.07>
26. Figueroa-Ortiz LC, Jiménez Rodríguez E, García-Ben A, García-Campos J. Estudio de la función lagrimal y la superficie conjuntival en pacientes diabéticos [Study of tear function and the conjunctival surface in diabetic patients]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86(4):107-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2010.12.010>
27. McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:319-326. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5359-5_45
28. Белецкая И.С. // Форум региональных экспертов по проблеме синдрома «сухого» глаза. М.; 04.11.2017. [Belecckaya IS. // Forum regional'nykh ekspertov po probleme sindroma «sukhogo» glaza. Moscow; 04.11.2017. (In Russ.)].
29. Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1938-1978. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997c>
30. Chung CW, Tigges M, Stone RA. Peptidergic innervation of the primate meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(1):238-245.
31. Misra SL, Patel DV, McGhee CN, et al. Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2014;2014:848659. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/848659>
32. Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4223-4229. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.02-1319>
33. Skilton MR, Moulin P, Sérusclat A, et al. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis*. 2007;190(2):416-422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.019>

34. Rocha EM, Wickham LA, da Silveira LA, et al. Identification of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(1):76-84. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.84.1.76>
35. Wickham LA, Gao J, Toda I, et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(2):146-153. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078002146.x>
36. Обрубов А.С., Обрубов С.А. Офтальмологические проявления фармакотерапии: заместительная гормональная терапия у женщин // *Российская детская офтальмология*. — 2012. — №3. — С. 40-45. [Obrubov AS, Obrubov SA. Ophthalmological manifestations of pharmacotherapy: substituent hormonal therapy in women. *Russian ophthalmology of children*. 2012;3:40-45. (In Russ.)].
37. Esmali B, Harvey JT, Hewlett B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology*. 2000;107(1):180-184. doi: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00040-8)
38. Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus. Call for data. *Diabetes*. 1991;40(6):653-659. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.40.6.653>
39. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17(1):24-38. doi: <https://doi.org/10.1002/jbt.10058>
40. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:715-748. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
41. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α-липоевой кислоты // *Проблемы Эндокринологии*. — 2005. — Т. 51. — №3. — С. 22-32. [Balabolkin MI, Kreminskaya VM, Klebanova YM. A role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy and the possibility of its correction with α-lipoic acid preparations. *Problems of Endocrinology*. 2005;51(3):22-32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200551322-32>
42. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho MD, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):738-745. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018>
43. Walther G, Obert P, Duthel F, et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1022-1029. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304591>
44. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:152786. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/152786>
45. Gasparotto J, Girardi CS, Somensi N, et al. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid-β accumulation, Tau phosphorylation, and cognitive impairment. *J Biol Chem*. 2018;293(1):226-244. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.786756>
46. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
47. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Боев В.И. Коррекция окислительного стресса в лечении тяжелых форм сухого кератоконъюнктивита при синдроме Шергена // *Вестник офтальмологии*. — 2019. — Т. 135. — №1. — С. 59-66. [Safonova TN, Gladkova OV, Boev VI. Oxidative stress correction in the treatment of severe keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjorgen's syndrome. *Vestn Oftalmol*. 2019;135(1):59-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501159>
48. Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjögren syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):201-210. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10325>
49. Macri A, Scanarotti C, Bassi AM, et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15% and vitamin B12 eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(3):425-430. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2853-6>
50. Choi W, Lian C, Ying L, et al. Expression of Lipid Peroxidation Markers in the Tear Film and Ocular Surface of Patients with Non-Sjogren Syndrome: Potential Biomarkers for Dry Eye Disease. *Curr Eye Res*. 2016;41(9):1143-1149. doi: <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1098707>
51. Deng R, Hua X, Li J, et al. Oxidative stress markers induced by hyperosmolarity in primary human corneal epithelial cells. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126561. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126561>
52. Li Y, Liu H, Zeng W, Wei J. Edaravone protects against hyperosmolarity-induced oxidative stress and apoptosis in primary human corneal epithelial cells. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174437. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174437>
53. Zhou L, Beuerman RW, Chan CM, et al. Identification of tear fluid biomarkers in dry eye syndrome using iTRAQ quantitative proteomics. *J Proteome Res*. 2009;8(11):4889-4905. doi: <https://doi.org/10.1021/pr900686s>
54. Li B, Sheng M, Xie L, et al. Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):177-186. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12080>
55. Kim J, Kim CS, Sohn E, et al. Involvement of advanced glycation end products, oxidative stress and nuclear factor-κB in the development of diabetic keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(4):529-536. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1573-9>
56. Невредимова Т.С., Мармий Н.В., Есипов Д.С., и др. 8-Оксо-2'-дезоксигуанозин — биомаркер окислительного стресса // *Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова*. — 2014. — Т. 9. — №5. — С. 3-10. [TS, Marmii NV, Esipov DS, et al. 8-Okso-2'-dezoksiguanozin — biomarkyor oksislitel' nogo stressa. *Vestnik MITXT im. M.V. Lomonosova*. 2014;9(5):3-10 (In Russ.)].
57. Burnham JM, Sakhalkar M, Langford MP, et al. Diabetic and non-diabetic human cornea and tear γ-glutamyl transpeptidase activity. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:99-107. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S37546>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Медведева Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Medvedeva, MD]**; адрес: Россия, 119571, Москва, ул. 26-ти Бакинских комиссаров, д. 7, к. 4 [address: 7 26-ti Bakinskih komissarov street, 119571, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8466-8566>; Researcher ID: AAW-4247-2021; eLibrary SPIN: 1109-2409; e-mail: arena0109@mail.ru

Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н. [Tat'yana N. Safonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>; eLibrary SPIN: 5605-8484; e-mail: safotat@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Дисфункция мейбомиевых желез у пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 186-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12798>

TO CITE THIS ARTICLE:

Safonova TN, Medvedeva ES. Dysfunction of the meibomian glands in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):186-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12798>