

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЛИЗОЦИМА В СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Чупров А.Д.¹,
Казеннов А.Н.¹,
Маршинская О.В.^{2,3},
Казакова Т.В.^{2,3}

¹ Оренбургский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия
глаза» им. академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (460047, г. Оренбург,
ул. Салмышская, 17, Россия)

² ФГБНУ «Федеральный научный центр
биологических систем и агротехнологий
Российской академии наук» (460000,
г. Оренбург, ул. 9 Января, 29, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Оренбургский
государственный университет»,
Институт биоэлементологии (460018,
г. Оренбург, просп. Победы, 13, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Казеннов Алексей Николаевич,
e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Сахарный диабет 2-го типа является одним из наиболее распространённых метаболических нарушений человека. Сахарный диабет может приводить к нарушениям во многих тканях структуры глаза, подвергая пациентов риску развития широкого спектра глазных патологий, связанных с изменениями в его переднем и заднем сегментах. Наиболее часто встречающимся осложнением является диабетическая ретинопатия.

Цель исследования: оценить потенциальную клиническую значимость лизоцима в слёзной жидкости как минимально инвазивного биомаркера диабетических офтальмологических нарушений.

Материалы и методы. В ходе исследования были сформированы 3 группы. В 1-ю группу (контрольная, n = 10) вошли условно здоровые люди с отсутствием сахарного диабета 2-го типа. Во 2-ю группу (основная 1, n = 15) вошли пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, но с отсутствием диабетических проявлений на глазном дне. В 3-ю группу (основная 2, n = 15) вошли пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и с наличием проявлений диабетической ретинопатии разной степени. У пациентов всех групп оценивали уровень лизоцима слезы.

Результаты. В ходе проведённого исследования было установлено, что концентрация лизоцима слёзной жидкости у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа была достоверно ниже, по сравнению с условно здоровыми пациентами. У пациентов с наличием диабетической ретинопатии разной степени проявления (непролиферативная и пролиферативная формы) на фоне сахарного диабета 2-го типа наблюдались достоверно более низкие значения лизоцима относительно пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, но без диабетических офтальмологических проявлений.

Заключение. Возможно, локальное определение лизоцима в слёзной жидкости может быть потенциальным биомаркером прогрессирования диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: лизоцим, слёзная жидкость, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая ретинопатия

Для цитирования: Чупров А.Д., Казеннов А.Н., Маршинская О.В., Казакова Т.В. Изменение содержания лизоцима в слезной жидкости у пациентов с диабетической ретинопатией (пилотное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 59-66. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.7

Статья получена: 25.06.2021

Статья принята: 19.01.2022

Статья опубликована: 21.03.2022

CHANGES OF LYSOZYME CONTENT IN THE LACRIMAL FLUID IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY (PILOT STUDY)

Chuprov A.D.¹,
Kazennov A.N.¹,
Marshinskaya O.V.^{2,3},
Kazakova T.V.^{2,3}

¹ Orenburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Salmyshskaya str. 17, Orenburg 460047, Russian Federation)

² Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences (9-go Yanvarya str. 29, Orenburg 460000, Russian Federation)

³ Orenburg State University, Institute of Bioelementology (Pobedy ave. 13, Orenburg 460018, Russian Federation)

Corresponding author:

Alexey N. Kazennov,
e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru

ABSTRACT

Background. Type 2 diabetes mellitus is one of the most common metabolic disorders in humans. Diabetes mellitus can lead to abnormalities in many tissues of the eye structure, exposing patients to the risk of developing a wide range of ocular pathologies associated with changes in its anterior and posterior segments. The most common complication is diabetic retinopathy.

The aim: to assess the potential clinical significance of lacrimal lysozyme as a minimally invasive biomarker of diabetic ophthalmic disorders.

Material and methods. Three groups were formed during the study. Group 1 (Control, n = 10) included conditionally healthy people with no type 2 diabetes mellitus. Group 2 (Main 1, n = 15) included patients with type 2 diabetes mellitus, but no diabetic manifestations in the fundus. Group 3 (Main 2, n = 15) included patients with type 2 diabetes mellitus and manifestations of diabetic retinopathy of varying degrees. In patients of all groups, the level of tear lysozyme was assessed.

Results. It was found that the concentration of lacrimal fluid lysozyme in patients with type 2 diabetes mellitus was significantly lower than in healthy patients. In patients with diabetic retinopathy of varying degrees of manifestation (non-proliferative and proliferative forms) against the background of type 2 diabetes mellitus, significantly lower values of lysozyme were observed compared to patients with type 2 diabetes mellitus, but without diabetic ophthalmic manifestations.

Conclusion. It is possible that local detection of lysozyme in the lacrimal fluid may be potential biomarkers of the progression of diabetic retinopathy.

Key words: lysozyme, lacrimal fluid, type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy

Received: 25.06.2021

Accepted: 19.01.2022

Published: 21.03.2022

For citation: Chuprov A.D., Kazennov A.N., Marshinskaya O.V., Kazakova T.V. Changes of lysozyme content in the lacrimal fluid in patients with diabetic retinopathy (pilot study). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 59-66. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.7

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа является одним из наиболее распространенных метаболических нарушений человека [1]. Согласно данным Международной федерации диабета (IDF), на 2020 г. в мире насчитывалось 463 млн человек (в возрасте от 20 до 79 лет), страдающих данным заболеванием. По прогнозам учёных, этот показатель может возрасти до 700 млн человек к 2045 г. [2].

На фоне сахарного диабета развиваются различные осложнения, одними из которых являются офтальмологические заболевания [3–5]. Сахарный диабет может приводить к нарушениям во многих тканях структуры глаза, подвергая пациентов к риску развития широкого спектра глазных патологий, связанных с изменениями в его переднем и заднем сегментах [6, 7]. Наиболее часто встречающимися осложнениями являются диабетическая ретинопатия, макулярный отёк, катаракта, глаукома, диабетическая папиллопатия, а также повреждение зрительного нерва, роговицы, увеального тракта, тканей орбиты и век [8–11]. Большинство из перечисленных проявлений заболевания носит неспецифический характер, в данном случае сахарный диабет рассматривается как фактор риска, который увеличивает их частоту возникновения и тяжесть.

Диабетический макулярный отёк и пролиферативная диабетическая ретинопатия являются основными конечными точками диабета, угрожающими зрению [12]. Диабетическая ретинопатия считается одним из самых тяжёлых поражений глаза при сахарном диабете [13]. Сообщается, что у больных сахарным диабетом 2-го типа с длительностью заболевания более двадцати лет частота встречаемости диабетической ретинопатии составляет 60 % [14]. Прогрессирование данного заболевания приводит к внутриглазным кровоизлияниям, фиброзам сетчатки и стекловидного тела, тракционной отслойке сетчатки, неоваскулярной глаукоме, атрофии зрительного нерва и является основной причиной потери зрения [15].

Поскольку пролиферативная стадия диабетической ретинопатии может развиваться относительно быстро без каких-либо серьёзных симптомов, большой интерес представляет поиск биомаркеров, подходящих для прогнозирования ранних стадий заболевания, что позволит офтальмологам принимать необходимые медикаментозные и/или хирургические вмешательства до того, как начнутся необратимые изменения и потеря зрения [16]. Слёзная жидкость является наиболее доступным биоматериалом в офтальмологической практике, так как отбор проб менее инвазивен, в связи с чем многие исследователи начинают фокусироваться на том, как патологические процессы влияют на её протеомный, липидный и метаболомный состав [17, 18]. Лизоцим является наиболее распространённым антимикробным белком в слезе, играющим важную роль в защите слизистой оболочки [19]. В одном из исследований сообщалось, что концентрация лизоцима была статистически ниже в группе у людей с сахарным диабетом (стаж диабета – 10 лет) по сравнению с пациентами без данного заболевания [20]. Однако в литературе недостаточно данных, показывающих закономерность между содержанием лизоцима, степенью развития

сахарного диабета и офтальмологическими заболеваниями, а также причины, объясняющие такие изменения, что подчёркивает необходимость данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить потенциальную клиническую значимость лизоцима в слёзной жидкости как минимально инвазивного биомаркера диабетических офтальмологических нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор клинического материала проводился в Оренбургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России. После разъяснения условий участия в исследовании все пациенты давали письменное информированное согласие.

Обследовано 40 пациентов (40 глаз), из них 25 % составили женщины, 75 % – мужчины, средний возраст составлял 69 лет. В ходе исследования были сформированы 3 группы. В 1-ю группу (контрольная, $n = 10$) вошли условно здоровые люди с отсутствием сахарного диабета 2-го типа. Во 2-ю группу (основная 1, $n = 15$) вошли пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, но с отсутствием диабетических проявлений на глазном дне. В 3-ю группу (основная 2, $n = 15$) вошли пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и с наличием проявлений диабетической ретинопатии разной степени. Для биомикроскопии глазного дна применялась щелевая лампа Arrasamy Associates ACC-002 (Индия).

Забор проб слёзной жидкости для анализа проводился по стандартной методике в период с 09.00 по 12.00. Пробы хранились при температуре $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. У пациентов всех групп оценивали уровень лизоцима слезы. В качестве тест-культуры использовали 24 ч агаровую культуру *Micrococcus lysodeikticus*. Содержание лизоцима определяли по методу О.В. Бухарина (1971), основанному на способности лизоцима растворять индикаторный микрококк (*Micrococcus lysodeikticus*), измеряя при этом оптическую плотность (при $\lambda = 540\text{ нм}$) опытной и контрольной суспензии микроорганизмов [21]. Результаты анализа определяли по типичной стандартной кривой.

Обработку полученных в ходе исследования данных проводили при помощи методов вариационной статистики с использованием статистического пакета StatSoft Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Хранение полученных результатов исследования и первичная обработка материала проводились в оригинальной базе данных Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Проверка принадлежности показателей закону нормального распределения проводилась при помощи критерия Шапиро – Уилка, который выявил ненормальное распределение. В связи с этим в исследовании были использованы методы непараметрической статистики (U-критерий Манна – Уитни). Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и 25–75-го квартилей (Q_{25} – Q_{75}).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены показатели базовых характеристик пациентов различных групп.

Из представленной таблицы видно, что пациенты с наличием проявлений диабетической ретинопатии разной степени (3-я группа) имеют тенденцию к более высокому уровню глюкозы. Частота встречаемости ар-

**ТАБЛИЦА 1
БАЗОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП**

**TABLE 1
BASIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS IN VARIOUS GROUPS**

Показатель	1-я группа (контроль)	2-я группа (основная 1)	3-я группа (основная 2)
Возраст	71 (63–73)	71 (69–73)	69 (67–71)
Соотношение муж./жен., %	89/11	75/25	68/32
Наличие АГ, %	33	66	75
Глюкоза, ммоль/л	6,08 (5,4–6,5)	7,5 (7,3–10,3)*	10,2 (8–12,5)*

Примечание. АГ – артериальная гипертония; * – $p < 0,001$ – при сравнении основных групп 1 и 2 с контрольной группой; значения возраста и глюкозы представлены в виде Me (Q₂₅–Q₇₅).

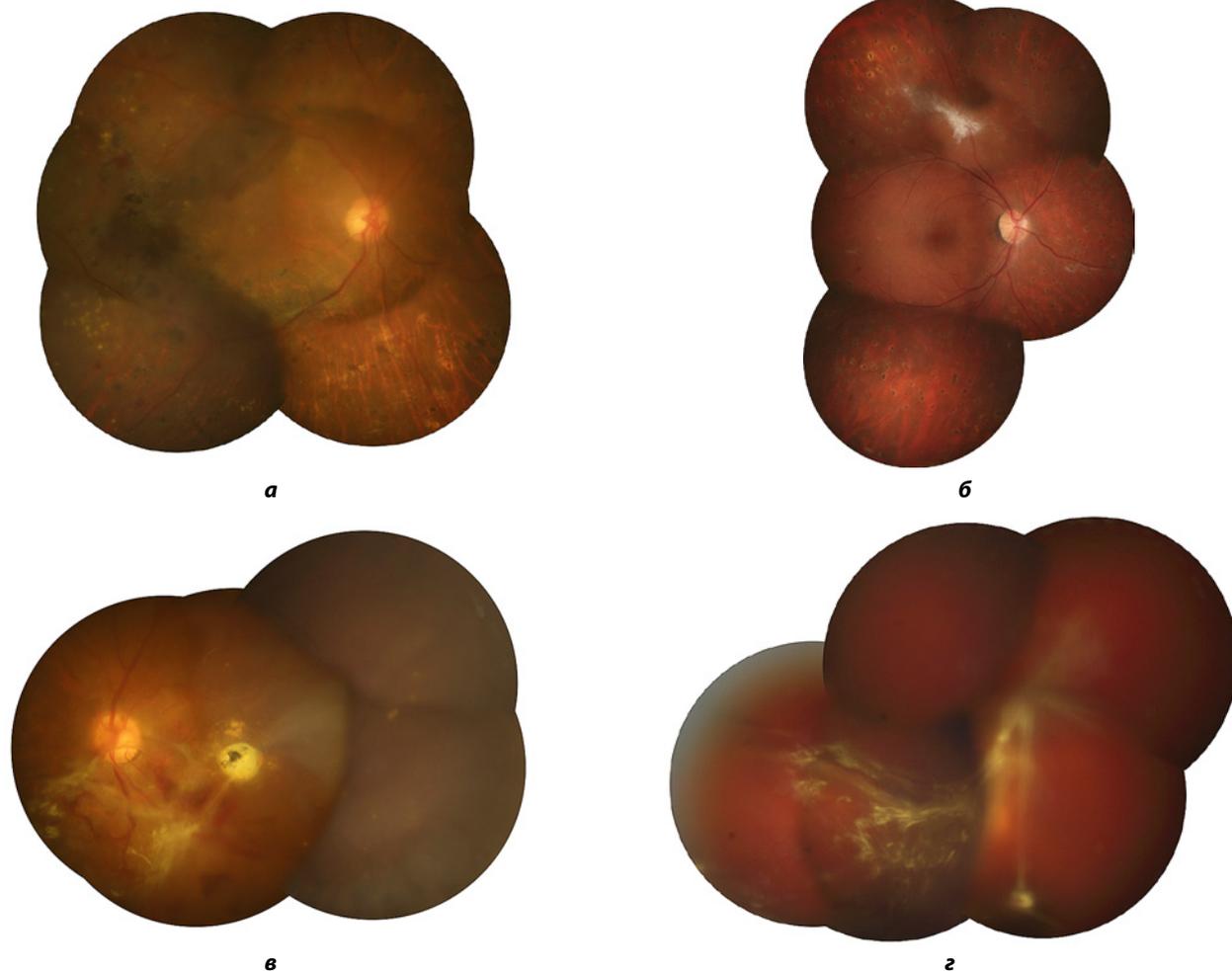


РИС. 1.
Патологические изменения глазного дна пациентов при различной степени проявления диабетической ретинопатии: **а** – неproлиферативная диабетическая ретинопатия; **б** – пролиферативная диабетическая ретинопатия ст. 1; **в** – пролиферативная диабетическая ретинопатия ст. 4; **г** – пролиферативная диабетическая ретинопатия ст. 5

FIG. 1.
Pathological changes in the fundus of patients with varying degrees of diabetic retinopathy manifestation: **a** – non-proliferative diabetic retinopathy; **б** – stage 1 proliferative diabetic retinopathy; **в** – stage 4 proliferative diabetic retinopathy; **г** – stage 5 proliferative diabetic retinopathy

териальной гипертонии закономерно увеличивается при повышении уровня глюкозы крови.

При изучении картины глазного дна пациентов 3-й группы были выявлены следующие степени проявления диабетической ретинопатии (рис. 1).

На фотографии глазного дна на рисунке 1б наблюдается фиброз сетчатки без неоваскуляризации. Снимок на рисунке 1в показывает неоваскуляризацию диска зрительного нерва, которая больше 1/3 его площади и преретинальное или витреальное кровоизлияние, которое больше 1,5 площади диска зрительного нерва. На изображении глазного дна на рисунке 1г невозможно оценить площадь неоваскуляризации, глазное дно частично визуализируется, преретинальное и витреальное кровоизлияние в области заднего полюса > 4 OD, ретиношизис в макулярной области.

В ходе исследования было определено содержание лизоцима в слезной жидкости у пациентов всех групп (рис. 2).

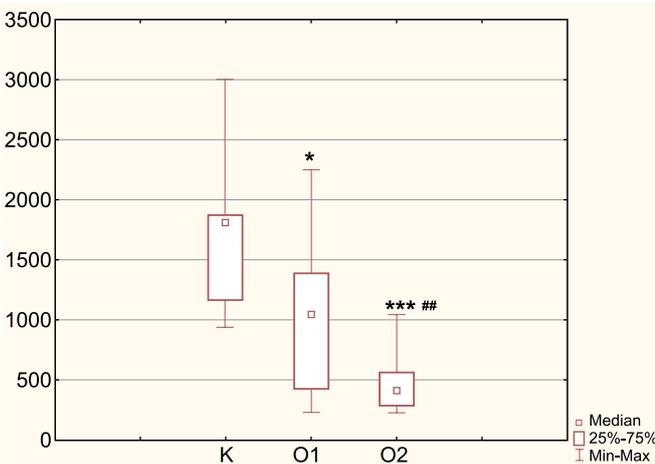


РИС. 2.

Содержание лизоцима (мкг/мл) в слезной жидкости у пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и наличия диабетической ретинопатии: К – контрольная группа; O1 – основная группа 1; O2 – основная группа 2; * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ – при сравнении основных групп 1 и 2 с контрольной группой; ## – $p < 0,01$ – при сравнении основной группы 2 с основной группой 1

FIG. 2.

The content of lysozyme ($\mu\text{g/ml}$) in the lacrimal fluid in patients depending on the presence of diabetes mellitus type 2 and the presence of diabetic retinopathy. K – control group; O1 – main group 1; O2 – main group 2; * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ – comparison of main groups 1 and 2 with the control group; ## – $p < 0,01$ – comparison of main group 2 with the main group 1

Наблюдалось достоверное снижение концентрации лизоцима в слезной жидкости в основной группе 1 и основной группе 2 относительно контроля на 15 % ($p < 0,05$) и 67 % ($p < 0,001$) соответственно. Важно отметить тот факт, что значения Q_{75} основной группы 2 были ниже значения Q_{25} контрольной группы на 61 %.

При сравнении основной группы 2 с основной группой 1 было установлено, что у пациентов с наличием проявлений диабетической ретинопатии разной степени наблюдались достоверно более низкие значения лизоцима в слезной жидкости – на 62 % ($p < 0,01$) ниже относительно пациентов без офтальмологических проявлений сахарного диабета 2-го типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существуют различные стратегии лечения диабетической ретинопатии [22–24]. От клинической картины диабетической ретинопатии будет зависеть дальнейшая диагностика пациента, так как стадия созревания данного заболевания с возможным повреждением сетчатки будет являться важным критерием обследования. Таким образом, необходима технология, с помощью которой будет возможно проводить раннюю диагностику с целью дальнейшей профилактики или лечения данного состояния [25].

Слезная жидкость является гетерогенной смесью белков, имеющих различное клеточное происхождение. Результаты многочисленных исследований показывают корреляционные связи между определёнными офтальмологическими заболеваниями и изменением белкового состава слезы. В слезной жидкости обнаружено высокое содержание белка (около 10 мг/мл), данный факт в совокупности с неинвазивным характером сбора делаает данный биосубстрат удобным диагностическим маркером [26]. Основной причиной диабетической ретинопатии является длительная гипергликемия, однако до сих пор недостаточно известно о точном патогенезе данного заболевания. По этой причине изучение состава слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией стало предметом особого внимания нескольких исследований [17, 27–29].

Известно, что белковый компонент различных типов слез отличается друг от друга. Существуют базальные слезы, которые выделяются постоянно, увлажняя роговицу глаза, и рефлекторные слезы, которые появляются после стимуляции рефлекторной реакции слезотечения альбучидом и другими раздражителями. Например, концентрация секреторного иммуноглобулина A (sIgA) значительно меньше в рефлекторных слезах относительно базальных [30]. Другие белки слезы, такие как лактоферрин, липокалин-1 и лизоцим, незначительно изменяют свою концентрацию в базальных или рефлекторных слезах [30, 31]. В данном исследовании в качестве диагностической жидкости использовали рефлекторные образцы слезы.

Согласно анализу литературных данных, среднее содержание лизоцима в слезах у здоровых субъектов составляло 1768 мкг/мл, что согласуется с результатами нашего исследования [16, 32]. Необходимо отметить тот факт, что концентрация лизоцима в слезах с возрастом снижается, что важно учитывать при формировании групп сравнения [33]. По этой причине в данном исследовании все пациенты принадлежали одной возрастной группе.

В ходе проведённого исследования было установлено, что концентрация лизоцима слёзной жидкости у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа была достоверно ниже по сравнению с условно здоровыми пациентами. Интересно отметить тот факт, что у пациентов с наличием диабетической ретинопатии разной степени проявления (непролиферативная и пролиферативная форма) на фоне сахарного диабета 2-го типа наблюдались достоверно более низкие значения лизоцима относительно показателей пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без диабетических офтальмологических проявлений.

Полученные данные подтверждают уже имеющиеся исследования о том, что уровень лизоцима снижается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [20], а также показывают, что аналогичная тенденция с ещё более низкими концентрациями наблюдается у пациентов с диабетической ретинопатией.

Однако концентрация лизоцима варьирует в различных исследованиях. Например, в исследовании группы венгерских учёных было отмечено повышение содержания лизоцима у больных с диабетической ретинопатией [34]. Такая противоречивость данных, возможно, обусловлена степенью тяжести сахарного диабета и различной формой проявления диабетической ретинопатии, что показывает необходимость дальнейших исследований в данной области.

При диабете повышенный уровень глюкозы в крови изменяет важнейшие гомеостатические механизмы, что приводит к изменениям протеомного микроокружения, в частности, слёзной жидкости, что имеет решающее значение для правильного клеточного функционирования. Лучшее понимание изменений, которые происходят во время развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, может дать новое понимание патофизиологии заболевания и привести к разработке новых вариантов лечения и диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведённого исследования было установлено, что концентрация лизоцима в слёзной жидкости у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа была достоверно ниже, по сравнению с условно здоровыми пациентами. У пациентов с наличием диабетической ретинопатии разной степени проявления (непролиферативная и пролиферативная формы) на фоне сахарного диабета 2-го типа наблюдались достоверно более низкие значения лизоцима относительно пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без диабетических офтальмологических проявлений. Возможно, локальное определение лизоцима в слёзной жидкости может служить потенциальным биомаркером прогрессирования диабетической ретинопатии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*. 2019; 576(7785): 51-60. doi: 10.1038/s41586-019-1797-8
2. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17): 6275. doi: 10.3390/ijms21176275
3. 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: 10.1038/nutd.2017.4
4. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(12): 1736-1750. doi: 10.4103/ijo.IJO_1240_18
5. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019; 62(4): 211-217. doi: 10.1159/000499541
6. Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2019; 10(3): 140-153. doi: 10.4239/wjd.v10.i3.140
7. Skarbez K, Priestley Y, Hoepf M, Koevary SB. Comprehensive review of the effects of diabetes on ocular health. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010; 5(4): 557-577. doi: 10.1586/eop.10.44
8. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020; 12: 2515841420950513. doi: 10.1177/2515841420950513
9. Chawla R, Nair S, Venkatesh P, Garg S, Mittal K. Bilateral disc drusen in a diabetic patient simulating diabetic papillopathy as a cause of disc edema. *Indian J Ophthalmol*. 2017; 65(10): 1051-1053. doi: 10.4103/ijo.IJO_355_17
10. Misra SL, Braatvedt GD, Patel DV. The impact of diabetes mellitus on the ocular surface: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44(4): 278-288. doi: 10.1111/ceo.12690
11. Song BJ, Aiello LP, Pasquale LR. Presence and risk factors for glaucoma in patients with diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016; 16(12): 124. doi: 10.1007/s11892-016-0815-6
12. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017; 139: 7-14. doi: 10.1016/j.visres.2017.04.003
13. Altmann C, Schmidt MHN. The role of microglia in diabetic retinopathy: Inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(1): 110. doi: 10.3390/ijms19010110
14. Garg S, Davis RM. Diabetic retinopathy screening update. *Clinical Diabetes Fall*. 2009; 27(4): 140-145. doi: 10.2337/diaclin.27.4.140
15. Можеренков В.П., Прокофьева Г.Л., Усова Л.А. Глазные проявления сахарного диабета. *Клиническая офтальмология*. 2002; 1: 31
16. Saari KM, Aine E, Posz A, Klockars M. Lysozyme content of tears in normal subjects and in patients with external eye infections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1983; 221(2): 86-88. doi: 10.1007/BF02133813
17. Hagan S, Martin E, Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: Potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J*. 2016; 7(1): 15. doi: 10.1186/s13167-016-0065-3

18. You J, Willcox MD, Madigan MC, Wasinger V, Schiller B, Walsh BJ, et al. Tear fluid protein biomarkers. *Adv Clin Chem.* 2013; 62: 151-196. doi: 10.1016/b978-0-12-800096-0.00004-4

19. Hanstock HG, Edwards JP, Walsh NP. Tear lactoferrin and lysozyme as clinically relevant biomarkers of mucosal immune competence. *Front Immunol.* 2019; 10: 1178. doi: 10.3389/fimmu.2019.01178

20. Moll A, Wyka K, Młynarski W, Niwald A. Level of selected antibacterial tear proteins in children with diabetes type 1. *Klin Oczna.* 2011; 113(10-12): 336-340.

21. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Елагина Н.Н., Иванов Ю.Б., Черкасов С.В. Способ определения антилизосимной активности микроорганизмов: Пат. № 2126051 Рос. Федерация; МПК С12Q 1/02 (1995.01); заявитель и патентообладатель Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН. № 97101325/13; заявл. 27.01.1997; опубл. 10.02.1999.

22. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010; 33(11): 2399-2405. doi: 10.2337/dc10-0493

23. Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T, Levy J. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2014; 28(5): 510-520. doi: 10.1038/eye.2014.13

24. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA.* 2007; 298(8): 902-916. doi: 10.1001/jama.298.8.902

25. Koss MJ, Naser H, Sener A, Ackermann H, Al-Sarireh F, Singh P, et al. Combination therapy in diabetic macular oedema and retinal vein occlusion – past and present. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(6): 580-589. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01962.x

26. Nguyen-Khuong T, Everest-Dass AV, Kautto L, Zhao Z, Willcox MDP, Packer NH. Glycomic characterization of basal tears and changes with diabetes and diabetic retinopathy. *Glycobiology.* 2015; 25(3): 269-283. doi: 10.1093/glycob/cwu108

27. Herber S, Grus FH, Sabuncuo P, Augustin AJ. Two-dimensional analysis of tear protein patterns of diabetic patients. *Electrophoresis.* 2001; 22(9): 1838-1844. doi: 10.1002/1522-2683(200105)22:9<1838::AID-ELPS1838>3.0.CO;2-7

28. El-Asrar AM. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012; 19(1): 70-74. doi: 10.4103/0974-9233.92118

29. Balaiya S, Zhou Z, Chalam KV. Characterization of vitreous and aqueous proteome in humans with proliferative diabetic retinopathy and its clinical correlation. *Proteomics Insights.* 2017; 8(1): 1178641816686078. doi: 10.1177/1178641816686078

30. Fullard RJ, Snyder C. Protein levels in nonstimulated and stimulated tears of normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 1119-1126.

31. Fullard RJ, Tucker DL. Changes in human tear protein levels with progressively increasing stimulus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32: 2290-2301.

32. Sen DK, Sarin GS. Biological variations of lysozyme concentration in the tear fluids of healthy persons. *Br J Ophthalmol.* 1986; 70(4): 246-248. doi: 10.1136/bjo.70.4.246

33. McGill JI, Liakos GM, Goulding N, Seal V. Normal tear protein profiles and age-related changes. *Br J Ophthalmol.* 1984; 68(5): 316-320. doi: 10.1136/bjo.68.5.316

34. Csósz E, Boross P, Csutak A, Berta A, Tóth F, Pólska S, et al. Quantitative analysis of proteins in the tear fluid of patients with diabetic retinopathy. *J Proteomics.* 2012; 75(7): 2196-2204. doi: 10.1016/j.jprot.2012.01.019

REFERENCES

1. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature.* 2019; 576(7785): 51-60. doi: 10.1038/s41586-019-1797-8

2. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 6275. doi: 10.3390/ijms21176275

3. 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: 10.1038/nutd.2017.4

4. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol.* 2018; 66(12): 1736-1750. doi: 10.4103/ijo.IJO_1240_18

5. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Res.* 2019; 62(4): 211-217. doi: 10.1159/000499541

6. Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2019; 10(3): 140-153. doi: 10.4239/wjd.v10.i3.140

7. Skarbez K, Priestley Y, Hoepf M, Koevary SB. Comprehensive review of the effects of diabetes on ocular health. *Expert Rev Ophthalmol.* 2010; 5(4): 557-577. doi: 10.1586/eop.10.44

8. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020; 12: 2515841420950513. doi: 10.1177/2515841420950513

9. Chawla R, Nair S, Venkatesh P, Garg S, Mittal K. Bilateral disc drusen in a diabetic patient simulating diabetic papillopathy as a cause of disc edema. *Indian J Ophthalmol.* 2017; 65(10): 1051-1053. doi: 10.4103/ijo.IJO_355_17

10. Misra SL, Braatvedt GD, Patel DV. The impact of diabetes mellitus on the ocular surface: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 44(4): 278-288. doi: 10.1111/ceo.12690

11. Song BJ, Aiello LP, Pasquale LR. Presence and risk factors for glaucoma in patients with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(12): 124. doi: 10.1007/s11892-016-0815-6

12. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017; 139: 7-14. doi: 10.1016/j.visres.2017.04.003

13. Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: Inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(1): 110. doi: 10.3390/ijms19010110

14. Garg S, Davis RM. Diabetic retinopathy screening update. *Clinical Diabetes Fall.* 2009; 27(4): 140-145. doi: 10.2337/diaclin.27.4.140

15. Mozherenkov VP, Prokof'eva GL, Usova LA. Ocular manifestations of diabetes mellitus. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2002; 1: 31. (In Russ.).

16. Saari KM, Aine E, Posz A, Klockars M. Lysozyme content of tears in normal subjects and in patients with external eye infections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1983; 221(2): 86-88. doi: 10.1007/BF02133813

17. Hagan S, Martin E, Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: Potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J.* 2016; 7(1): 15. doi: 10.1186/s13167-016-0065-3
18. You J, Willcox MD, Madigan MC, Wasinger V, Schiller B, Walsh BJ, et al. Tear fluid protein biomarkers. *Adv Clin Chem.* 2013; 62: 151-196. doi: 10.1016/b978-0-12-800096-0.00004-4
19. Hanstock HG, Edwards JP, Walsh NP. Tear lactoferrin and lysozyme as clinically relevant biomarkers of mucosal immune competence. *Front Immunol.* 2019; 10: 1178. doi: 10.3389/fimmu.2019.01178
20. Moll A, Wyka K, Młynarski W, Niwald A. Level of selected antibacterial tear proteins in children with diabetes type 1. *Klin Oczna.* 2011; 113(10-12): 336-340.
21. Bukharin OV, Valyshev AV, Elagina NN, Ivanov YuB, Cherkasov SV. Method for determining antilysozyme activity of microorganisms: Patent N 2126051 of the Russian Federation. 1999. (In Russ.).
22. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010; 33(11): 2399-2405. doi: 10.2337/dc10-0493
23. Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T, Levy J. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2014; 28(5): 510-520. doi: 10.1038/eye.2014.13
24. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA.* 2007; 298(8): 902-916. doi: 10.1001/jama.298.8.902
25. Koss MJ, Naser H, Sener A, Ackermann H, Al-Sarireh F, Singh P, et al. Combination therapy in diabetic macular oedema and retinal vein occlusion – past and present. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(6): 580-589. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01962.x
26. Nguyen-Khuong T, Everest-Dass AV, Kautto L, Zhao Z, Willcox MDP, Packer NH. Glycomic characterization of basal tears and changes with diabetes and diabetic retinopathy. *Glycobiology.* 2015; 25(3): 269-283. doi: 10.1093/glycob/cwu108
27. Herber S, Grus FH, Sabuncuo P, Augustin AJ. Two-dimensional analysis of tear protein patterns of diabetic patients. *Electrophoresis.* 2001; 22(9): 1838-1844. doi: 10.1002/1522-2683(200105)22:9<1838::AID-ELPS1838>3.0.CO;2-7
28. El-Asrar AM. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012; 19(1): 70-74. doi: 10.4103/0974-9233.92118
29. Balaiya S, Zhou Z, Chalam KV. Characterization of vitreous and aqueous proteome in humans with proliferative diabetic retinopathy and its clinical correlation. *Proteomics Insights.* 2017; 8(1): 1178641816686078. doi: 10.1177/1178641816686078
30. Fullard RJ, Snyder C. Protein levels in nonstimulated and stimulated tears of normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 1119-1126.
31. Fullard RJ, Tucker DL. Changes in human tear protein levels with progressively increasing stimulus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32: 2290-2301.
32. Sen DK, Sarin GS. Biological variations of lysozyme concentration in the tear fluids of healthy persons. *Br J Ophthalmol.* 1986; 70(4): 246-248. doi: 10.1136/bjo.70.4.246
33. McGill JI, Liakos GM, Goulding N, Seal V. Normal tear protein profiles and age-related changes. *Br J Ophthalmol.* 1984; 68(5): 316-320. doi: 10.1136/bjo.68.5.316
34. Csósz E, Boross P, Csutak A, Berta A, Tóth F, Pólska S, et al. Quantitative analysis of proteins in the tear fluid of patients with diabetic retinopathy. *J Proteomics.* 2012; 75(7): 2196-2204. doi: 10.1016/j.jprot.2012.01.019

Сведения об авторах

Чупров Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Казеннов Алексей Николаевич – заведующий операционным блоком, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1252-1626>

Маршинская Ольга Владимировна – младший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; младший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», e-mail: m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Казакова Татьяна Витальевна – младший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; младший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», e-mail: vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Information about the authors

Aleksandr D. Chuprov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of Orenburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: office@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Alexey N. Kazennov – Head of the Surgery Block, Orenburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1252-1626>

Olga V. Marshinskaya – Junior Research Officer, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; Junior Research Officer, Institute of Bioelementology, Orenburg State University, e-mail: m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Tatiana V. Kazakova – Junior Research Officer, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; Junior Research Officer, Institute of Bioelementology, Orenburg State University, e-mail: vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».