

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ТЯЖКІСТЮ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Сердюк А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

*Дніпровський державний медичний університет МОЗ України,
Дніпро, Україна*

anton777serdiyk@gmail.com

Актуальність. Запалення низького ступеня, що притаманне цукровому діабету і, зокрема діабетичній ретинопатії (ДР), пов'язане із накопиченням у сітківці прозапальних цитокінів. Це обґрунтовує можливість використання їх вмісту у крові як діагностичних і прогностичних маркерів ДР.

Ціль: визначити вміст у крові маркерів запалення – прозапальних інтерлейкінів (IL-1 β і IL-6) та встановити можливість їх використання у якості прогностичних біомаркерів тяжкості діабетичної ретинопатії.

Матеріали та методи. Обстежено 136 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, яких розподілили на групи: 1-а – з непроліферативною (НПДР, 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Проведено обстеження та лікування пацієнтів протягом 2 років. У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст IL-1 β і IL-6. Аналіз результатів проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. Встановлено суттєве збільшення вмісту у крові IL-1 β і IL-6 ($p < 0,001$ порівняно з контролем). Визначено межові рівні IL-1 β і IL-6 для НПДР, ППДР і ПДР (точність прогнозу 99%). Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження багаторазово збільшувався при підвищенні вмісту обох інтерлейкінів ($p < 0,001$).

Висновки. Отримані результати обґрунтовують діагностичні пороги сироваткових рівнів IL-1 β та IL-6 як маркерів тяжкості ДР та прогнозування її прогресії протягом 2 років лікування.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична ретинопатія, прогноз, інтерлейкіни, IL-1 β , IL-6.

Актуальність. Запалення низького ступеня, що притаманне цукровому діабету і, зокрема, діабетичній ретинопатії (ДР), пов'язане із накопиченням у сітківці прозапальних цитокінів, перед усім інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, TNF- α та інших [1]. Ці запальні фактори, разом із факторами росту, такими як фактор росту судинного ендотелію (VEGF), сприяють руйнуванню гематоретинального бар'єру, пошкодженню судин та нейрозапаленню, а також патологічному ангиогенезу. За умов гіперглікемії прозапальні цитокіни починають секретувати клітини сітківки, передусім активована мікро- і макроглія, пігментний епітелій, що посилює апоптоз та витік рідини з судин [2]. Першоджерелом IL-1 β у сітківці є активовані мікрогліальні клітини [3].

Серед основних прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8 і фактор некрозу пухлин- α – TNF α) за здатністю посилювати експресію запального сигналу у людських клітинах Мюллера і ендотелії сітківки людей, а також у сітківці миші, найпотужнішим стимулятором виявився IL-1 β [3]. Через залучення ядерного фактору- κ B (NF- κ B) він активує експресію інших факторів. Прозапальні цитокіни ініціюють, поширюють та підтримують запальні сигнали між клітинами Мюллера та ендотелієм, сприяючи виникненню та ранньому прогресуванню ДР [4]. У клінічних дослідженнях пацієнтів з ЦД 2 типу і ДР було показано, що рівні IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A та TNF- α у водянистій волозі ока були прямо пов'язані з патогенезом, тяжкістю та прогнозом ДР [5].

Джерелом IL-1 β є інфламасоми – багатобілкові комплекси, ключові регулятори вродженої імунної відповіді [6]. За умов ЦД існує прямий зв'язок між активацією інфламасоми та гіперглікемією, інсуліно-резистентністю і ускладненнями ЦД – серцево-судинними захворюваннями, нейропатією, нефропатією та ДР [7].

IL-6 – це багатогранний плейотропний цитокін, задіяний у патогенезі ДР [8]. Його ефекти реалізуються завдяки цис- (через мембранозв'язаний рецептор) та

транссигнальному (через циркулюючий рецептор) шляхам. Саме останній активує клітини, що не мають мембранозв'язаного рецептора IL-6, включаючи ендотеліальні клітини сітківки, в яких він здатний індукувати експресію запальних і проапоптозних генів, знижувати мітохондріальне дихання та окисне фосфорилування [8]. Показано, що IL-6 відіграє вирішальну роль у розвитку захворювань сітківки, включаючи ДР, увеїт, вікову макулярну дегенерацію, глаукому, оклюзію вен сітківки, центральну серозну хоріоретинопатію та проліферативну вітреоретинопатію [9].

Тісний зв'язок прозапальних цитокінів з виникненням і прогресією ДР вказує на можливість використання вмісту IL-1 β і IL-6 у якості діагностичних і прогностичних маркерів ДР.

Ціль: визначити вміст у крові маркерів запалення – прозапальних інтерлейкінів (IL-1 β і IL-6) та встановити можливість їх використання у якості прогностичних біомаркерів тяжкості діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Дніпровського державного мучного університету. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь. За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим.

Було обстежено 136 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока. Пацієнтів згідно до стадії ДР було розподілено на групи: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та

3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у 1-й групі 65 (59-72) років, у 2-й – 64,5 (59-71) років і у 3-й групі – 66 (61,75-71,25) років; різниці за критерієм Крускала-Уолліса не значуща ($p=0,245$).

Протягом 2 років спостереження пацієнтам було проведено лікування різними методами. Консервативне лікування призначалося пацієнтам 1-ї групи та включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, за необхідністю фібрати та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у 2-й та 3-й групі пацієнтів і включало панретинальну (ПРЛК) та при необхідності фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF терапія призначалася переважно у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп та включала інтравітреальне введення препаратів 1 раз на місяць. Курс лікування складав 5 ін'єкцій. Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів 3-ї групи, яке включало трипортову закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною сумішшю C3F8 або силіконовою олією 5700 мПа, в залежності від стадії процесу. Комбіноване лікування призначалося переважно у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF препаратів, ПРЛК та трипортової закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

Відсутність прогресії ДР визначали при стабільності офтальмологічних показників, повільну прогресію визначали при погіршенні деяких показників, натомість швидко прогресію – при встановленні наступної стадії ДР та/або суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР).

Всім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP – 3100 та цифровому фороптері HDR 7000 Huvitz, статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефрактометрії HRK-

7000 Huvitz, тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000, кератопахиметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щілинній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; оптична когерентна томографія (ОКТ) на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; при необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF, за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію. Визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм³).

Вміст у сироватці крові IL-1 β і IL-6 визначали імуноферментним методом (Bender Medsystems, Австрія).

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [10]. Закон розподілу змінних відрізнявся від нормального, тому для представлення даних наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). При статистичному аналізі порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна, критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05 [11].

Для визначення межових порогів вмісту маркерів для стадії ДР використані методи багатокласової класифікації [12]. Кореляційний аналіз проведено з визначенням коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. Для аналізу зв'язку з ризиком прогресії ДР використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [10]. Адекватність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC – Area under the ROC curve) [13]. Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вміст IL-1 β і IL-6 у сироватці крові пацієнтів з ЦД 2 типу і ДР суттєво та поступово збільшувався у порівнянні з контрольною групою без діабету (рис. 1).

Вміст IL-1 β при НПДР перевищував контрольний у 5,45 раза, при ППДР – у 11,1 раза і при ПДР – у 14,0 раза ($p < 0,001$). При цьому вміст IL-1 β у пацієнтів з ППДР і ПДР статистично значуще не відрізнявся між собою ($p > 0,05$), але був вищим за такий у пацієнтів з НПДР (у 2,0-2,6 раза; $p < 0,05$). Таким чином при прогресії ДР можна було відзначити два піка – перший при розвитку НПДР і другий – при її подальшому прогресуванню.

Вміст IL-6 при НПДР був більший за контрольний у 3,5 раза, при ППДР – у 6,0 раза і при ПДР – у 16,4 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Таким чином, прогресії ДР чітко відповідало збільшення вмісту IL-6.

Вирішення питання щодо можливості використання вмісту IL-1 β і IL-6 як діагностичних біомаркерів ДР було проведено шляхом розрахунку оптимальних порогів

класифікації методом One-vs-All [12]. Для вмісту IL-1 β було виділено 3 класи відповідно до груп дослідження. Оптимальний поріг для кожного класу обирали за Youden Index: для 1-го класу (контроль) він склав 0 пг/мл, для 2-го (НПДР/ППДР) – 3,83 пг/мл і для 3-го (ПДР) – 15,8 пг/мл. Для вмісту IL-6 також було обрано 3 оптимальні пороги: для 1-го класу (контроль) він склав 0 пг/мл, для 2-го (НПДР/ППДР) – 2,36 пг/мл і для 3-го (ПДР) – 15,4 пг/мл.

Для вмісту IL-1 β значення чутливості, специфічності і точності по групах коливалися від 98,3% до 100%. Загальна точність прогнозу становила 98,8% (95% ВІ 95,6-99,7%). Для вмісту IL-6 значення чутливості, специфічності і точності по групах коливалися від 97,1% до 100%. Загальна точність прогнозу становила 99,4% (95% ВІ 96,6-99,9%).

Наведені розрахунки дозволили визначити межові рівні IL-1 β для діагностики ДР: значення у діапазоні 3,83-15,8 пг/мл були притаманні пацієнтам з НПДР, значення більші 15,8 пг/мл – пацієнтам з ППДР/ПДР (точність прогнозу 98,8%). За вмістом IL-6 можна було чітко розрізнити пацієнтів з НПДР/ППДР (діапазон

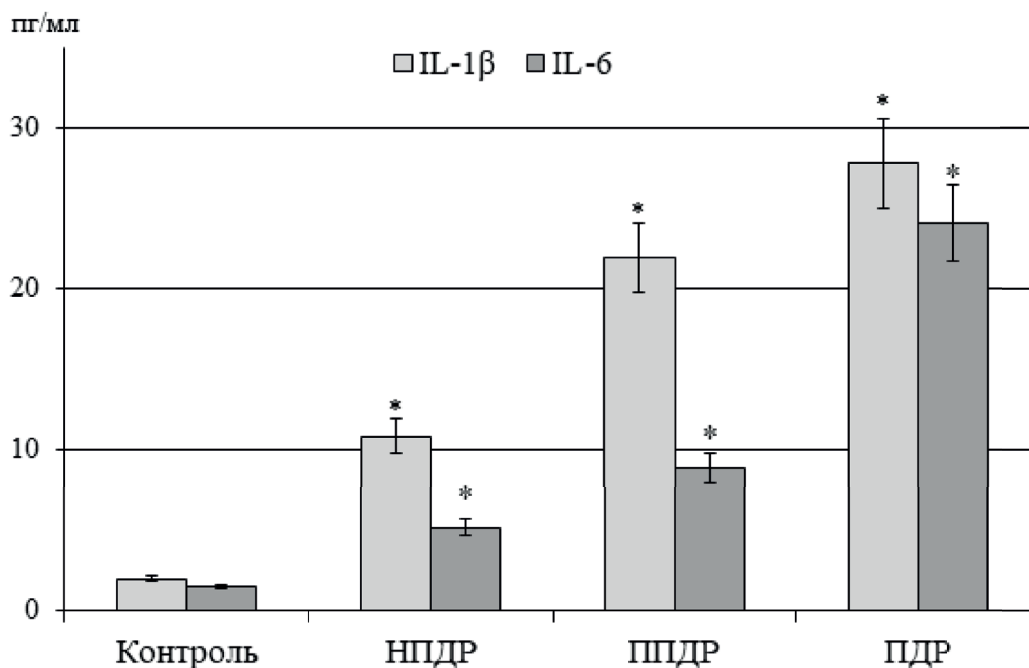


Рис. 1. Вміст IL-1 β і IL-6 при різних стадіях діабетичної ретинопатії

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем;
всі міжгрупові різниці статистично значущі при $p < 0,05$.

концентрацій від 2,36 пг/мл до 15,4 пг/мл) від пацієнтів з ПДР (більше 15,4 пг/мл) з точністю прогнозу 99,4%. Таким чином, за вмістом IL-1 β можна було чітко виокремити пацієнтів з НПДР, тоді як за вмістом IL-6 – пацієнтів з ПДР.

На наступному етапі дослідження була поставлена задача з'ясування зв'язку вивчених показників з прогресією ДР протягом 2 років спостереження. У нашому попередньому дослідженні на великій когорті пацієнтів (358 очей) було показано, що швидка прогресія через 2 роки спостереження була відмічена у 41,6%, у решти пацієнтів було відмічено повільне прогресування або його відсутність [14].

Для вирішення цієї задачі було використано метод побудови моделей логістичної регресії [10]. Результируюча змінна $Y=0$ для пацієнтів, у яких через 2 роки було досягнуто відсутність прогресування або повільне прогресування ДР (57 пацієнтів), змінна $Y=1$ для пацієнтів, в яких спостерігалось швидке прогресування захворювання (79 пацієнтів).

Вміст у крові IL-1 β мав прямий зв'язок з швидким прогресуванням ДР: ризик прогресування ДР збільшувався у 4,2 рази на кожні 10 пг/мл підвищення вмісту в крові IL-1 β ($p<0,001$; ВШ=4,22; 95% ВІ 2,39-7,47). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу за вмістом IL-1 β AUC=0,78 (95% ВІ 0,69-0,92), що свідчило про сильний зв'язок вмісту цього інтерлейкіну з прогресією ДР. Чутливість моделі становила 74,7% (95% ВІ 61,4%-85,6%), специфічність – 73,7% (95% ВІ 65,4%-88,2%).

Також і вміст у крові IL-6 мав прямий зв'язок з швидким прогресуванням ДР: ризик прогресування ДР збільшувався у 8 разів на кожні 10 пг/мл підвищення вмісту в крові IL-6 ($p<0,001$; ВШ=7,95; 95% ВІ 3,16-20,0). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу за вмістом IL-6 AUC=0,83 (95% ВІ 0,71-0,94), що також свідчило про сильний зв'язок вмісту IL-6 з прогресією ДР. Чутливість моделі становила 78,5% (95% ВІ 66,3%-87,1%), специфічність – 87,7% (95% ВІ 75,0%-92,4%).

Таким чином встановлено, що вміст у крові IL-1 β у діапазоні 3,83-15,8 пг/мл можна

вважати маркером НПДР при ЦД 2 типу (точність прогнозу – 98,3%), а вміст у крові IL-6 вищий за 15,4 пг/мл – біомаркером ПДР (точність прогнозу 100%). Також обидва маркери можна розглядати як біомаркери швидкої прогресії ДР протягом 2 років, ризик якої зростав відповідно у 4,2 і 8 разів на кожні 10 пг/мл збільшення їх вмісту у крові.

ОБГОВОРЕННЯ

У нашому попередньому дослідженні було показано, що з прогресією ДР найбільшою мірою були пов'язані показники вмісту в крові глікованого гемоглобіну, ЦТС та ЦОС [15]. Крім того, мали значення вік та вміст у крові ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності. В продовження пошуку значущих біомаркерів розвитку та прогресування ДР, у даній роботі нами досліджений вміст у сироватці крові інтерлейкінів (IL-1 β і IL-6) та можливості їх застосування у якості біомаркерів ДР.

Дослідження різних цитокінів як прогностичних біомаркерів ДР є актуальною задачею сучасної офтальмології [16]. Вважається, що цитокіни можуть служити маркерами біохімічних змін, що спостерігаються при ДР [17]. Так, підвищені рівні IL-17A у сироватці крові та водянистий волозі ока у пацієнтів з діабетом пов'язані з ризиком розвитку ДР, що робить IL-17A потенційним предиктором запалення та прогресування НПДР до ПДР [18].

Подібно до того у наших дослідженнях ми вивчали можливості використання IL-1 β у якості біомаркера ДР. Провідна роль цього цитокіну в її розвитку була доведена [7]. Продемонстровано, що рівень IL-1 β збільшується в сітківці діабетичних мишей, а його джерелом є ендотеліальні клітини та мікроглія [19]. IL-1 β індукував апоптоз перицитів шляхом активації NF- κ B в умовах високого вмісту глюкози, а інгібітор NF- κ B відновлював змінену проникність та експресію білків щільних контактів в ендотеліальних клітинах, індуковану IL-1 β .

Одним з основних медіаторів запалення

судин сітківки, пов'язаного з ДР вважають ІЛ-6 [20]. У дослідженні мексиканських пацієнтів з ДР на різних стадіях встановлено, що вміст у крові ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-17А та TNF α були значно вищими у пацієнтів з ДР порівняно з контрольною групою [21]. Виявлена позитивна кореляція між наявністю та тяжкістю ДР за клінічними параметрами (глікований гемоглобін, індекс маси тіла та креатинін сироватки) з концентрацією ІЛ-6 та TNF α , що відповідало і нашим результатам.

Класична сигналізація ІЛ-6 є протизапальною, тоді як транс-сигналізація індукує прозапальні ефекти [22]. Оскільки остання у сітківці за умов ДР переважає, стає зрозумілим отриманий нами сильний взаємозв'язок його вмісту у крові зі стадіями та прогресуванням ДР. Також було продемонстровано, що підвищення рівню ІЛ-6 було позитивно пов'язано зі стадіями ДР та збільшувало ймовірність розвитку діабетичного макулярного набряку [23]. Метааналіз 34 проспективних досліджень показав, що підвищений рівень циркулюючих ІЛ-1 β та ІЛ-6 має прогностичну цінність для виникнення ЦД 1 і 2 типів, а також гестаційного діабету [24]. Загальний коефіцієнт ризику ЦД 2 типу становив 1,28 (95% ВІ 1,17-1,40; $p < 0,001$) на 10 пг/мл збільшення рівня ІЛ-6. Крім того, підвищений рівень ІЛ-6 був суттєво пов'язаний з діабетичними ускладненнями (діабетична хвороба нирок, діабетична периферична нейропатія та когнітивні порушення).

Таким чином, отримані нами результати відповідали сучасним уявленням про роль ІЛ-1 β та ІЛ-6 у розвитку та прогресуванні ДР і встановили можливість їх використання у якості її біомаркерів. Наведені математичні моделі дозволяли впровадити визначення порогів вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6 для діагностики стадій ДР та прогнозування її швидкої прогресії протягом 2 років спостереження.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ДР та ЦД 2 типу встановлено значне збільшення вмісту у крові ІЛ-1 β і ІЛ-6 порівняно з контрольною групою без

діабету, що залежало від стадії ДР. Визначено межові рівні ІЛ-1 β – значення у діапазоні 3,83-15,8 пг/мл були притаманні пацієнтам з НПДР, значення більші 15,8 пг/мл – пацієнтам з ППДР/ПДР (точність прогнозу 98,8%). Для ІЛ-6 діапазон концентрацій від 2,36 пг/мл до 15,4 пг/мл відповідав НПДР/ППДР, а більше 15,4 пг/мл – ПДР (точність прогнозу 99,4%).

2. Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався у 4,2 рази на кожні 10 пг/мл підвищення вмісту в крові ІЛ-1 β і у 8 разів на кожні 10 пг/мл підвищення вмісту в крові ІЛ-6.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Зовнішнього фінансування дослідження не передбачалося.

REFERENCES

1. Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res.* 2023 May;18(5):976-982. doi: 10.4103/1673-5374.355743.
2. Obasanmi G, Lois N, Armstrong D, Hombrebueno JMR, Lynch A, Chen M, Xu H. Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Type 1 Diabetes and Diabetic Retinopathy Produce Higher Levels of IL-17A, IL-10 and IL-6 and Lower Levels of IFN- γ -A Pilot Study. *Cells.* 2023 Jan 31;12(3):467. doi: 10.3390/cells12030467.
3. Campagno KE, Lu W, Sripinun P, Albalawi F, Cenaj A, Mitchell CH. Priming and release of cytokine IL-1 β in microglial cells from the retina. *Exp Eye Res.* 2025 Mar;252:110246. doi: 10.1016/j.exer.2025.110246.
4. Padovani-Claudio DA, Morales MS, Smith TE, Ontko CD, Namburu NS, Palmer SA, Jhala MG, Ramos CJ, Capozzi ME, McCollum GW, Penn

- JS. Induction, amplification, and propagation of diabetic retinopathy-associated inflammatory cytokines between human retinal microvascular endothelial and Müller cells and in the mouse retina. *Cell Signal*. 2024 Dec;124:111454. doi: 10.1016/j.cellsig.2024.111454.
5. Feng S, Yu H, Yu Y, Geng Y, Li D, Yang C, Lv Q, Lu L, Liu T, Li G, Yuan L. Levels of Inflammatory Cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2018 Apr 4;2018:8546423. doi: 10.1155/2018/8546423.
6. Milan KL, Megha B, Ramkumar KM. Role of inflammasomes in diabetes mellitus: mechanisms, complications, and therapeutic potential. *Mol Biol Rep*. 2025 Jun 21;52(1):621. doi: 10.1007/s11033-025-10719-5.
7. Kuo CY, Maran JJ, Jamieson EG, Rupenthal ID, Murphy R, Mugisho OO. Characterization of NLRP3 Inflammasome Activation in the Onset of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 21;23(22):14471. doi: 10.3390/ijms232214471.
8. Hoffman JM, Robinson R, Greenway G, Glass J, Budkin S, Sharma S. Blockade of interleukin-6 trans-signaling prevents mitochondrial dysfunction and cellular senescence in retinal endothelial cells. *Exp Eye Res*. 2023 Dec;237:109721. doi: 10.1016/j.exer.2023.109721.
9. Xiao R, Lei C, Zhang Y, Zhang M. Interleukin-6 in retinal diseases: From pathogenesis to therapy. *Exp Eye Res*. 2023 Aug;233:109556. doi: 10.1016/j.exer.2023.109556.
10. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-8.
11. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].
12. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for Multi-Class Classification [Internet]. *Machine Learning Mastery*; 2021 [cited 2025 May 28]. Available from: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
13. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(77):1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.
14. Serdiuk AV, Mogilevskyy SYu, Zyablitzev SV, Denisiuk OYu. Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2024;7(20):491-498. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1447>.
15. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyablitzev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *J.ophthalmol. (Ukraine)*. 2024;(4):38-45. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202443845>.
16. Błaszkiwicz M, Walulik A, Florek K, Górecki I, Sławatyniec O, Gomulka K. Advances and Perspectives in Relation to the Molecular Basis of Diabetic Retinopathy-A Review. *Biomedicines*. 2023 Nov 1;11(11):2951. doi: 10.3390/biomedicines11112951.
17. Mason RH, Minaker SA, Lahaie Luna G, Bapat P, Farahvash A, Garg A, Bhambra N, Muni RH. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in nonproliferative diabetic retinopathy: systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2025 Feb;60(1):e100-e116. doi: 10.1016/j.jcjo.2024.05.031.
18. Li X, Qin W, Qin X, Wu D, Gao C, Luo Y, Xu M. Meta-analysis of the relationship between ocular and peripheral serum IL-17A and diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 22;15:1320632. doi: 10.3389/fendo.2024.1320632.
19. Yun JH. Interleukin-1 β induces pericyte apoptosis via the NF- κ B pathway in diabetic retinopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Mar 26;546:46-53. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.01.108.
20. Sharma S. Interleukin-6 Trans-signaling: A Pathway With Therapeutic Potential for Diabetic Retinopathy. *Front Physiol*. 2021 May 19;12:689429. doi: 10.3389/fphys.2021.689429.
21. Quevedo-Martínez JU, Garfias Y, Jimenez J, Garcia O, Venegas D, Bautista de Lucio VM. Pro-inflammatory cytokine profile is present in the serum of Mexican patients with differ-

- ent stages of diabetic retinopathy secondary to type 2 diabetes. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021 Jun 30;6(1):e000717. doi: 10.1136/bmjop-hth-2021-000717.
22. Reeh H, Rudolph N, Billing U, Christen H, Streif S, Bullinger E, Schliemann-Bullinger M, Findeisen R, Schaper F, Huber HJ, Dittrich A. Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling. *Cell Commun Signal.* 2019 May 17;17(1):46. doi: 10.1186/s12964-019-0356-0.
23. Manda A, Lee LH, Steinkerchner M, Sheng J, Veach L, Gangaputra S, Kim SJ. Analysis of Aqueous Interleukin-6 in Diabetic Retinopathy: A Prospective, Controlled Trial of 328 Eyes. *Ophthalmol Retina.* 2025 Jun 27:S2468-6530(25)00297-0. doi: 10.1016/j.oret.2025.06.014.
24. Jin Z, Zhang Q, Liu K, Wang S, Yan Y, Zhang B, Zhao L. The association between interleukin family and diabetes mellitus and its complications: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Apr;210:111615. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111615.