

Саклакова О.А., Максименя М.В., Фефелова Е.В., Караваяева Т.М., Терешков П.П.,  
Переломова А.А., Коцюржинская Н.Н.

**РОЛЬ МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ (ICAM-1), АДГЕЗИИ СОСУДИСТЫХ  
КЛЕТОК (VCAM-1) И КАЛЬПРОТЕКТИНА (MRP8/14) В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,  
г. Чита, ул. Горького, 39а, 672000**

**Цель исследования:** изучить содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и кальпротектина в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа и различными стадиями диабетической ретинопатии, оценить роль данных молекул в патогенезе заболевания.

**Материалы и методы.** Сформированы 4 группы лиц: 1 (контрольная) – 21 здоровый человек; 2 – 21 человек с предиабетом, 3 – 21 пациент с СД 2 типа без осложнений. В 4 группу включены 63 больных с диабетической ретинопатией на фоне СД 2 типа, которые в дальнейшем распределены на 3 группы по 21 человеку в каждой: с непролиферативной, препролиферативной и пролиферативной стадиями. В сыворотке крови определены концентрации ICAM-1, VCAM-1 и кальпротектина (MRP8/14) наборами для мультиплексного анализа Human Vascular Inflammation Panel 1 фирмы Biolegend (США). Результаты оценены с помощью проточного цитофлуориметра CytoFlex (США). Обсчет результатов проведен программой Jatovi версия 2.3.

**Результаты.** У лиц с предиабетом увеличено содержание MRP8/14 на 111,7% ( $p < 0,001$ ) относительно контроля. При СД 2 типа без ретинопатии значения MRP8/14 белка превышают контрольные в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) и таковые у лиц с предиабетом на 29,2% ( $p = 0,049$ ). В группе пациентов с непролиферативной стадией ДР уровень ICAM-1, VCAM-1 и MRP8/14 выше контрольных значений и величин в группах лиц с предиабетом и пациентов с СД без осложнений. При препролиферативной стадии количество молекул адгезии еще более увеличивается, при пролиферативной – концентрации VCAM-1 и кальпротектина остаются высокими, а уровень ICAM-1 повышается относительно предыдущих стадий.

**Заключение.** Увеличение уровня MRP8/14 при СД и рост концентраций ICAM-1, VCAM-1 при начальной стадии ДР свидетельствует об участии данных молекул в инициации ДР при СД 2 типа. Изучение связи данных маркеров с развитием ДР может предоставить дополнительную информацию для разработки стратегий профилактики, лечения ДР и прогнозирования осложнения.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, молекулы адгезии, кальпротектин.

Saklakova O.A., Maksimenya M.V., Fefelova E.V., Karavaeva T.M., Tereshkov P.P., Perelomova A.A.,  
Kotsyurzhinskaya N.N.

**ROLE OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES (ICAM-1), VASCULAR CELL  
ADHESION (VCAM-1) AND CALPROTECTIN (MRP8/14) IN PATHOGENESIS OF DIABETIC  
RETINOPATHY**

**Chita State Medical Academy, Chita, Gorky str., 39A, 672000**

**Aim of the research.** The aim is to study the content of intercellular adhesion molecules (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and calprotectin in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus and various stages of diabetic retinopathy. The aim is also to evaluate the role of these molecules in the pathogenesis of the disease.

**Materials and methods.** Four groups of people were formed: first group (control group) included 21 healthy individuals; second group included 21 patients with prediabetes, third group 21 patients with type 2 diabetes. The fourth group included 63 patients with diabetic retinopathy, and this group was further divided into 3 groups of 21 people each: with non-proliferative stage of DR, with preproliferative stage, with proliferative stage.

*The concentrations of ICAM-1, VCAM-1 and calprotectin (MRP8/14) in blood serum were determined using Human Vascular Inflammation Panel 1 multiplex analysis kits from Biolegend (USA). The results were assessed using CytoFlex flow cytometer (USA). The results were calculated using Jamovi version 2.3.*

**Results.** *In individuals with prediabetes, the content of MRP8/14 was increased by 111,7% ( $p < 0,001$ ) relative to the control group. In type 2 diabetes without retinopathy, the values of MRP8/14 protein exceed the control group values by 2,7 times ( $p < 0,001$ ) and those in individuals with prediabetes by 29,2% ( $p = 0,049$ ). In the group of patients who had non-proliferative stage of DR, the levels of ICAM-1, VCAM-1 and MRP8/14 are higher than control group values in the groups of people with prediabetes and patients with diabetes without complications. During the preproliferative stage, the number of adhesion molecules increases even more; during the proliferative stage, the concentrations of VCAM-1 and calprotectin remain high, and the level of ICAM-1 increases relative to the previous stages.*

**Conclusion.** *Increasing of MRP8/14 level in diabetes and increasing of ICAM-1 and VCAM-1 concentrations in the initial stage of DR demonstrate the role of these molecules in the initiation of DR in type 2 diabetes. Researching the relationship between these markers and the development of DR can provide additional information to develop strategies for prevention and treatment of DR as well as predicting its complications.*

**Key words:** *diabetic retinopathy, adhesion molecules, calprotectin*

Согласно данным Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF), сахарный диабет (СД) по всему миру в 2021 году был диагностирован более чем у 537 миллионов человек в возрасте от 20 до 79 лет, а к 2045 г. ожидается увеличение числа пациентов до 783 млн [1, 2]. В Российской Федерации (РФ), так же как и в других странах мира, продолжается рост распространенности СД – за 2022 год количество пациентов с сахарным диабетом увеличилось на 345 тыс. человек – рост по сравнению с прошлым годом на 15%. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г., по данным ФРСД, составила 4 962 762 (3,31% населения РФ) [1]. Растущее число пациентов с диабетом также предсказывает увеличение распространенности его осложнений, и в том числе диабетической ретинопатии (ДР), которая является основной причиной потери зрения среди населения и развивается примерно у 30% пациентов с СД [2]. Ретинопатия – это сложное многофакторное заболевание, в котором различают 3 последовательные стадии развития: непролиферативная, препролиферативная и пролиферативная стадии. Данное осложнение начинается с небольших начальных проявлений, связанных с повышенной проницаемостью мелких кровеносных сосудов сетчатки (непролиферативная ретинопатия), приводит к окклюзии сосудов (препролиферативная ретинопатия), а в последующем – к более тяжелым поражениям (пролиферативная ретинопатия) с появлением новообразованных сосудов и рубцовой ткани [3, 4]. Ранними морфологическими признаками ДР являются истончение базальной мембраны, пролиферация клеток эндотелия и апоптоз перицитов. В результате этих патологических процессов происходит расширение капилляров и формирование микроаневризм. Возникает дисфункция эндотелия, которая оказывает значительное влияние на гемодинамику глаза. Все эти изменения имеют важное значение в патогенезе ДР [3].

Пусковым патомеханизмом диабетической ретинопатии признана хроническая гипергликемия, вызывающая изменения в основных молекулярных процессах, таких как действие протеникиназы, полиоловый и гексозаминовый пути, гликирование биополимеров и свободнорадикальные процессы. Это тесно связано с нарушением регуляции аутофагии, митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом, активацией глии и воспалением при прогрессировании ДР [2], способствует микрососудистой дегенерации и разрушению гемато-ретиального барьера. Апоптоз перицитов и эндотелиальных клеток, окклюзия капилляров и повышение проницаемости сосудов приводят к нарушению микроциркуляции, создают гипоксически-ишемическую среду в сетчатке. Возникающие биохимические нарушения ответственны за повреждения нейронов (нейродегенерацию, апоптоз, изменение нейронных связей, глиоз), а также за деградацию сосудов (ишемию, неоваскуляризацию) [2].

Патогенетическая роль биохимических изменений в развитии ДР подчеркивает важность исследований, раскрывающих изменения метаболизма отдельных молекул и тем самым способствующих выявлению ранних лабораторных маркеров этой патологии и указывающих на перспективные терапевтические

цели.

Кальпротектин 8/14 (MRP8/14), также известный как миелоидный белок, представляет собой гетеродимер двух кальций-связывающих белков (S100A8 и S100A9, называемых еще MRP8 и MRP14, участвующих в кальций-зависимой передаче сигналов. MRP8/14 экспрессируется активированными гранулоцитами и макрофагами человека при воспалении. Среди его функций – активация НАДФН-оксидазы, ТОЛЛ-подобных рецепторов 4 (TLR4) и рецепторов конечных продуктов гликирования, что, в свою очередь, запускает в клетках целый ряд сигнальных систем, имеющих важное значение в патогенезе микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета [3, 5].

Молекулы адгезии, такие как молекулы внутриклеточной клеточной адгезии (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), предположительно являются факторами неоваскуляризации при диабетической ретинопатии [6].

**Цель исследования:** изучить содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и кальпротектина в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа и различными стадиями диабетической ретинопатии, оценить роль данных молекул в патогенезе заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводились в 2022–2023 гг. Дизайн исследования был согласован с принципами надлежащей клинической (ГОСТР 52379-2005) и лабораторной (ГОСТ Р-53434-2009) практики. Для достижения цели работы на первом этапе проведено офтальмологическое обследование более 200 человек и затем сформированы 4 группы лиц. В контрольную группу (n = 21) были включены здоровые лица (средний возраст – 49,4 года).

В 1 клиническую группу вошли 21 человек с предиабетом (средний возраст – 44,5 года). В данную группу были включены 11 человек с гипергликемией натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л и 9 человек с нарушением толерантности к глюкозе, то есть с уровнем гликемии после теста от 7,8 до 11,1 ммоль/л.

Во 2 группу включен 21 пациент с СД 2 типа без осложнений (средний возраст – 57 лет). Диагноз СД верифицировали с использованием клиничко-anamnestических данных, результатов физикального, лабораторного инструментального исследований в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2019 г.).

В 3 группу вошли 63 человека с СД 2 типа и диабетической ретинопатией (средний возраст – 59,4 года). Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59).

В последующем пациенты с ДР были распределены на группы в зависимости от стадии заболевания. В 4 группу вошли 21 человек с непролиферативной стадией заболевания, в 5 – 21 человек с препролиферативной стадией, и в 6 – 21 пациент с пролиферативной ДР. Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59).

Клиническое исследование включало: визометрию, тонометрию, оценку критической частоты слияния мельканий, биомикроскопию переднего отдела глаза, офтальмоскопию, биомикроскопию и ультразвуковое исследование сетчатки, хрусталика, стекловидного тела, фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию сетчатки глаза.

Критериями исключения из исследования явились: тяжелые осложнения диабета, другие заболевания глаз, НБА1с выше 12%, уровень АД выше 160/100 мм рт. ст., симптоматическая АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу.

От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки).

У всех участников забирали кровь утром натощак и в сыворотке крови определяли содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и кальпротектина (MRP8/14) методом ИФА, используя наборы для мультиплексного анализа Human Vascular Inflammation Panel 1

фирмы Biolegend (США). Результаты оценивали с помощью проточного цитофлуориметра CytoFlex (США).

Обсчет результатов проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде медианы, межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Оценка статистической значимости различий показателей проводилась за счет сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела–Уоллиса (H) с последующим определением уровня значимости p. Учитывая выявление различий при сравнении всех исследуемых групп с помощью критерия Краскела–Уоллиса для более точного описания наблюдаемых тенденций, использован критерий Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера, позволяющий оценить различия показателей при сравнении групп попарно, при оценке значения p [7]. Во всех случаях  $p < 0,05$  считали статистически значимым.

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследования показали, что у пациентов с предиабетом в сыворотке крови было повышено содержание белка MRP8/14 на 111,7% ( $p < 0,001$ ) относительно контроля (табл. 1). У пациентов с СД без ретинопатии значения миелоидного белка превышали контрольные в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) и были достоверно выше, чем у лиц с предиабетом на 29,2% ( $p = 0,049$ ).

Таблица 1.

Уровень молекул адгезии и кальпротектина в сыворотке крови у лиц с предиабетом и СД (Ме (25-й; 75-й))

Показатели/ Группы	Контроль (n=21)	Предиабет (n=21) 1 группа	СД 2 типа (n=21) 2 группа	СД 2 типа+РП (n=63) 3 группа	Тестовая статистика, Df=3
ICAM-1 (нг/мл)	675 (606; 728)	812 (694; 813)	772 (705; 812)	1248* (927; 1889) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	H=46,86 $p < 0,001$
VCAM-1 (нг/мл)	334 (231; 496)	438 (361; 462)	543 (301; 630)	682* (608; 999) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	H=21,74 $p = 0,002$
MRP8/14 (нг/мл)	68,5 (38,5; 79,0)	144* (139; 158)	186* (155; 267) $p_1 = 0,049$	1465* (1221; 1869) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	H=54,95 $p < 0,001$

*Примечание:* \* – статистически-значимые различия при попарном сравнении с группой контроля с помощью критерия Манна-Уитни;  $p_1$  – статистическая значимость различий между первой и второй группой;  $p_2$  – статистическая значимость различий между первой и третьей группой;  $p_3$  – статистическая значимость различий между второй и третьей группой.

Белок MRP8/14 является внутриклеточным, содержание в цитозоле составляет 40–60% общего количества белков, поэтому его сывороточные концентрации отражают активацию нейтрофильных гранулоцитов и процесс их дегрануляции (нетоз). Кальпротектин 8/14 (MRP8/14), оказывая провоспалительный эффект на эндотелиальные клетки, способствует развитию воспалительных реакций *in vivo* [8, 9, 10]. Имеются данные, что MRP8/14 действует на клетки посредством связывания с TLR4 и RAGE на мембране, а затем стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов посредством ERK и JNK-опосредованной активности NF- $\kappa$ B [11]. Ингибируя синтез иммуноглобулинов, хемотаксис, активацию и дегрануляцию тромбоцитов, фагоцитоз нейтрофилов, их пролиферацию [9, 10], MRP8/14 утяжеляет течение патологического процесса, способствует его хронизации [8]. Максимальное увеличение уровня MRP8/14 у больных с ретинопатией еще раз указывает на то, что воспаление играет важную роль в патогенезе сосудистых осложнений при СД.

Уровень молекул адгезии в крови у лиц с предиабетом и СД без осложнений статистически значимо не отличался от контроля, хотя цифры ICAM-1 демонстрировали некую тенденцию к росту (табл. 1).

Между тем в своих исследованиях Khalfaoi T. и соавт. (2008), изучая экспрессию молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) методом иммуногистохимии в конъюнктиве пациентов с диабетом, обнаружили статистически значимое увеличение экспрессии этих белков у больных диабетом с ДР и без нее по сравнению с нормальной конъюнктивой [12].

Примечательно то, что в группе пациентов с ДР величины всех изученных нами молекул были статистически значимо выше значений контроля, а также значений у лиц с предиабетом и у пациентов с СД без осложнений. В связи с этим результаты пациентов с ДР в дальнейшем мы сравнивали с таковыми больных СД без осложнений (табл. 2).

Таблица 2.

Уровень молекул адгезии и кальпротектина в сыворотке крови у лиц с СД и различной стадией ДР (Ме (25-й; 75-й))

Показатели/ Группы	СД 2 типа (n=21)	Непролиферативная ДР (n=21) 4 группа	Препролиферативная ДР (n=21) 5 группа	Пролифера-тивная ДР (n=21) 6 группа	Тестовая статистика, Df=3
<b>ICAM-1 (нг/мл)</b>	772 (705; 812)	987* (831; 1377)	1493* (1248; 1879) $p_1=0,049$	3036* (2047; 3824) $p_2=0,009$ $p_3=0,040$	H=27,10 $p<0,001$
<b>VCAM-1 (нг/мл)</b>	543 (301; 630)	496 (393; 651)	934* (642; 1019) $p_1=0,03$	1059* (792; 1131) $p_2<0,001$	H=11,53 $p=0,009$
<b>MRP8/14 (нг/мл)</b>	186 (155; 267)	1330* (566; 1698)	1823* (1443; 1956)	1490* (1289; 1757)	H=31,40 $p<0,001$

*Примечание:* \* – статистически значимые различия при попарном сравнении с группой контроля с помощью критерия Манна-Уитни;  $p_1$  – статистическая значимость различий между первой и второй группой;  $p_2$  – статистическая значимость различий между первой и третьей группой;  $p_3$  – статистическая значимость различий между второй и третьей группой.

В группе пациентов с непролиферативной стадией ДР значения ICAM-1 и MRP8/14 были выше, чем в группе лиц с СД на 27,8% ( $p = 0,041$ ) и на 615,0% ( $p < 0,001$ ) соответственно. При препролиферативной стадии уровень молекул адгезии превышал значения группы с непролиферативной стадией: ICAM-1 – на 51,3% ( $p = 0,049$ ), VCAM-1 – на 88,3% ( $p = 0,03$ ). При пролиферативной стадии значения VCAM-1 и кальпротектина продолжали оставаться высокими, а уровень молекул ICAM-1 еще увеличился и уже превысил таковой у пациентов 5 группы на 103,3% ( $p = 0,040$ ).

VCAM-1 экспрессируется в основном эндотелиальными клетками [13] под влиянием провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, высокой концентрации глюкозы, агонистов TOLL-подобных рецепторов и окисленных липопротеинов низкой плотности [4]. Предполагается, что VCAM-1 индуцирует ангиогенез [6].

ICAM-1 представляет собой иммуноглобулин-(Ig)-подобный трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся на поверхности лейкоцитов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток [14]. Он влияет на адгезию циркулирующих иммунных клеток к эндотелию и способствует миграции иммунных клеток и периваскулярной инфильтрации, способствуя тем самым инициации и поддержанию воспалительного процесса. Показано, что повышенные уровни ICAM-1 и его лигандов наблюдались у пациентов с ДР [15].

Увеличение количества ICAM-1, VCAM-1, кальпротектина у пациентов с ДР при СД 2 типа, зарегистрированное в нашем исследовании, подтверждает наличие воспаления сосудистой стенки у обследуемых лиц и отражает патофизиологическую значимость изучаемых показателей в механизме развития сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

Можно предположить, что комплекс миелоидного белка MRP8/14 может являться маркером микрососудистых изменений в сетчатке на ранней стадии. При активации фагоцитов MRP8 и MRP14

образуют MRP8/14 комплекс, который транслоцируется в цитоскелет и плазматическую мембрану [16, 17]. Это раннее событие трансэндотелиальной миграции и представляет собой взаимодействие MRP-экспрессирующих нейтрофилов и моноцитов с эндотелием [16]. Существует гипотеза, что системное воспаление при СД приводит к увеличению трансэндотелиальной миграционной активности моноцитов и нейтрофилов и, следовательно, к микрососудистым изменениям в сетчатке [16].

Сетчатка обладает привилегированным иммунитетом, и обычно активация глиальных клеток сетчатки является первой реакцией на раздражители. Клетки микроглии являются основными реактивными иммунными клетками и важными хранителями гомеостаза сетчатки. Этот тип клеток контролирует среду сетчатки и эффективно реагирует на различные типы проблем, активируясь, меняя свою морфологию, иммунореактивность и миграцию на основе сложного микроглиально-нейронального контакта [2]. Вначале они пытаются сохранить целостность тканей, но в результате длительного стресса становятся чрезмерно активированными и экспрессируют несколько маркеров воспаления (хемокины, цитокины, цитотоксины). Гипергликемия, гипертония, окислительный стресс, апоптоз, AGE и повышенная выработка конечных продуктов липоксидации вместе ответственны за индукцию воспалительной передачи сигналов при ДР [2]. Воспаление – это неспецифический ответ иммунной системы на альтерирующие раздражители и один из важных факторов ДР. Иммунная активация ответственна за структурные и функциональные изменения при ДР, которая была идентифицирована как хроническое воспалительное заболевание сетчатки низкой степени тяжести [2]. Молекулы ICAM-1, VCAM-1 провоцируют адгезию лейкоцитов к эндотелию и лейкостаз, повреждение плотных контактов между эндотелиальными клетками и инфильтрацию нейросенсорной сетчатки лейкоцитами с последующим нарушением гематоретинального барьера. Возникающее повреждение эндотелия, усиление агрегации элементов крови, активация факторов коагуляции приводят к окклюзии капилляров и ретинальной ишемии, которая запускает повышенную экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), что в свою очередь способствует неоваскуляризации [6, 14, 18].

**Заключение.** Гипергликемия у лиц с предиабетом сопровождается ростом уровня сывороточного кальпротектина (MRP8/14) в крови. При СД 2 типа без осложнений и при ДР наблюдается увеличение концентрации MRP8/14 и ICAM-1. Количество данных молекул значительно повышается в крови у больных с непролиферативной стадией ДР относительно пациентов с СД без осложнений. Это свидетельствует об участии MRP8/14 и ICAM-1 в инициации диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. При препролиферативной стадии уровень молекул ICAM-1 и VCAM-1 увеличивается, при пролиферативной стадии значения VCAM-1 и кальпротектина остаются высокими, а величины ICAM-1 повышаются относительно предыдущих стадий.

Рост концентрации MRP8/14, вероятно, может быть предиктором развития ДР, что требует дальнейшего изучения. Молекулы клеточной адгезии, а также белок MRP8/14 [12] провоцируют воспаление в эндотелии и являются индикаторами микрососудистых осложнений у пациентов с СД2. Связь этих маркеров с развитием ДР может предоставить дополнительную информацию для разработки стратегий профилактики, лечения ДР и прогнозирования осложнений.

**Информация о финансировании.** Работа выполнена без финансовой поддержки.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Статья соответствует специальности** 3.3.3. - патологическая физиология

**Участие авторов.**

Саклакова О.А. – разработка концепции, сбор данных научной литературы, подбор пациентов, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Фефелова Е.В. – разработка концепции, сбор данных научной литературы, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Максименя М.В. – сбор данных научной литературы, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Караваяева Т.М. – сбор данных научной литературы, написание статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, техническое редактирование.

Терешков П.П. – сбор данных лабораторного исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Переломова А.А. – сбор данных научной литературы, подбор пациентов, утверждение окончательного текста статьи.

Коцюржинская Н.Н. – сбор данных научной литературы, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

### Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023. 26 (2). 104–123. DOI 10.14341/DM13035.
2. Kovács-Valasek A., Rák T., Pöstyéni E. et al. Three Major Causes of Metabolic Retinal Degenerations and Three Ways to Avoid Them. *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (10). 8728. DOI 10.3390/ijms24108728.
3. Balasundaram M.K., Sheth P.G., Singh A. Serum calprotectin: A marker for early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. *J Family Med Prim Care*. 2021. 10 (11). 4324–4325. DOI 10.4103/jfmpc.jfmpc\_891\_21.
4. Cook-Mills J.M., Marchese M.E., Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxid Redox Signal*. 2011. 15 (6). 1607–38. DOI: 10.1089/ars.2010.3522.
5. Каландия М.М., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Роль конечных продуктов гликирования в развитии и прогрессировании диабетической нейроостеоартропатии. *Проблемы Эндокринологии*. 2021. 67 (3). 4–9. DOI 10.14341/probl12778.
6. Kaur G., Sharma D., Bisen S. et al. Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization. *Commun. Biol*. 6, 516 (2023). DOI. 10.1038/s42003-023-04905-z.
7. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. 2. 169–176. DOI. 10.52485/19986173\_2020\_2\_169.
8. Abu El-Asrar A.M., Alam K., Siddiquei M.M. et al. Myeloid-Related Protein-14/MRP-14/S100A9/Calgranulin B is Associated with Inflammation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018. 26 (4). 615–624. DOI: 10.1080/09273948.2016.1245759.
9. Ometto F., Friso L., Astorri D. et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Experimental biology and medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 2017. 242(8). 859-873. DOI: 10.1177/1535370216681551.
10. Коpec-Medrek M., Widuchowska M., Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*. 2016. 54 (6). 306–309. DOI: 10.5114/reum.2016.64907.
11. Ma L., Sun P., Zhang J.C., Zhang Q., Yao S.L. Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells. *Int J Mol Med*. 2017. 40 (1). 31–38. DOI 10.3892/ijmm.2017.2987.
12. Khalfaoui T., Lizard G., Ouertani-Meddeb A. Adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Mol Histol*. 2008. 39 (2). 243–9. DOI 10.1007/s10735-007-9159-5.
13. Gao P., Liu Y., Wang X. et al. Adhesion molecule-targeted magnetic particle imaging nanoprobe for visualization of inflammation in acute lung injury. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023. DOI 10.1007/s00259-023-06550-4.
14. Cao X.X., Yang J.K., Wang L. Association between intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) polymorphisms and diabetic foot susceptibility: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99 (11). e18052. DOI 10.1097/MD.00000000000018052.
15. Yao Y., Du J., Li R. et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2019. 95 (1121):162–168. DOI 10.1136/postgradmedj-2018-136102.

16. Burkhardt K., Schwarz S., Pan C. et al. Myeloid-related protein 8/14 complex describes microcirculatory alterations in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2009. 8. 10. DOI 10.1186/1475-2840-8-10.
17. Gu W., Cui J., Shi M. et al. Serum myeloid-related protein 8/14 is a potential predictor of diabetic kidney disease. *Discov Med.* 2020. 30 (160). 97–105.
18. Siddiqui K., George T.P., Mujammami M. et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. 9. 14:1072288. DOI 10.3389/fendo.2023.1072288.

### References:

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023. 26 (2). 104–123. DOI 10.14341/DM13035. in Russian.
2. Kovács-Valasek A., Rák T., Pöstyéni E. et al. Three Major Causes of Metabolic Retinal Degenerations and Three Ways to Avoid Them. *Int J Mol Sci.* 2023. 24(10). 8728. DOI 10.3390/ijms24108728.
3. Balasundaram M.K., Sheth P.G., Singh A. Serum calprotectin: A marker for early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. *J Family Med Prim Care.* 2021. 10 (11). 4324–4325. DOI 10.4103/jfmpe.jfmpe\_891\_21.
4. Cook-Mills J.M., Marchese M.E., Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxid Redox Signal.* 2011. 15 (6). 1607–38. DOI: 10.1089/ars.2010.3522.
5. Kalandiya M.M., Tokmakova A.Yu., Galstyan G.R. The role of glycation end products in the development and progression of diabetic neuroarthropathy. *Problems of Endocrinology.* 2021. 67 (3). 4–9. DOI. 10.14341/probl12778. in Russian.
6. Kaur G., Sharma D., Bisen S. et al. Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization. *Commun. Biol.* 6, 516 (2023). DOI. 10.1038/s42003-023-04905-z.
7. Mudrov V.A. Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research using the SPSS softwarepackage. *The Transbaikalmmedicalbulletin.* 2020. 2. 169-176. DOI. 10.52485/19986173\_2020\_2\_169. in Russian.
8. Abu El-Asrar A.M., Alam K., Siddiquei M.M. et al. Myeloid-Related Protein-14/MRP-14/S100A9/Calgranulin B is Associated with Inflammation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018. 26 (4). 615–624. DOI: 10.1080/09273948.2016.1245759.
9. Ometto F., Friso L., Astorri D. et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Experimental biology and medicine Society for Experimental Biology and Medicine.* 2017. 242 (8). 859–873. DOI: 10.1177/1535370216681551.
10. Kopec-Medrek M., Widuchowska M., Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia.* 2016. 54 (6). 306–309. DOI: 10.5114/reum.2016.64907.
11. Ma L., Sun P., Zhang J.C., Zhang Q., Yao S.L. Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells. *Int J Mol Med.* 2017. 40 (1). 31–38. DOI 10.3892/ijmm.2017.2987.
12. Khalfaoui T., Lizard G., Ouertani-Meddeb A. Adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Mol Histol.* 2008. 39 (2). 243–9. DOI 10.1007/s10735-007-9159-5.
13. Gao P., Liu Y., Wang X. et al. Adhesion molecule-targeted magnetic particle imaging nanoprobe for visualization of inflammation in acute lung injury. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023. DOI 10.1007/s00259-023-06550-4.
14. Cao X.X., Yang J.K., Wang L. Association between intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) polymorphisms and diabetic foot susceptibility: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2020. 99 (11). e18052. DOI 10.1097/MD.00000000000018052.

15. Yao Y., Du J., Li R. et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2019. 95 (1121):162–168. DOI 10.1136/postgradmedj-2018-136102.
16. Burkhardt K., Schwarz S., Pan C. et al. Myeloid-related protein 8/14 complex describes microcirculatory alterations in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2009. 8. 10. DOI 10.1186/1475-2840-8-10.
17. Gu W., Cui J., Shi M. et al. Serum myeloid-related protein 8/14 is a potential predictor of diabetic kidney disease. *Discov Med.* 2020. 30 (160). 97–105.
18. Siddiqui K., George T.P., Mujammami M. et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. 9. 14:1072288. DOI 10.3389/fendo.2023.1072288.