

**CONTENT OF INTERLEUKINS 33 AND 10 IN THE AQUEOUS HUMOR OF THE ANTERIOR CHAMBER IN DIABETIC RETINOPATHY**<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)<sup>2</sup>Medical Center "Eye Health Centre" (Lviv, Ukraine)<sup>3</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

lapovets@ukr.net

Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and a leading cause of visual impairment in working-age adults. Chronic hyperglycaemia damages the retinal microvasculature, resulting in oedema, ischaemia and pathological neovascularisation. Cytokine markers and their ratios are increasingly recognised as tools for the early diagnosis and personalised treatment of DR. The aim of this study was to assess the role of interleukins IL-33 and IL-10 in the pathogenesis of DR in patients with T2DM, with the intention of improving prediction, enabling early diagnosis and optimising preventive and therapeutic strategies. Sixty patients aged 35–65 years with confirmed DR were included in the study and divided into decompensated and compensated diabetes groups. Aqueous humour samples were collected during scheduled surgeries and IL-33 and IL-10 concentrations were measured using ELISA. Statistical analysis was performed using standard methods, with  $p < 0.05$  being considered significant. While absolute IL-33 and IL-10 levels did not differ between the two groups, the IL-33 / IL-10 ratio was found to be 30% lower and the IL-10 / IL-33 ratio 60% higher in the decompensated group compared to the compensated group ( $p < 0.05$ ). These results suggest a shift towards relative IL-10 enhancement and pro-inflammatory activity, indicating changes in immune regulation and inflammatory processes within the anterior chamber of the eye despite no significant alterations in absolute cytokine levels. The study suggests that decompensated diabetes is associated with altered relative activity of pro-inflammatory and regulatory immune mechanisms, and that the IL-33 / IL-10 ratio may serve as a prognostic marker for DR progression, helping to guide personalised preventive and therapeutic strategies in T2DM.

**Key words:** diabetic retinopathy, IL-33, IL-10, diabetes mellitus, cytokines.

**Connection of the publication with planned research work.**

The article is a fragment of the planned research project of Danylo Halytsky Lviv National Medical University entitled "The Impact of Traumatic, Vascular, Infectious and Metabolic Factors on the Nervous System" (state registration number 0125U000894).

**Introduction.**

Diabetes mellitus (DM) is frequently accompanied by ocular complications, particularly the development of diabetic retinopathy (DR). Chronic hyperglycemia leads to structural and functional alterations of the retinal microvasculature, including edema, increased vascular permeability, vascular occlusion, and tissue ischemia. In response to ischemic injury, pathological neovascularization may occur. The cumulative effect of these processes results in progressive visual impairment and, in some cases, vision loss [1, 2].

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disorder characterized by insulin resistance and/or relative insulin deficiency, leading to elevated blood glucose levels. In the early stages, the disease may remain asymptomatic; however, persistent hyperglycemia over time contributes to the development of microvascular and macrovascular complications. These include cardiovascular disease, renal impairment, peripheral neuropathy, and ocular damage [3]. T2DM remains the most prevalent form of diabetes among adults. Although traditionally associated with individuals over 40 years of age, its incidence has increasingly been observed in younger populations in recent years.

Diabetic retinopathy is one of the most common microvascular complications of DM and a leading cause of

visual impairment and blindness among people of working age. Pathological changes include the formation of microaneurysms, retinal edema, intraocular hemorrhages, and pathological neovascularization, which may ultimately result in retinal detachment [2]. At the same time, timely diagnosis and effective glycemic control can significantly slow the progression of DR and reduce the risk of vision loss.

The key pathogenetic mechanisms involved in the development of diabetic retinopathy include [4]:

- Prolonged hyperglycemia leading to damage of retinal microvessels.
- Increased vascular permeability, resulting in retinal edema and exudation.
- Vascular occlusion and ischemia which impair the retinal blood supply.
- Neovascularization, i.e., the formation of new pathological vessels prone to bleeding.

Diabetic retinopathy is characterised by a slow but progressive course. Several years usually pass from the onset of diabetes to the appearance of early morphological retinal changes, such as microaneurysms. This is followed by possible progression to the proliferative form of the disease, which is associated with a high risk of vision loss [1]. Although elevated HbA1c levels are considered key risk factors for DR, they do not fully explain its complex pathogenesis. This highlights the need for further research into the molecular mechanisms underlying DR development and the identification of novel biomarkers for early diagnosis and personalised therapy. Previously obtained data have demonstrated that changes in the protein content of the aqueous humour in the anterior chamber (particularly increased levels

of microalbumin and total protein) positively correlate with HbA1c and may reflect early impairment of the blood-ocular barrier, even before there are any clinically evident manifestations of DR [5]. Furthermore, previous studies have shown that systemic inflammation indices (SIRI and SII) are accessible laboratory markers that correlate with DR progression and can be used for risk stratification at preclinical stages [6]. This supports the role of chronic systemic inflammation as an important component of DR pathogenesis. It was shown that immune predictors, including chemokines and their receptors, play a significant role in the development of diabetes mellitus and its microvascular complications, including retinopathy, through the activation of proinflammatory pathways and dysregulation of immune responses [7]. Therefore, further investigation of the immunological mechanisms underlying DR development represents a promising direction for identifying new prognostic markers and developing personalized preventive and therapeutic strategies [8].

**The aim of the study.**

To determine the role of interleukins IL-33 and IL-10 in the development of diabetic retinopathy, with the aim of improving diagnostic accuracy, preventing complications and slowing the progression of this diabetes-related condition.

**Object and research methods.**

The study included 60 patients treated at the Eye Health Centre. Patients were included if they had clinically confirmed diabetic retinopathy and were aged between 35 and 65 years (mean age 46.0±2.0 years), and if there was an equal distribution of males and females (male-to-female ratio of 1:1). The patients were divided into two groups: Group 1 (n=30) comprised patients with decompensated diabetes mellitus and Group 2 (n=30) comprised patients with compensated diabetes mellitus.

During planned surgical procedures, aqueous humour was collected as it freely drained from the anterior chamber of the eye. Levels of IL-33 and IL-10 in the samples were determined using the ELISA method (BioSource, USA).

This study was conducted in accordance with the requirements of Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) and the Declaration of Helsinki of the World Health Organization. All patients provided informed voluntary consent prior to any procedures.

Statistical analysis was performed using the STATISTICA 8.0 software package (StatSoft, USA) and mathematical statistics methods. Data are presented as mean values and standard deviation. Differences were considered statistically significant at p<0.05.

**Research results and their discussion.**

Type 2 diabetes mellitus is conventionally classified according to the degree of compensation and the progression of the disease. In compensated diabetes, blood glucose levels are kept within the normal range by diet, exercise, or medication. Subcompensated diabetes is characterised by slightly elevated glucose levels and mild manifestations of complications. In decompensated diabetes, persistent hyperglycaemia is difficult to control and associated with severe complications such as diabetic coma, renal damage, nervous system disorders and ocular pathology. Timely medical intervention is required to prevent irreversible consequences [9].

In a study examining 60 patients with diabetic retinopathy (DR), changes in IL-33 and IL-10 levels in the aqueous humour of the anterior chamber were investigated in relation to the degree of diabetes compensation. The results are presented in **table**.

The content of interleukins IL-33 and IL-10 in the anterior chamber fluid in both groups of patients did not differ statistically. To assess the potential pathogenetic role of these cytokines in the onset and progression of diabetic retinopathy, as indicated by the literature, the ratio of IL-33 to IL-10 was calculated.

This ratio reflects the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory components. In Group 1, this ratio was 30% lower than in Group 2 (p<0.05), indicating a shift in the cytokine balance towards relative IL-10 predominance. Consequently, the IL-10 / IL-33 ratio in Group 1 was 60% higher than in Group 2 (p<0.05).

**Table – Levels of IL-33 and IL-10 in the aqueous humour of the anterior chamber depending on diabetes compensation (n=60)**

Examined groups / Indicators	Group 1 (decompensated DM) n=30	Group 2 (compensated DM) n=30
IL-33 (pg/ml)	8.61±0.70	8.66±0.70
IL-10 (pg/ml)	19.91±0.90	19.75±0.80
IL-33 / IL 10	0.42±0.04	0.55±0.05*
IL-10 / IL 33	3.02±0.20	1.84±0.09*

**Notes:** \* – statistically significant difference compared with Group 1 (p<0.05).

Thus, while the absolute levels of IL-33 and IL-10 in the aqueous humour of the anterior chamber did not differ between groups, analysis of cytokine ratios suggests a shift in the cytokine balance towards relative enhancement of IL-10 and pro-inflammatory potential in the decompensated diabetes group. These findings suggest that, during diabetes decompensation, changes in the relative activity of immune regulatory and pro-inflammatory mechanisms occur, even in the absence of significant alterations in absolute cytokine concentrations. The obtained data emphasise that consideration of cytokine ratios, as well as absolute levels, is important for understanding the pathogenesis of anterior chamber changes in diabetic retinopathy.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease associated with ageing and systemic inflammation, which increases long-term mortality. Identifying prognostic biomarkers in patients with this condition could contribute to improved risk stratification and optimisation of personalised therapeutic strategies. The aim of this study was to establish a basis for evaluating the long-term prognostic value of circulating biomarkers associated with inflammation, metabolic stress and organ damage in individuals with T2DM.

Interleukin-33 (IL-33), a member of the IL-1 family, was initially described as a type 2 immune response inducer capable of activating T helper 2 (Th2) cells and mast cells. There is growing evidence that IL-33 also effectively stimulates group 2 innate lymphoid cells (ILC2s), regulatory T cells (Tregs), Th1 cells, CD8+ T cells and natural killer (NK) cells [10]. This pleiotropic activity reflects IL-33's role in maintaining tissue and met-

abolic homeostasis, immune responses to infections and inflammation, oncological processes, and diseases of the central nervous system. High IL-33 expression in stromal and barrier tissues identifies it as a key immunomodulatory molecule that coordinates type 1, type 2 and regulatory immune responses. IL-33 contributes to the formation of cytokine networks that control not only pathogen elimination, but also support tissue repair through ILC2 and Treg cells [11, 12]. Based on the above, modulation of IL-33 activity is a promising therapeutic strategy for maintaining immune homeostasis and protecting against infectious and inflammatory diseases.

Interleukin-10 (IL-10) was initially identified as a stimulator of mast cells. It acts as a potent costimulatory molecule, preparing mast cells to respond to IL-33; however, its effects are independent of endogenous IL-33 signalling [13]. This suggests that IL-10 may mediate mast cell degranulation independently of IL-33, while IL-33 modulates certain aspects of IL-10 activity. Studies also demonstrate IL-10's pleiotropic effects during allergic inflammation, which manifest as both anti-inflammatory and pro-inflammatory actions [13]. The pro-inflammatory effects of IL-10 on mast cells are independent of IL-33 signalling [14]. Not only does IL-10 promote IgE-dependent mast cell responses, it also strongly enhances IL-33-induced mast cell activity by increasing the sensitivity of the ST2 receptor. These observations suggest that the pro-inflammatory effects of IL-10 on mast cells are global and not limited to IgE-allergen cross-linking mechanisms [11, 13].

Recent data indicate that IL-10 is required for the development of allergen-specific Th2 cells and the stimulation of T-cell effector functions [15, 16]. Furthermore,

IL-10 produced by B cells contributes to allergic sensitization in asthma models, enhancing cytokine secretion, cell degranulation and proliferation [17]. Taken together, these findings suggest that endogenous IL-33 signalling in mast cells is not essential for the pro-inflammatory effects of IL-10 on mast cell activation and function.

#### Conclusions.

1. There was no difference in the absolute levels of IL-33 and IL-10 in the aqueous humour of the anterior chamber between patients with decompensated and compensated diabetes mellitus.

2. The IL-33 / IL-10 ratio was 30% lower in the decompensated diabetes group than in the compensated diabetes group ( $p < 0.05$ ), indicating a shift in the balance of cytokines towards the relative predominance of IL-10. Consequently, the IL-10 / IL-33 ratio in the decompensated diabetes group was 60% higher than in the compensated diabetes group ( $p < 0.05$ ).

3. Changes in the IL-33 and IL-10 ratios suggest that, during decompensation of diabetes, the relative activity of pro-inflammatory and regulatory immune mechanisms in the anterior chamber of the eye is modified, even in the absence of significant changes in absolute cytokine concentrations.

#### Prospects for further research.

Future studies should focus on increasing the sample size of the patients and analysing how changes in IL-33 and IL-10 depend on the stage of diabetic retinopathy and the degree of diabetes compensation. A promising direction would be to comprehensively assess the IL-33 / IL-10 ratio in combination with other cytokines, in order to evaluate their prognostic significance and potential use as biomarkers of disease progression.

DOI 10.29254/2077-4214-2026-1-180-336-342

УДК 617.735:616.379-008.64

<sup>1,2</sup>Сарахман Д. М., <sup>1</sup>Лаповець Л. Є., <sup>1</sup>Ткачук С. О., <sup>1</sup>Акімова В. М.,

<sup>3</sup>Воронцова Л. Л., <sup>1</sup>Рафалюк С. Я., <sup>1</sup>Козопас Н. М.

### ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 33 ТА 10 ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ У ВОЛОЗІ ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА

<sup>1</sup>ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (м. Львів, Україна)

<sup>2</sup>МЦ ТзОВ «Центр здоров'я очей» (м. Львів, Україна)

<sup>3</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (м. Запоріжжя, Україна)

[lapovets@ukr.net](mailto:lapovets@ukr.net)

*Діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найпоширеніших мікросудинних ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД2) і провідною причиною зниження зору серед осіб працездатного віку. Тривала гіперглікемія ушкоджує мікросудини сітківки, спричиняє набряк, ішемію та патологічну неоваскуляризацію. Цитокінові маркери та їх співвідношення можна розглядати як потенційні інструменти ранньої діагностики та персоналізованої терапії пацієнтів з ДР. Метою дослідження було оцінити роль інтерлейкінів IL-33 та IL-10 у патогенезі ДР у пацієнтів із ЦД2 для підвищення точності прогнозування, ранньої діагностики та оптимізації профілактичних і терапевтичних підходів. У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів віком 35-65 років із підтвердженою ДР, які були поділені на групи з декомпенсованим та компенсованим ЦД. Збір вологої передньої камери ока здійснювали під час планових хірургічних втручань, а концентрації IL-33 та IL-10 визначали імуноферментним методом. Абсолютні рівні цитокінів між групами не відрізнялися, проте співвідношення IL-33 / IL-10 у декомпенсованих пацієнтів було на 30% нижчим, а IL-10 / IL-33 – на 60% вищим порівняно з компенсованою групою ( $p < 0,05$ ). Це може свідчити про зміщення цитокінового балансу на користь IL-10 та прозапальної активності, що відображає зміни імунорегуляторних процесів у передній камері ока навіть без значних змін абсолютних концентрацій. Співвідношення IL-33 / IL-10 може слугувати потенційним прогностичним маркером для стратифікації ризику прогресування ДР і розробки персоналізованих профілактичних та лікувальних стратегій.*

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, IL-33, IL-10, цукровий діабет, цитокіни.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Робота є фрагментом НДР ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» «Вплив травматичних, судинних, інфекційних, метаболічних чинників на нервову систему» (номер державної реєстрації 0125U000894).

**Вступ.**

Цукровий діабет часто супроводжується ураженням органів зору, зокрема розвитком діабетичної ретинопатії (ДР). Хронічна гіперглікемія призводить до структурно-функціональних змін кровоносних судин сітківки, включаючи набряк та підвищення проникності судин, їх оклюзію та ішемію тканин. У відповідь на ішемічні зміни може спостерігатися патологічна неоваскуляризація. Сукупність таких процесів призводить до поступового погіршення зору, а також до його значної втрати [1, 2].

Цукровий діабет 2 типу є хронічним метаболічним захворюванням, що характеризується інсулінорезистентністю та/або відносною інсуліновою недостатністю, внаслідок чого підвищується рівень глюкози в крові. На ранніх стадіях захворювання може перебігати безсимптомно, однак з часом гіперглікемія спричиняє розвиток мікро- та макросудинних ускладнень, зокрема з боку серцево-судинної системи, ураження нирок, периферичної нервової системи та органів зору [3]. Цей тип діабету є найпоширенішою формою серед дорослого населення і традиційно асоціюється з віком понад 40 років, проте останніми роками його частота зростає і серед молодших вікових груп.

Діабетична ретинопатія є одним із найпоширеніших мікросудинних ускладнень цукрового діабету та провідною причиною зниження зору і сліпоти серед осіб працездатного віку. Патологічні зміни включають формування мікроаневризми, набряк сітківки, внутрішньоочні крововиливи та патологічну неоваскуляризацію, що може призводити до відшарування сітківки [2]. Водночас своєчасна діагностика та ефективний контроль глікемії здатні уповільнити прогресування ДР та зменшити ризик втрати зору.

Основні патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії включають [4]:

- Тривалу гіперглікемію, яка призводить до ушкодження мікросудин сітківки.
- Підвищення судинної проникності, що спричиняє набряк сітківки та ексудацію.
- Судинну оклюзію та ішемію, які порушують кровопостачання сітківки.
- Неоваскуляризацію, тобто утворення нових патологічних судин, схильних до кровоточивості.

Діабетична ретинопатія характеризується повільним, але прогресуючим перебігом. Від початку діабету до появи ранніх морфологічних змін сітківки, таких як мікроаневризми, зазвичай минають роки, після чого можливий перехід до проліферативної форми захворювання з високим ризиком втрати зору [1]. Незважаючи на те, що підвищений рівень HbA1c є одним із ключових факторів ризику розвитку діабетичної ретинопатії, він не повністю пояснює складний патогенез цього ускладнення. Це підкреслює необхідність подальшого вивчення молекулярних механізмів розвитку ДР та ідентифікації нових біомаркерів для ранньої діагностики та персоналізованої терапії. Попри те, що підвищений рівень HbA1c

є одним із ключових факторів, який асоціюється із розвитком ДР, він не повністю пояснює складний патогенез цього ускладнення. Отримані нами раніше дані продемонстрували, що зміни білкового спектра водянистої вологи передньої камери ока, зокрема підвищення рівня мікроальбуміну та загального білка, позитивно корелюють із рівнем HbA1c і можуть відображати раннє порушення гематоофтальмічного бар'єра ще до клінічно виражених проявів ДР [5]. Крім того, у попередніх дослідженнях встановлено, що індекси системного запалення (SIRI, SII) є доступними лабораторними маркерами, які корелюють із прогресуванням ДР та можуть використовуватися для стратифікації ризику на доклінічних етапах [6]. Це підтверджує роль хронічного системного запалення як важливої ланки патогенезу ДР. Дані літератури свідчать, що імунні предиктори, зокрема хемокіни та їх рецептори, відіграють вагомую роль у розвитку цукрового діабету та його мікросудинних ускладнень, включаючи ретинопатію, через активацію прозапальних механізмів і дисрегуляцію імунної відповіді [7]. Таким чином, подальше вивчення імунологічних механізмів розвитку ДР є перспективним напрямком для пошуку нових прогностичних маркерів та розробки персоналізованих підходів до профілактики й лікування [8].

**Мета дослідження.**

Визначення ролі інтерлейкінів IL-33 та IL-10 у розвитку діабетичної ретинопатії з метою підвищення точності діагностики, запобігання ускладнень та профілактики прогресування цього ускладнення цукрового діабету.

**Об'єкт і методи дослідження.**

Для обстеження відібрано 60 пацієнтів, які проходили лікування в Медичному центрі ТзОВ «Центр здоров'я очей». Критеріями включення були клінічно підтверджена діабетична ретинопатія та вік 35-65 років (середній вік  $46,0 \pm 2,0$  року), співвідношення чоловіків і жінок становило 1:1. Пацієнти були розподілені на дві групи: група 1 (n=30) – пацієнти з декомпенсованим цукровим діабетом; група 2 (n=30) – пацієнти з компенсованим цукровим діабетом. Під час планових хірургічних втручань здійснювався забір вологи передньої камери ока, яка вільно витікала. Рівні IL-33 та IL-10 у зразках визначали методом ELISA (BioSource, США).

Під час проведення даного дослідження було дотримано вимог Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) та Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. До початку будь-яких процедур усі пацієнти надали інформовану добровільну згоду на участь.

Статистичну обробку результатів виконано з використанням методів математичної статистики за допомогою програми STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA). Дані подано як середнє значення та стандартне відхилення. Вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Цукровий діабет 2 типу умовно класифікують за ступенем компенсації та перебігом: при компенсованому діабеті рівень глюкози підтримується в межах норми завдяки дієті, фізичній активності або медикаментозній терапії; субкомпенсований діабет характеризується незначним перевищенням глюкози та легкими проявами ускладнень; декомпенсований діабет відзначається стійкою гіперглікемією, яка важко

піддається контролю, і супроводжується розвитком тяжких ускладнень (діабетична кома, ураження нирок, нервової системи, органів зору) і вимагає своєчасного медичного втручання для запобігання незворотним наслідкам [9].

При обстеженні 60 пацієнтів із діабетичною ретинопатією (ДР) були визначені зміни показників IL-33 та IL-10 у волозі передньої камери ока залежно від рівня компенсації цукрового діабету. Результати наведені в таблиці.

**Таблиця – Вміст IL-33 та IL-10 у волозі передньої камери ока залежно від компенсації цукрового діабету (n=60)**

Групи обстежених / Показники	Група 1 (декомпенсований ЦД) n=30	Група 2 (компенсований ЦД) n=30
IL-33 (pg/ml)	8,61±0,70	8,66±0,70
IL-10 (pg/ml)	19,91±0,90	19,75±0,80
IL-33 / IL 10	0,42±0,04	0,55±0,05*
IL-10 / IL 33	3,02±0,20	1,84±0,09*

**Примітки:** \* – вірогідність відмінності у порівнянні з групою 1 (p<0,05).

Вміст інтерлейкінів IL-33 та IL-10 у волозі передньої камери ока в обох групах обстежуваних статистично не відрізнявся. Для оцінки потенційної патогенетичної ролі цих цитокінів у виникненні та прогресуванні діабетичної ретинопатії, на що вказують дані літератури, розраховували співвідношення IL-33 та IL-10.

Співвідношення IL-33 / IL-10 відображає відносний баланс прозапального і протизапального компонентів. У групі 1 воно було на 30 % нижчим, ніж у групі 2 (p<0,05), що свідчить про зміщення цитокінового балансу у бік відносного посилення IL-10. Відповідно, співвідношення IL-10 / IL-33 у групі 1 перевищувало показник групи 2 на 60% (p<0,05).

Таким чином, хоча абсолютні рівні IL-33 та IL-10 у волозі передньої камери ока не відрізнялися між групами, аналіз співвідношень цих цитокінів вказує на зміщення балансу у групі з декомпенсованим ЦД у бік відносного посилення IL-10 та прозапального потенціалу. Це свідчить про те, що при декомпенсації ЦД відносна активність імунних регуляторних та прозапальних механізмів змінюється, навіть за відсутності значущих змін абсолютних концентрацій цитокінів. Отримані дані підкреслюють, що для розуміння патогенетичних процесів у передній камері ока при діабетичній ретинопатії важливо врахувати не лише абсолютні рівні цитокінів.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є хронічним метаболічним захворюванням, що асоціюється зі старінням, системним запаленням та підвищеною довгостроковою смертністю. Визначення прогностичних біомаркерів у таких пацієнтів може сприяти поліпшенню стратифікації ризику та оптимізації персоналізованих терапевтичних стратегій. Це дослідження мало на меті закласти основу для оцінки довгострокової прогностичної цінності циркулюючих біомаркерів, асоційованих із запаленням, метаболічним стресом та пошкодженням органів у осіб із ЦД2.

Інтерлейкін-33 (IL-33), член родини IL-1, спочатку був описаний як індуктор імунних реакцій типу 2, здатний активувати Т-хелпери 2 (Th2) та мастоцити.

Накопичуються численні дані, що IL-33 також ефективно стимулює вроджені лімфоїдні клітини групи 2 (ILC2), регуляторні Т-клітини (Treg), Th1-клітини, CD8+ Т-клітини та природні кілери (NK) [10]. Така плейотропна активність відображає його роль у підтримці тканинного та метаболічного гомеостазу, імунній відповіді на інфекції, запаленні, онкологічних процесах та захворюваннях центральної нервової системи. Висока експресія IL-33 у стромальних та бар'єрних тканинах визначає його як ключовий імунний модулятор, що координує тип 1, тип 2 та регуляторні імунні реакції. IL-33 сприяє формуванню цитокінових мереж, які не лише контролюють елімінацію патогенів, але й забезпечують відновлення тканин через ILC2 та Treg-клітини [11, 12]. З вище описаного випливає, що модулювання активності IL-33 є перспективною терапевтичною стратегією для підтримки імунного гомеостазу та захисту від інфекційно-запальних захворювань.

Інтерлейкін-10 (IL-10) спочатку ідентифікували як стимулятор мастоцитів. Він виступає потужним костимулятором, який готує мастоцити до відповіді на IL-33, хоча його ефекти не залежать від ендогенної сигналізації IL-33 [13]. Це свідчить, що IL-10 може опосередковувати дегрануляцію мастоцитів незалежно від IL-33, тоді як ендогенний IL-33 модулює окремі його ефекти. Дослідження також демонструють плейотропну дію IL-10 під час алергічного запалення, прояви якої включають як протизапальні, так і прозапальні ефекти [13]. Прозапальні ефекти IL-10 на мастоцити були незалежними від сигналізації IL-33 [14]. IL-10 не лише сприяє IgE-залежним відповідям мастоцитів, а й потужно стимулює IL-33-індуковану активність мастоцитів шляхом підвищення чутливості рецептора ST2. Ці спостереження свідчать, що прозапальні ефекти IL-10 на мастоцити мають глобальний характер і не обмежуються перехресним зв'язуванням IgE-алергену [11, 13].

Нещодавні дані свідчать, що IL-10 необхідний для розвитку алерген-специфічних Th2-клітин і стимуляції ефекторної функції Т-клітин [15, 16]. Крім того, IL-10, синтезований В-клітинами, сприяв алергічній сенсibiлізації в моделях астми та посилював секрецію цитокінів, дегрануляцію і проліферацію клітин [17]. Сукупність цих даних свідчить, що ендогенна сигналізація IL-33 у мастоцитах не є необхідною для прозапального впливу IL-10 на їхню активацію та функцію.

#### **Висновки.**

1. Абсолютні рівні IL-33 та IL-10 у волозі передньої камери ока у пацієнтів із діабетичною ретинопатією не відрізнялися між групами з декомпенсованим та компенсованим цукровим діабетом.

2. Співвідношення IL-33 / IL-10 у групі з декомпенсованим ЦД було на 30% нижчим, ніж у групі з компенсованим ЦД (p<0,05), що свідчить про зміщення цитокінового балансу у бік відносного посилення IL-10. Відповідно, співвідношення IL-10 / IL-33 у групі з декомпенсованим ЦД перевищувало показник групи з компенсованим ЦД на 60% (p<0,05).

3. Зміни співвідношень IL-33 та IL-10 свідчать, що при декомпенсації ЦД відносна активність прозапальних і регуляторних імунних механізмів у передній камері ока модифікується, навіть за відсутності значущих змін абсолютних концентрацій цитокінів.

**Перспективи подальших досліджень.**

Подальші дослідження доцільно спрямувати на розширення вибірки пацієнтів та аналіз змін IL-33 і IL-10 залежно від стадії діабетичної ретинопатії та показників компенсації цукрового діабету. Перспек-

тивним є комплексне вивчення співвідношення IL-33 / IL-10 у поєднанні з іншими цитокінами для оцінки їх прогностичної значущості та можливості використання як потенційних біомаркерів прогресування захворювання.

**References / Література**

- Morya AK, Ramesh PV, Nishant P, Kaur K, Gurnani B, Heda A, et al. Diabetic retinopathy: a review on its pathophysiology and novel treatment modalities. *World J Methodol.* 2024;14(4):95881. DOI: [10.5662/wjm.v14.i4.95881](https://doi.org/10.5662/wjm.v14.i4.95881).
- Kropp M, Golubnitschaja O, Mazurakova A, Koklesova L, Sargheini N, Vo TKS, et al. Diabetic retinopathy as the leading cause of blindness and early predictor of cascading complications-risks and mitigation. *EPMA J.* 2023;14(1):21-42. DOI: [10.1007/s13167-023-00314-8](https://doi.org/10.1007/s13167-023-00314-8).
- Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>.
- Dai X, Hui X, Xi M. Critical factors driving diabetic retinopathy pathogenesis and a promising interventional strategy. *Biomed Pharmacother.* 2025;189:118106. DOI: [10.1016/j.biopha.2025.118106](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118106).
- Sarakhman DM, Horecha MY, Tkachuk SO. Impact of glycemic profile on the protein composition of aqueous humor in the anterior chamber of the eye. *Ukrainian J Lab Med.* 2025;3(3):11-15. DOI: [10.62151/2786-9288.3.3.2025.02](https://doi.org/10.62151/2786-9288.3.3.2025.02).
- Horecha MY, Sarakhman D. Systemic inflammation indexes: accessible laboratory markers for diabetic retinopathy progression. *Ukrainian J Lab Med.* 2024;2(4):32-6.
- Gorecha MY, Sarakhman DM, Lapovets LE. Prognostic value of immune predictors of diabetic retinopathy against the background of the metabolic syndrome. *Ukrainian J Lab Med.* 2024;2(2):55-6.
- Horecha M, Sarakhman D, Lapovets L, Akimova V, Kozopas N, Lebed H, et al. Peculiarities of the immune status of patients with diabetic retinopathy in the framework of metabolic syndrome. *RJDNDM.* 2025;32(1):49-4.
- Farmaki P, Damaskos C, Gampis N, Gampis A, Savvanis S, Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(4):249-251. DOI: [10.2174/1573403X1604201229115531](https://doi.org/10.2174/1573403X1604201229115531).
- Zhou Z, Yan F, Liu O. Interleukin (IL)-33: an orchestrator of immunity from host defence to tissue homeostasis. *Clin Transl Immunol.* 2020;9(6):e1146. DOI: [10.1002/cti2.1146](https://doi.org/10.1002/cti2.1146).
- Asif R, Khalid A, Mercantepe T, Klisic A, Rafaqat S, Rafaqat S, et al. Role of interleukins in type 1 and type 2 diabetes. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(15):1906. DOI: [10.3390/diagnostics15151906](https://doi.org/10.3390/diagnostics15151906).
- Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): a critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine.* 2022;156:155891. DOI: [10.1016/j.cyto.2022.155891](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155891).
- Ranjitkar S, Krajewski D, Garcia C, Tedeschi C, Polukort SH, Rovatti J, et al. IL-10 differentially promotes mast cell responsiveness to IL-33, resulting in enhancement of type 2 inflammation and suppression of neutrophilia. *J Immunol.* 2024;212(9):1407-1419. DOI: [10.4049/jimmunol.2300884](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300884).
- Krajewski D, Ranjitkar S, Jordan N, Schneider SS, Mathias CB. IL-33 signaling is dispensable for the IL-10-induced enhancement of mast cell responses during food allergy. *Front Immunol.* 2025;16:1526498. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1526498](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1526498).
- Coomes SM, Kannan Y, Pelly VS, Entwistle LJ, Guidi R, Perez-Lloret J, et al. CD4+ Th2 cells are directly regulated by IL-10 during allergic airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 2017;10(1):150-161. DOI: [10.1038/mi.2016.47](https://doi.org/10.1038/mi.2016.47).
- Liu S, Li J, Zhang Y, Wang C, Zhang L. IL-10: the master immunomodulatory cytokine in allergen immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2025;21(1):17-28. DOI: [10.1080/1744666X.2024.2406894](https://doi.org/10.1080/1744666X.2024.2406894).
- Qian G, Jiang W, Sun D, Sun Z, Chen A, Fang H, et al. B-cell-derived IL-10 promotes allergic sensitization in asthma regulated by Bcl-3. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(11):1313-1327. DOI: [10.1038/s41423-023-01079-w](https://doi.org/10.1038/s41423-023-01079-w).

**ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 33 ТА 10 ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ У ВОЛОЗІ ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА**

**Сарахман Д. М., Лаповець Л. Є., Ткачук С. О., Акімова В. М.,  
Воронцова Л. Л., Рафалюк С. Я., Козопас Н. М.**

**Резюме.** Діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найпоширеніших мікросудинних ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД2) і водночас однією з провідних причин зниження зору та сліпоти серед осіб працездатного віку. Патогенетичні механізми ДР включають тривалу гіперглікемію, що ушкоджує мікросудини сітківки, підвищення судинної проникності з розвитком набряку та ексудації, судинну оклюзію та ішемію, а також патологічну неоваскуляризацію. Сучасні дослідження підкреслюють важливість оцінки цитокинових маркерів та їх співвідношень, які можуть слугувати інструментом для ранньої діагностики та персоналізованої терапії пацієнтів із ДР.

Мета – визначити роль інтерлейкінів IL-33 та IL-10 у патогенезі ДР у пацієнтів із ЦД2 з метою підвищення точності прогнозування розвитку ускладнень, ранньої діагностики та оптимізації профілактичних і терапевтичних підходів.

Дослідження проведено на 60 пацієнтах віком 35-65 років із клінічно підтвердженою ДР. Когорта була поділена на дві групи: декомпенсований ЦД (n=30) та компенсований ЦД (n=30). Збір вологи передньої камери ока здійснювався під час планових хірургічних втручань. Концентрації IL-33 та IL-10 визначали методом ELISA. Статистичну обробку результатів виконували стандартними методами математичної статистики, при цьому  $p < 0,05$  вважалося значущим.

Абсолютні рівні IL-33 та IL-10 у волозі передньої камери ока не відрізнялися між групами. Водночас співвідношення IL-33 / IL-10 у групі з декомпенсованим ЦД було на 30% нижчим, а IL-10/IL-33 – на 60% вищим порівняно з компенсованою групою ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про зміщення цитокинового балансу у бік відносного посилення IL-10 та прозапальної активності, що відображає модифікацію імунних регуляторних і запальних процесів у передній камері ока при декомпенсованому ЦД, навіть за відсутності значних змін абсолютних концентрацій цитокинів.

Дослідження демонструє, що при декомпенсації ЦД відбувається зміна відносної активності прозапальних та регуляторних імунних механізмів у передній камері ока. Співвідношення IL-33 та IL-10 може слугувати потенційним прогностичним маркером для стратифікації ризику прогресування ДР та розробки персоналізованих підходів до профілактики і лікування ускладнень ЦД2.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, IL-33, IL-10, цукровий діабет, цитокіни

## CONTENT OF INTERLEUKINS 33 AND 10 IN THE AQUEOUS HUMOR OF THE ANTERIOR CHAMBER IN DIABETIC RETINOPATHY

Sarakhman D. M., Lapovets L. Ye., Tkachuk S. O., Akimova V. M., Vorontsova L. L., Rafaliuk S. Ya., Kozopas N. M.

**Abstract.** Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common microvascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and is among the leading causes of visual impairment and blindness in the working-age population. The pathogenesis of DR involves chronic hyperglycemia, which damages retinal microvasculature, increases vascular permeability with subsequent edema and exudation, vascular occlusion and ischemia, as well as pathological neovascularization. Current studies emphasize the importance of evaluating cytokine markers and their ratios, which may serve as tools for early diagnosis and personalized therapy in patients with DR.

The aim is to determine the role of interleukins IL-33 and IL-10 in the pathogenesis of DR in patients with T2DM in order to improve the accuracy of predicting complication development, enable early diagnosis, and optimize preventive and therapeutic strategies.

The study included 60 patients aged 35-65 years with clinically confirmed DR. The cohort was divided into two groups: decompensated diabetes (n=30) and compensated diabetes (n=30). Aqueous humor samples were collected during scheduled surgical interventions. IL-33 and IL-10 concentrations were determined by ELISA. Statistical analysis was performed using standard methods of mathematical statistics, with  $p < 0.05$  considered significant.

Absolute levels of IL-33 and IL-10 in the aqueous humor did not differ between groups. However, the IL-33 / IL-10 ratio in the decompensated diabetes group was 30% lower, and the IL-10/IL-33 ratio was 60% higher compared to the compensated group ( $p < 0.05$ ). These findings indicate a shift in cytokine balance toward relative enhancement of IL-10 and pro-inflammatory activity, reflecting modifications of immune regulatory and inflammatory processes in the anterior chamber of the eye in decompensated diabetes, even in the absence of significant changes in absolute cytokine concentrations.

The study demonstrates that decompensated diabetes is associated with alterations in the relative activity of pro-inflammatory and regulatory immune mechanisms in the anterior chamber of the eye. The IL-33 / IL-10 ratio may serve as a potential prognostic marker for stratifying the risk of DR progression and developing personalized approaches to the prevention and management of T2DM complications.

**Key words:** diabetic retinopathy, IL-33, IL-10, diabetes mellitus, cytokines.

**ORCID and contribution / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:**Sarakhman D. M.: <https://orcid.org/0009-0005-4340-2362><sup>ABCD</sup>Lapovets L. Ye.: <https://orcid.org/0000-0001-7933-3948><sup>ADEF</sup>Tkachuk S. O.: <https://orcid.org/0000-0002-6301-9580><sup>BC</sup>Akimova V. M.: <https://orcid.org/0000-0003-2334-1273><sup>AF</sup>Vorontsova L. L.: <https://orcid.org/0000-0003-4115-2951><sup>AEF</sup>Rafaliuk S. Ya.: <https://orcid.org/0009-0007-0822-3638><sup>ABCDF</sup>Kozopas N. M.: <https://orcid.org/0000-0003-4030-1740><sup>ADEF</sup>**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Corresponding author / Адреса для кореспонденції**

Lapovets Liubov Yevhenivna / Лаповець Любов Євгенівна

Danylo Halytsky Lviv National Medical University / ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Ukraine, 79010, Lviv, 69 Pekarska str. / Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

Tel.: +380936508311 / Тел.: +380936508311

E-mail: [lapovets@ukr.net](mailto:lapovets@ukr.net)

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

This article is distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution (CC-BY) License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited © All authors, 2026 / Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Received 01.11.2025 / Стаття надійшла 01.11.2025 року  
Accepted 03.03.2026 / Стаття прийнята до друку 03.03.2026 року  
Published 27.03.2026 / Опубліковано 27.03.2026 року