

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

L-ТИРОКСИН Левотироксину натрію 50/75/100/125/150 мкг БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмаллінколат (тип А), гідроксид довголанцинової парцеляни.
Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Неповнений гіпертиреоз будь-якого походження. Неповнена недостатність кори надниркових залоз. Неповнена гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

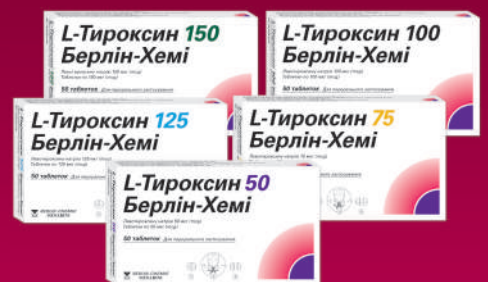
Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не змінює, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при загоді швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливі виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. З окремих повідомлень про розвиток анафілактичного шоку та ін. У зв'язку з застосуванням препарату треба вважати. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво - БЕРЛІН-ХЕМІ А. МЕНАРІН УКРАЇНА ТОВ

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ;
доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресія та заміна термін раку щитовидної залози, пов'язаним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Обов'язково уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020, № 2313; L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/03; L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/04; L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020, № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкерб Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
5. Patel H, Salsop A, Danaseau R, Salk A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int. J. Pharm. 2003 Oct 2;284(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00837-9. PMID: 12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



Том 19,
№ 6,
2023

Zaslavsky[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

BERLIN-CHEMIE
MENARIN

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 19, № 6, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif.ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 6, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Курпіненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 26.10.2023 р., протокол № 3

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 19313-9113ПР. Видано Державною реєстрацій-
ною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,14
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-ієґ-134.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)
www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юріївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

- | | |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Большова О.В. (Київ, Україна) | Сергієнко О.О. (Львів, Україна) |
| Бондаренко В.О. (Харків, Україна) | Сіренко Ю.М. (Київ, Україна) |
| Вернигородський В.С. (Вінниця, Україна) | Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна) |
| Власенко М.В. (Вінниця, Україна) | Соколова Л.К. (Київ, Україна) |
| Генделека Г.Ф. (Одеса, Україна) | Товкай О.А. (Київ, Україна) |
| Гончарова О.А. (Харків, Україна) | Тронько М.Д. (Київ, Україна) |
| Дідушко О.М. (Івано-Франківськ, Україна) | Урбанович А.М. (Львів, Україна) |
| Караченцев Ю.І. (Харків, Україна) | Хижняк О.О. (Харків, Україна) |
| Кирилюк М.Л. (Київ, Україна) | Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва) |
| Кобиляк Н.М. (Київ, Україна) | Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран) |
| Козаков О.В. (Харків, Україна) | Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща) |
| Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна) | Prof. Holick M. (Бостон, США) |
| Кравченко В.І. (Київ, Україна) | Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія) |
| Кравчун Н.О. (Харків, Україна) | Prof. Mota M. (Крайова, Румунія) |
| Луцицький Є.В. (Київ, Україна) | Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція) |
| Маньковський Б.М. (Київ, Україна) | As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва) |
| Місюра К.В. (Харків, Україна) | Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина) |
| Мітченко О.І. (Київ, Україна) | Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США) |
| Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна) | Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія) |
| Перцева Н.О. (Дніпро, Україна) | Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія) |
| Резніков О.Г. (Київ, Україна) | |

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2023
© Заславський О.Ю., 2023



**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 19, № 6, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

Bukovinian State Medical University,

Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (26.10.2023, Protocol № 3)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 19313-9113HP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06.09.2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,14
Circulation 3000. Order 2023-iej-134.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Tel.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)*
www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko V.O.
(Kharkiv, Ukraine)

Vernyhorodskiy V.S.
(Vinnytsia, Ukraine)

Vlasenko M.V.
(Vinnytsia, Ukraine)

Gendeleka H.F. (Odesa, Ukraine)

Goncharova O.A.
(Kharkiv, Ukraine)

Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Karachentsev Yu.I.
(Kharkiv, Ukraine)

Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)

Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)

Kozakov O.V. (Kharkiv, Ukraine)

Komisarenko Yu.I.
(Kyiv, Ukraine)

Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kravchun N.O.
(Kharkiv, Ukraine)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv, Ukraine)

Mankovsky B.M.
(Kyiv, Ukraine)

Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)

Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)

Pasiechko N.V.
(Ternopil, Ukraine)

Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)

Reznikov O.H. (Kyiv, Ukraine)

Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine)

Sirenko Yu.M. (Kyiv, Ukraine)

Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)

Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine)

Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)

Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)

Khyzhniak O.O.
(Kharkiv, Ukraine)

Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania)

Dr. Atashi H. (Tehran, Iran)

Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M. (Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.
(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece)

As. Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.
(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.
(Minneapolis, USA)

Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland)

Prof. P. Zimmet
(Melbourne, Australia)

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2023
© Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Черняєва А.О.</i> Інсулінорезистентність та гіперурикемія у хворих на цукровий діабет 1-го типу: клініко- біохімічні кореляти 6	<i>A.O. Cherniaieva</i> Insulin resistance and hyperuricemia in patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and biochemical correlates 6
<i>Мартиненко Р.В., Шепітько В.І., Стецук Є.В., Борута Н.В., Рудь М.В., Вільхова О.В., Москаленко Р.А., Мартиненко В.Б.</i> Експресія клітин Ki67 та CD68+ моноцитарного паростка червоного кісткового мозку при введенні триптореліну в системі регуляції «гіпоталамус — гіпофіз — яєчко»: експериментальне дослідження 13	<i>R.V. Martynenko, V.I. Shepitko, Ye.V. Stetsuk, N.V. Boruta, M.V. Rud, O.V. Vilkhova, R.A. Moskalenko, V.B. Martynenko</i> Expression of Ki67 and CD68+ cells of red bone marrow monocyte sprout under triptorelin administration in the hypothalamic-pituitary-testis regulatory system: the experimental study 13
<i>Комариця О.Й., Радченко О.М., Москва Х.А., Боровець М.О.</i> Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки 20	<i>O.Y. Komarytsia, O.M. Radchenko, K.A. Moskva, M.O. Borovets</i> Changes in gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease 20
<i>Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю.</i> Взаємозв'язки між показниками глікованого гемоглобіну та діабетичним дистресом у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів 25	<i>V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko</i> The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus 25
<i>Хоперія В., Мостюк О., Дінець А., Шептуха С., Губар О., Горобейко М.</i> Нове уявлення про гістопатологічні особливості Warthin-подібної папілярної карциноми щитоподібної залози 29	<i>V. Hoperia, O. Mostiuk, A. Dinets, S. Sheptukha, O. Hubar, M. Gorobeiko</i> New insights into histopathological features of Warthin-like papillary thyroid carcinoma 29
<i>Кирилюк М.Л., Сук С.А.</i> Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані) 34	<i>M.L. Kyryliuk, S.A. Suk</i> Pathogenesis of diabetic macular edema: role of the glial factor (literature review and own data) 34
<i>Мірошніченко О.С.</i> Роль лептинорезистентності в розвитку неоплазій щитоподібної залози 39	<i>O.S. Miroshnichenko</i> The role of leptin resistance in the development of thyroid neoplasia 39

Огляд літератури**Literature Review**

<i>Чернявська І.В., Дубовик В.М., Гончарова О.А., Ашуров Е.М.</i> Вплив стресу на морфофункціональний стан щитоподібної залози (огляд літератури)	43	<i>I.V. Chernyavska, V.M. Dubovik, O.A. Goncharova, E.M. Ashurov</i> The effect of stress on the thyroid morphofunctional status (literature review)	43
<i>Муравльова О.В., Шаєнко З.О., Дворник І.Л., Сізова Л.М., Ільченко В.І., Пурденко Т.І., Шпетний О.А.</i> Цукровий діабет і COVID-19: життя з подвійним ризиком	49	<i>O.V. Muravlova, Z.O. Shaienko, I.L. Dvornyk, L.M. Sizova, V.I. Ilchenko, T.I. Purdenko, O.A. Shpetnyi</i> Diabetes mellitus and COVID-19: living with double risk	49
<i>Кравчун П.П., Дунаєва І.П., Чернявська І.В., Олейнікова С.П., Кривошапка О.В.</i> Нові можливості корекції автоімунних порушень у хворих на цукровий діабет 1-го типу та розсіяний склероз	56	<i>P.P. Kravchun, I.P. Dunaieva, I.V. Chernyavska, S.P. Oleynikova, O.V. Kryvoshapka</i> Emerging strategies for treating autoimmune disorders in patients with type 1 diabetes and multiple sclerosis	56

Клінічний випадок**Clinical Case**

<i>Лішук О.З., Суслик Г.І., Урбанович А.М.</i> Рідкісний випадок медулярної карциноми	62	<i>O.Z. Lishchuk, H.I. Suslyk, A.M. Urbanovych</i> A rare case of medullary carcinoma	62
<i>Ждан В.М., Волченко Г.В., Бабаніна М.Ю., Ткаченко М.В., Кир'ян О.А., Кітура Є.М., Іваницький І.В.</i> Проблема своєчасного діагнозу первинного гіперальдостеронізму. Клінічний випадок	65	<i>V.M. Zhdan, H.V. Volchenko, M.Yu. Babanina, M.V. Tkachenko, O.A. Kiryan, Ye.M. Kitura, I.V. Ivanitsky</i> The problem of timely diagnosis of primary hyperaldosteronism. Clinical case	65

Рецензії**Reviews**

Рецензія на монографію «Їжа, харчування та хвороби людини. Еволюційний та історичний аспекти» (автор — Г.Ф. Генделека, доктор медичних наук, професор; Одеса: Поліграф, 2023. 496 с.)	70	Review of the monograph “Food, nutrition, and human diseases. Evolutionary and historical aspects” (author — H.F. Hendeleka, MD, PhD, Professor; Odesa: Polygraph, 2023. 496 p.)	70
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Кирилюк М.Л.^{1,2}, Сук С.А.³¹ ТОВ «Академічний медичний центр», м. Київ, Україна² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна³ Центр мікрохірургії ока, Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня МОЗ України, м. Київ, Україна

Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані)

Резюме. В огляді наведено сучасні дані щодо патогенезу діабетичного макулярного набряку. На сьогодні нове розуміння патофізіології діабетичних уражень сітківки ока включає структурну дисфункцію нейросудинної одиниці сітківки ока. Нейросудинна одиниця включає астроцити й клітини Мюллера, забезпечує фізичний і біохімічний зв'язок між нейронами, глією, судинною мережею *in situ*, є межею розділу між нейронами і судинною системою і ключовим регулятором нейронного метаболізму. Тісна взаємозалежність гліальних клітин, перичитів і нейронів сприяє формуванню бар'єра між кров'ю і сітківкою, який контролює потік рідини і гемотрансмисивних метаболітів у гліальну паренхіму тканини ока. Гліальні компоненти нейросудинної одиниці сприяють виживанню нейрональних гангліозних клітин і фоторецепторів, стабілізації структури сітківки і модуляції запальних та імунних реакцій. Показано, що міжклітинні взаємодії між кровоносними судинами і нейронами відіграють критичну роль у формуванні гематоретинального бар'єра, функція якого модулюється станом ретинальних ендотеліальних комунікацій. При цукровому діабеті гематоретинальний бар'єр розщеплюється вже на ранній стадії діабетичної ретинопатії, змінюючи структуру і функцію більшості типів клітин у сітківці, проте молекулярні механізми цього патологічного процесу при цукровому діабеті вивчені недостатньо і потребують пошуку нових терапевтичних стратегій, зокрема за участі кластерину. Вказано на значущість дисфункції нейросудинної одиниці сітківки ока в розвитку ускладнень цукрового діабету. Підвищена увага надається мікрогліальній активації, дисфункції клітин Мюллера, ураженню гематоретинального бар'єра при цукровому діабеті, а також ролі кластерину й фракталкіну в бар'єрній цитопротекції.

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк; патогенез; огляд

На сьогодні нове розуміння патофізіології діабетичних уражень сітківки ока включає структурну дисфункцію нейросудинної одиниці (НСО) сітківки ока. НСО включає астроцити і клітини Мюллера, забезпечує фізичний і біохімічний зв'язок між нейронами, глією, судинною мережею *in situ*, є межею розділу між нейронами і судинною системою і ключовим регулятором нейронного метаболізму [1]. Тісна взаємозалежність гліальних клітин, перичитів і нейронів сприяє формуванню бар'єра між кров'ю і сітківкою, який контролює потік рідини і гемотрансмисивних метаболітів у гліальну паренхіму тканини ока [2, 3]. Гліальні компоненти НСО

сприяють виживанню нейрональних гангліозних клітин і фоторецепторів, стабілізації структури сітківки і модуляції запальних та імунних реакцій [4].

Показано, що міжклітинні взаємодії між кровоносними судинами і нейронами відіграють критичну роль у формуванні гематоретинального бар'єра (ГРБ) [5, 6], функція якого модулюється станом ретинальних ендотеліальних комунікацій [6–8]. При цукровому діабеті (ЦД) гематоретинальний бар'єр розщеплюється вже на ранній стадії діабетичної ретинопатії (ДРП), змінюючи структуру і функцію більшості типів клітин у сітківці [9, 10], проте молекулярні механізми цього патологіч-

ного процесу вивчені недостатньо і потребують пошуку нових терапевтичних стратегій [11], зокрема за участі кластерину.

Кластерин, також відомий як плазмований аполіпротеїн J (ApoJ Protein) [12], експресується на високому рівні на клітинній поверхні, що є межею для біологічних рідин, в рідинно-тканинному просторі і може відігравати потенційну роль у бар'єрній цитопротекції [13–16]. Це вказує на те, що кластерин може бути пов'язаний з пошкодженням нервового компонента сітківки, спричиненого діабетом [17–20]. Так, Kim et al. (2010) продемонстрували, що кластерин ефективно пригнічує індуковану фактором росту судинну гіперпроникність у ретинальних ендотеліальних клітинах людини і судинах сітківки в мишей з діабетом. Якщо сітківка перебуває в стані ішемії, то підвищення рівня кластерину може захистити ендотеліальні клітини сітківки від апоптозу, що виникає під впливом стресової ішемії. Показано, що кластерин захищає сітківку і ГРБ миші з діабетом, викликаним стрептозоцином, від гіперпроникності й просочування [21].

Нами зроблено припущення, що цитопротекторна роль кластерину не поширюється на тяжкий діабетичний макулярний набряк (ДМН) зі значним ушкодженням ГРБ, коли місцеве джерело кластерину *de facto* не компенсує ступінь ураження сітківки [22]. Отримані нами дані вказують на те, що саме підвищення концентрації кластерину в плазмі крові понад визначений у дослідженні оптимальний поріг у 77,0 мкг/мл може бути індикатором активного запального процесу, набряку сітківки й ушкодження ГРБ [23], а застосування пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) у хворих на ЦД 2-го типу і ДМН вірогідно підвищує вміст кластерину сироватки крові порівняно з інсулінотерапією [24].

Більшість нейронів сітківки й гліальних клітин змінюються одночасно з розвитком мікросудинних уражень, і поступово з розвитком ретинопатії ці зміни прогресують. Деякі ключові ускладнення, пов'язані з виникненням ДМН у нервовій складовій сітківки, включають активацію клітин мікроглії (так звана мікрогліальна активація), які захищають внутрішню сітківку від запального пошкодження, гліоз клітин Мюллера, дисфункцію та апоптоз нейронів, переважно гангліозних клітин, і нейронів внутрішнього ядерного шару [10, 25–27]. Ці зміни включають також біохімічні дефекти, такі як порушення контролю метаболізму глутамату (основний нейромедіатор) [28], а також втрату синаптичної активності й дендритів [29, 30].

Гліальні клітини Мюллера регулюють транспорт іонів і води для підтримки гомеостазу позаклітинного середовища сітківки, виконують функцію зневоднення (дегідратації) внутрішньої тканини сітківки шляхом передачі трансцелюлярної води з інтерстиціальної тканини сітківки через тіло клітин у судинну систему. Іони K^+ підхоплюються клітинами Мюллера і виділяються в заповнену рідиною ділянку за межами нейронного компонента сітківки через калієві канали (Kir4.1). Осмотично сполучена з K^+ вода тече в кров через водні канали аквапорини-4 (aquaporin-4 — AQP4) клітинної оболонки [25, 31].

Однак у відповідь на прозапальні впливи клітини Мюллера зазнають гліозу і стають нездатними контролювати осмотичну передачу води [32, 33]. У сітківці ока пацієнтів із ЦД рівень регуляції клітинами Мюллера експресії каналів калію (Kir4.1) зменшується, порушуючи вивільнення іонів калію у кров. Однак клітини Мюллера продовжують забирати іони калію через канали Kir2.1. Отримана осмотична різниця сприяє притоку води, що призводить до набряку клітин Мюллера [25, 31]. Зупинка передачі іонів і води призводить до зменшення кліренсу рідини з внутрішньої тканини сітківки і сприяє розвитку набряку [25].

Ефекти запалення нервових компонентів сітківки можуть бути виявлені на ранніх стадіях ДРП і ДМН [4, 31, 32, 34]. Ключовими змінами, як було сказано вище, є мікрогліальна активація і дисфункція клітин Мюллера. Ці ефекти, зокрема, призводять до порушення метаболізму глутамату в глії, змін контактів між глією і судинами, а також до смерті нейронів і гангліїв [31, 34].

При травмуванні, багатьох захворюваннях і старінні активована мікроглія може мігрувати через ретинальну пластину в субретинальний простір [35, 36]. Це призводить до накопичення субретинальної мікроглії, що є особливою причиною занепокоєння в цій зоні, оскільки активована мікроглія може виділяти запальні фактори, необхідні для активації лейкоцитозу, а також може чинити цитотоксичні впливи, тим самим збільшуючи проникність судин. Накопичення активованої мікроглії в субретинальному просторі та синтез нею запальних чинників призводять до прогресування ДМН. Так, в очах при ДМН кількість мікроглії збільшується, активуються запальні медіатори, які можуть виявлятися по всій сітківці, включно з субретинальним простором [35]. Проліферуюча мікроглія поширюється по всій ділянці сітківки й субретинального простору [37]. Загибель гангліозних клітин і аксональна атрофія є ознаками дисфункції невральних компонентів при ДМН [27].

Цікаво, що, незважаючи на те, що нейронна структура сітківки відрізняється від периферичної сенсорної системи, діабетичні ураження сітківки нагадують, з певною часткою імовірності, діабетичну периферичну сенсорну нейропатію [1]. Нормальний зір вимагає скоординованої клітинно-клітинної комунікації серед резидентних нейронів сітківки, клітин Мюллера, астроцитів. При цьому внесок мікроглії в опосередковане запаленням пошкодження сітківки ще недостатньо прояснений.

Розвиток будь-якої запальної реакції, у тому числі неспецифічної, яка спостерігається при ЦД, ініціює каскад різних імунологічних реакцій, значну роль у якому відіграють цитокіни, що відповідають за активацію, проліферацію і хемотаксис. Одним із членів великої родини хемокінів є хемокін CX3CL1, або фракталкін (названий так завдяки своїй фрактальній геометрії). Фракталкін конститутивно експресується на мембранах здорових нейронів, і його сигнали до мікроглії опосередковуються унікальним хемокіновим рецептором CX3CR1, відомим як пов'язаний з G-білком рецеп-

тор 13 (GPR13) [38]. CX3CR1 являє собою білок, який у людини кодується геном CX3CR1 [39]. Найбільш вивченими формами цього гена є CX3CR1^{V249/T280} (також вважається рецептором дикого типу), а також варіантні алелі CX3CR1^{I249/T280}, CX3CR1^{I249/M280}, присутні у 20–30 % популяції. Ці зміни зменшують афінність фракталкіну і корелюють з підвищеною сприйнятливістю до вікової дегенерації жовтої плями [40–42]. Наявні відомості про роль фракталкіну в патогенезі різних захворювань дозволяють розглядати CX3CL1 і його рецептор CX3CR1 не тільки як маркер активації запалення і адгезії, але і як певний регулятор активності проліферації, наприклад, фібробластів, нейронів і гліальних клітин [43–46].

Показано, що за відсутності CX3CR1 дисрегульовані мікрогліальні відповіді сприяють опосередкованому запаленням пошкодженню нейронів у діабетичній сітківці [47].

Було продемонстровано, що збільшення передачі сигналів через зв'язок CX3CL1/CX3CR1 за допомогою внутрішньовенної доставки фракталкіну зменшує мікрогліальну активацію і дегенерацію фоторецепторів у моделі пігментного ретиніту [48]. Показано, що інтравітреальне введення рекомбінантного фракталкіну мишам з діабетом знижує осадження фібриногену і пєриваскулярну кластеризацію мікроглії в сітківці при системному запаленні. Ці дані свідчать про те, що дєрегуляція мікрогліальної активації за допомогою втрати сигналу фракталкіну/CX3CR1 порушує цілісність судин у сітківці при системному запаленні [49].

У власних клінічних спостереженнях показано, що у хворих на ЦД 2-го типу зі збільшенням тяжкості ДМН вірогідно (у 4 рази) зростає дисперсія значень концентрації фракталкіну в крові [50], що вказує на зацікавленість цього хемокіну в патогенезі діабетичних офтальмологічних ускладнень. Застосування інсулінотерапії збільшує вміст фракталкіну в сироватці крові порівняно з пацієнтами, які отримують ПЦЗП [51].

Одним з важливих сучасних хемокінів, що беруть участь у нормальному функціонуванні неврального компонента мікроглії НСО ока, є eotaxin-1 (CCL11). Було продемонстровано, що CCL11 знижує нейрогенез і когнітивну функцію [52]. Він також є біомаркером так званого punch-drunk syndrome (нейродегенеративного захворювання) [53], але його роль у патогенезі ДМН лише обговорюється.

Отже, вагомою ланкою патогенезу ДМН є ушкодження НСО шляхом ураження і розщеплення ГРБ. Вивчення патогенетичної ролі нових чинників впливу на нейрональний (гліальний) компонент сітківки ока (фракталкін, кластерин, eotaxin-1 тощо) є актуальною проблемою сучасної клінічної офтальмології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Роботу виконано в рамках НДР «Роль гормонально-метаболических предикторів у формуванні та розвитку діабетичної ретинопатії» (номер держреєстрації 0119U001420, 2018–2020). Установою, що фінансувала дослідження, є МОЗ України.

Список літератури

1. Antonetti D.A., Klein R., Gardner W.T. Diabetic Retinopathy *N. Engl. J. Med.* 2012. 366. 1227–1239. doi: 10.1056/NEJMra1005073.
2. Hawkins B.T., Davis T.P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol. Rev.* 2005. 57. 173–185. doi: 10.1124/pr.57.2.4.
3. Pournaras C.J., Rungger-Brandle E., Riva C.E., Hardarson S.H., Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2008. 27. 284–330. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.02.002.
4. Ascaso F.J., Huerva V., Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm.* 2014. 2014. 432685. doi: 10.1155/2014/432685.
5. Lee S.W., Kim W.J., Choi Y.K. SSeCKS regulates angiogenesis and tight junction formation in blood-brain barrier. *Nat. Med.* 2003. 9. 900–906. doi: 10.1038/nm889.
6. Choi Y.K., Kim J.H., Kim W.J. AKAP12 regulates human blood-retinal barrier formation by downregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha. *J. Neurosci.* 2007. 27. 4472–4481. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5368-06.2007.
7. Kim H.-J., Yoo E.-K., Kim J.-Y. et al. Protective role of clusterin/apolipoprotein J against neointimal hyperplasia via antiproliferative effect on vascular smooth muscle cells and cytoprotective effect on endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. 29(10). 1558–1564. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.190058>.
8. Cunha-Vaz J., Bernardes R., Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011. 21(6). S3–S9. doi: 10.5301/EJO.2010.6049.
9. Lorenzi M., Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia.* 2001. 44. 791–804. doi: 10.1007/s001250100544.
10. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K. et al. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006. 55. 2401–2411. doi: 10.2337/db05-1635.
11. Zhang C., Nie J., Feng L. et al. The emerging roles of clusterin in reduction of both blood retina barrier breakdown and neural retina damage in diabetic retinopathy. *Discov. Med.* 2016 Apr. 21(116). 227–37. PMID: 27232509.
12. De Silva H.V., Harmony J.A., Stuart W.D. et al. Apolipoprotein J: structure and tissue distribution. *Biochemistry.* 1990. 29(22). 5380–538. doi: 10.1021/bi00474a025.
13. Wong P., Kutty R.K., Darrow R.M. et al. Changes in clusterin expression associated with light-induced retinal damage in rats. *Biochem. Cell. Biol.* 1994. 72(11–12). 499–503. doi: 10.1139/o94-067.
14. Wong P., Ulyanova T., Organisciak D.T. et al. Expression of multiple forms of clusterin during light-induced retinal degeneration. *Curr. Eye. Res.* 2001. 23(3). 157–165. doi: 10.1076/ceyr.23.3.157.5463.
15. Jomary C., Chatelain G., Michel D. et al. Effect of targeted expression of clusterin in photoreceptor cells on retinal development and differentiation. *J. Cell. Sci.* 1999. 112 (Pt 10). 1455–1464. doi: 10.1242/jcs.112.10.1455.
16. Aronow B.J., Lund S.D., Brown T.L. et al. Apolipoprotein J expression at fluid-tissue interfaces: potential role in barrier cytoprotection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. 90(2). 725–729. doi: 10.1073/pnas.90.2.725.
17. Kim Y.S., Kim Y.H., Cheon E.W. et al. Retinal expression of clusterin in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Brain Res.* 2003. 976(1). 53–59. doi: 10.1016/s0006-8993(03)02636-2.

18. Martin P.M., Roon P., Van Ells T.K. et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. 45(9). 3330-3336. doi: 10.1167/iovs.04-0247.
19. Park S.-H., Park J.-W., Park S.-J. et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia.* 2003. 46(9). 1260-1268. doi: 10.1007/s00125-003-1177-6.
20. Holopigian K., Greenstein V.C., Seiple W. et al. Evidence for photoreceptor changes in patients with diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997. 38(11). 2355-2365. PMID: 9344359.
21. Kim J.-H., Kim J.-H., Yu Y.-S. et al. Clusterin inhibits blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. 51(3). 1659-1665. doi: 10.1167/iovs.09-3615.
22. Suk S.A., Rykov S.O., Kyrlyuk M.L. The role of clusterin as an antiapoptotic glial factor in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archive of Ukrainian Ophthalmology. (Ukraine).* 2019. 7(2). 30-35. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.7.2.2019.169686>.
23. Kyrlyuk M.L., Suk S.A., Rykov S.O., Mogilevskyy S.Y. The role of clusterin in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology. (Ukraine).* 2019. 69(3). 22-28. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.3.03>.
24. Kyrlyuk M.L., Suk S.A. The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy. *Journal of the Endocrine Society. April-May 2020. 4 (Issue Supplement 1). MON-668.* <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.049>.
25. Bringmann A., Wiedemann P. Müller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica.* 2012. 227. 1-19. <http://doi.org/10.1159/000328979>.
26. Pannicke T., Iandiev I., Wurm A. et al. Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina. *Diabetes.* 2006. 55. 633-639. doi: 10.2337/diabetes.55.03.06.db05-1349.
27. Pelino C.J., Pizzimenti J.J. Medical Management of Diabetic Retinopathy. *Modern Optometry.* June 2019. 149(8). 90-99. <https://modernod.com/articles/2019-june/medical-management-of-diabetic-retinopathy>.
28. Gowda K., Zinnanti W.J., LaNoue K.F. The influence of diabetes on glutamate metabolism in retinas. *J. Neurochem.* 2011. 117. 309-320. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07206.x.
29. VanGuilder H.D., Brucklacher A.R., Patel K. et al. Diabetes downregulates presynaptic proteins and reduces basal synapsin 1 phosphorylation in rat retina. *Eur. J. Neurosci.* 2008. 28. 1-11. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06322.x.
30. Gastinger M.J., Kunselman A.R., Conboy E.E. et al. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. 49. 2635-2642. doi: 10.1167/iovs.07-0683.
31. Bringmann A., Pannicke T., Grosche J. et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog. Retin. Eye. Res.* 2006. 25. 397-424. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.003.
32. Bringmann A., Iandiev I., Pannicke T. et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. *Prog. Retin. Eye. Res.* 2009. 28. 423-451. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.07.001.
33. Gerhardinger C., Costa M.B., Coulombe M.C. et al. Expression of acute-phase response proteins in retinal Müller cells in diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. 46. 349-357. doi: 10.1167/iovs.04-0860.
34. Simó R., Hernández C.; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014. 25. 23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005.
35. Grigsby J.G., Cardona S.M., Pouw C.E. et al. The role of microglia in diabetic retinopathy. *J. Ophthalmol.* 2014. 2014. 705783. doi: 10.1155/2014/705783.
36. Wang M., Ma W., Zhao L. et al. Adaptive Müller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina. *J. Neuroinflammation.* 2011. 8. 173. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-173>.
37. Zeng H.Y., Green W.R., Tso M.O. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2008. 126. 227-232. doi: 10.1001/archophthalmol.2007.65.
38. Cardona A., Pioro E.P., Sasse M.E. et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat. Neurosci.* 2006. 9. 917-924. doi: 10.1038/nn1715.
39. Imai T., Hieshima K., Haskell C. et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell.* November 1997. 91(4). 521-30. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80438-9.
40. Tuo J., Smith B.C., Bojanowski C.M. et al. The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J.* 2004. 18. 1297-1299. doi: 10.1096/fj.04-1862jfe.
41. Chan C.C., Tuo J., Bojanowski C.M. et al. Detection of CX3CR1 single nucleotide polymorphism and expression on archived eyes with age-related macular degeneration. *Histol. Histopathol.* 2005. 20. 857-863. doi: 10.14670/hh-20.857.
42. Cardona S.M., Garcia J.A., Cardona A.E. The fine balance of chemokines during disease: trafficking, inflammation and homeostasis. *Methods Mol. Biol.* 2013. 1013. 1-16. doi: 10.1007/978-1-62703-426-5_1.
43. Matsubara T., Ono T. Fractalkine-CX3CR1 axis regulates tumor cell cycle and deteriorates prognosis after radical resection for hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2007. 95(3). 241-249. doi: 10.1002/jso.20642.
44. Sawai H., Park Y.W., He X. et al. Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007. 56(10). 3215-3225. doi: 10.1002/art.22919.
45. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007. 29(50). 937-943. doi: 10.1183/09031936.00104706.
46. Garcia J.A., Pino P.A., Mizutani M. et al. Regulation of adaptive immunity by the fractalkine receptor during autoimmune inflammation. *J. Immunol.* 2013. 191. 1063-1072. doi: 10.4049/jimmunol.1300040.
47. Cardona S.M., Mendiola A.S., Yang Y.C. et al. Disruption of Fractalkine Signaling Leads to Microglial Activation and Neuro-nal Damage in the Diabetic Retina. *ASN Neuro.* 2015 Oct. 29. 7(5). 1759091415608204. doi: 10.1177/1759091415608204.
48. Zabel M.K., Zhao L., Zhang Y. et al. Microglial phagocytosis and activation underlying photoreceptor degeneration is regulated by CX3CL1-CX3CR1 signaling in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Glia.* 2016. 64. 1479-1491. doi: 10.1002/glia.23016.
49. Mendiola A.S., Garza R., Cardona S.M. et al. Fractalkine Signaling Attenuates Perivascular Clustering of Microglia and Fibrinogen Leakage during Systemic Inflammation in Mouse Models of Diabetic Retinopathy. *Front. Cell. Neurosci.* 2016. 10. 303. doi: 10.3389/fncel.2016.00303.

50. Kyryliuk M., Suk S., Rykov S., Mogilevskyy S. The role of fractalkine in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019. 15(1). 10–15. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.1.2019.158686>.

51. Kyryliuk M., Suk S. The Content of Blood Chemokine Fractalkine in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Macular Edema Depending on The Type of Glucose Lowering Therapy. *Journal of the Endocrine Society*. November–December 2022. 6 (Issue Supplement_1). A334–A335. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.694>.

52. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I et al. The aging systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011 Sep 1. 477(7362). 90–94. doi: 10.1038/nature10357.

53. Cherry J.D., Stein T.D., Tripodis Y. et al. CCL11 is increased in the CNS in chronic traumatic encephalopathy but not in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2017. 12(9). e0185541017. doi: 10.1371/journal.pone.0185541.

Отримано/Received 29.06.2023

Рецензовано/Revised 27.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2023 ■

Information about authors

Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, DMSci, Professor, Head of the endocrinological service of "Academic Medical Center", Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kaf.endokrine.child@knmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>

Sviatoslav Suk, MD, PhD, ophthalmologist, Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital of the Ministry of Health of Ukraine, Center of Eye Microsurgery, Kyiv, Ukraine; e-mail: sasuk1972@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3472-2859>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is part of the scientific theme "Role of hormonal and metabolic predictors in diabetic retinopathy" (State Registration № 0119U001420, 2018–2020). The work funding institution is the MH of Ukraine.

M.L. Kyryliuk^{1,2}, S.A. Suk³

¹ Academic Medical Center Ltd, Kyiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ Center of Eye Microsurgery, Kyiv City Clinical Ophthalmology Hospital, Kyiv, Ukraine

Pathogenesis of diabetic macular edema: role of the glial factor (literature review and own data)

Abstract. The review presents modern data on the pathogenesis of diabetic macular edema. Today, a new understanding of the pathophysiology of diabetic retinal lesions includes structural dysfunction of the neurovascular unit (NVU) of the retina. NVU includes astrocytes and Müller cells, it is a physical and biochemical link between neurons, glia, vascular network *in situ*, acts as an interface between neurons and the vascular system, and is a key regulator of neuronal metabolism. The close interdependence of glial cells, pericytes and neurons contributes to the formation of a barrier between the blood and the retina, which controls the flow of fluid and hemotransmissible metabolites into the glial parenchyma of eye tissue. Glial components of NVU contribute to the survival of neuronal ganglion cells and photoreceptors, stabilization of the retinal structure, and modulation of inflammatory and immune reactions. It has been shown that intercellular interactions between

blood vessels and neurons play a critical role in the formation of blood-retinal barrier whose activity is modulated by the state of retinal endothelial communications. In diabetes, the blood-retinal barrier breaks down already at the early stage of diabetic retinopathy, changing the structure and function of most types of cells in the retina; however, the molecular mechanisms of this pathological process in diabetes are not sufficiently studied and require the search for new therapeutic strategies, in particular, with the participation of clusterin. Emphasis is placed on the significance of dysfunction in the neurovascular unit of the retina for the development of complications in diabetes. Increased attention is paid to microglial activation, Müller cell dysfunction, damage to the blood-retinal barrier, as well as the role of clusterin and fractalkine in barrier cytoprotection.

Keywords: diabetic macular edema; pathogenesis; review