



УДК 616.379-008.64+616-06/617.735

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1312>Кирилюк М.Л.^{1,2} , Сук С.А.³ ¹ 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)

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(6):433-437. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1312

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-



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кирилюк Михайло Лазарович, д.м.н., професор, керівник ендокринологічної служби «Академічного медичного центру», професор кафедри внутрішньої медицини Інституту біології та медицини КНУ імені Тараса Шевченка, вул. Рогнідінська, 5/14, м. Київ, 01004, Україна; e-mail: info@amcenter.com.ua

For correspondence: Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the endocrinological service of "Academic Medical Center", professor of Department of Internal Medicine of Institute of Biology and Medicine of Taras Shevchenko Kyiv National University, Rognidinska st., 5/14, Kyiv, 01004, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

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 гіперпроницність 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 гіперпроницності 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 лейкоцитів, 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 запалення 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.

References

1. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2012 Mar 29;366(13):1227–39. doi: 10.1056/NEJMrar1005073.
2. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2005 Jun;57(2):173–85. doi: 10.1124/pr.57.2.4.
3. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008 May;27(3):284–330. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.02.002.
4. Ascaso FJ, 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 SW, Kim WJ, Choi YK, et al. SSeCKS regulates angiogenesis and tight junction formation in blood-brain barrier. *Nat Med.* 2003 Jul;9(7):900–6. doi: 10.1038/nm889.
6. Choi YK, Kim JH, Kim WJ, et al. AKAP12 regulates human blood-retinal barrier formation by downregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha. *J Neurosci.* 2007 Apr 18;27(16):4472–81. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5368-06.2007.
7. Kim HJ, Yoo EK, Kim JY, 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 Oct;29(10):1558–64. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.190058.
8. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21 Suppl 6:S3–9. doi: 10.5301/EJO.2010.6049.
9. Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia.* 2001 Jul;44(7):791–804. doi: 10.1007/s001250100544.
10. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al; JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006 Sep;55(9):2401–11. 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.
12. de Silva HV, Harmony JA, Stuart WD, Gil CM, Robbins J. Apolipoprotein J: structure and tissue distribution. *Biochemistry.* 1990 Jun 5;29(22):5380–9. doi: 10.1021/bi00474a025.
13. Wong P, Kutty RK, Darrow RM, et al. Changes in clusterin expression associated with light-induced retinal damage in rats. *Biochem Cell Biol.* 1994 Nov-Dec;72(11-12):499–503. doi: 10.1139/o94-067.
14. Wong P, Ulyanova T, Organisciak DT, et al. Expression of multiple forms of clusterin during light-induced retinal degeneration. *Curr Eye Res.* 2001 Sep;23(3):157–65. 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 BJ, Lund SD, Brown TL, Harmony JA, Witte DP. Apolipoprotein J expression at fluid-tissue interfaces: potential role in barrier cytoprotection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Jan 15;90(2):725–9. doi: 10.1073/pnas.90.2.725.
17. Kim YS, Kim YH, Cheon EW, et al. Retinal expression of clusterin in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Brain Res.* 2003 Jun 20;976(1):53–9. doi: 10.1016/s0006-8993(03)02636-2.
18. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep;45(9):3330-6. doi: 10.1167/iovs.04-0247.
19. Park SH, Park JW, Park SJ, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia.* 2003 Sep;46(9):1260-8. doi: 10.1007/s00125-003-1177-6.
 20. Holopigian K, Greenstein VC, Seiple W, Hood DC, Carr RE. Evidence for photoreceptor changes in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Oct;38(11):2355-65.
 21. Kim JH, Kim JH, Yu YS, Min BH, Kim KW. Protective effect of clusterin on blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Mar;51(3):1659-65. doi: 10.1167/iovs.09-3615.
 22. Suk SA, Rykov SO, Kyryliuk ML. 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. (in Ukrainian).* 2019;7(2):30-35. doi: 10.22141/2309-8147.7.2.2019.169686.
 23. Kyryliuk ML, Suk SA, Rykov SO, Mogilevskyy SY. The role of clusterin in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology. (in Ukrainian).* 2019;69(3):22-28. doi: 10.21856/j-PEP.2019.3.03.
 24. Kyryliuk ML, Suk SA. 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. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.049.
 25. Bringmann A, Wiedemann P. Müller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica.* 2012;227(1):1-19. doi: 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 Mar;55(3):633-9. doi: 10.2337/diabetes.55.03.06.db05-1349.
 27. Pelino CJ, Pizzimenti JJ. Medical Management of Diabetic Retinopathy. *Modern Optometry.* 2019 Jun. Available from: <https://modernod.com/articles/2019-june/medical-management-of-diabetic-retinopathy>. Accessed: Sep 19, 2023.
 28. Gowda K, Zinnanti WJ, LaNoue KF. The influence of diabetes on glutamate metabolism in retinas. *J Neurochem.* 2011 Apr;117(2):309-20. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07206.x.
 29. VanGuilder HD, Brucklacher RM, Patel K, Ellis RW, Freeman WM, Barber AJ. Diabetes downregulates presynaptic proteins and reduces basal synapsin I phosphorylation in rat retina. *Eur J Neurosci.* 2008 Jul;28(1):1-11. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06322.x.
 30. Gasteringer MJ, Kunselman AR, Conboy EE, Bronson SK, Barber AJ. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jun;49(6):2635-42. 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 Jul;25(4):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 Nov;28(6):423-51. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.07.001.
 33. Gerhardinger C, Costa MB, Coulombe MC, Toth I, Hoehn T, Grosu P. Expression of acute-phase response proteins in retinal Müller cells in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jan;46(1):349-57. 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 Jan;25(1):23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005.
 35. Grigsby JG, Cardona SM, Pouw CE, 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, Fariss RN, Wong WT. Adaptive Müller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina. *J Neuroinflammation.* 2011 Dec 7;8:173. doi: 10.1186/1742-2094-8-173.
 37. Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2008 Feb;126(2):227-32. doi: 10.1001/archophthalmol.2007.65.
 38. Cardona AE, Pioro EP, Sasse ME, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat Neurosci.* 2006 Jul;9(7):917-24. 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.* 1997 Nov 14;91(4):521-30. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80438-9.
 40. Tuo J, Smith BC, Bojanowski CM, et al. The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J.* 2004 Aug;18(11):1297-9. doi: 10.1096/fj.04-1862jfe.
 41. Chan CC, Tuo J, Bojanowski CM, Csaky KG, Green WR. Detection of CX3CR1 single nucleotide polymorphism and expression on archived eyes with age-related macular degeneration. *Histol Histopathol.* 2005 Jul;20(3):857-63. doi: 10.14670/HH-20.857.
 42. Cardona SM, Garcia JA, Cardona AE. 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, Yamanoi A, Tachibana M, Nagasue N. Fractalkine-CX3CR1 axis regulates tumor cell cycle and deteriorates prognosis after radical resection for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2007 Mar 1;95(3):241-9. doi: 10.1002/jso.20642.
 44. Sawai H, Park YW, He X, Goronzy JJ, Weyand CM. Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct;56(10):3215-25. 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 May;29(5):937-43. doi: 10.1183/09031936.00104706.
 46. Garcia JA, Pino PA, Mizutani M, et al. Regulation of adaptive immunity by the fractalkine receptor during autoimmune inflammation. *J Immunol.* 2013 Aug 1;191(3):1063-72. doi: 10.4049/jimmunol.1300040.
 47. Cardona SM, Mendiola AS, Yang YC, Adkins SL, Torres V, Cardona AE. Disruption of Fractalkine Signaling Leads to Microglial Activation and Neuronal Damage in the Diabetic Retina. *ASN Neuro.* 2015 Oct 29;7(5):1759091415608204. doi: 10.1177/1759091415608204.
 48. Zabel MK, 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 Sep;64(9):1479-91. doi: 10.1002/glia.23016.
 49. Mendiola AS, Garza R, Cardona SM, et al. Fractalkine Signaling Attenuates Perivascular Clustering of Microglia and Fibrinogen Leakage during Systemic Inflammation in Mouse Models of Diabetic Retinopathy. *Front Cell Neurosci.* 2017 Jan 10;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. doi: 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. doi: 10.1210/jendso/bvac150.694.

52. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, et al. The ageing systemic milieu

negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011 Aug 31;477(7362):90-4. doi: 10.1038/nature10357.

53. Cherry JD, Stein TD, Tripodis Y, et al. CCL11 is increased in the CNS in chronic traumatic encephalopathy but not in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2017 Sep 26;12(9):e0185541. 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