

Сучасний погляд на патогенетичні механізми діабетичної ретинопатії

І.М. Михейцева

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса;
e-mail: iradocira@gmail.com

Цукровий діабет (ЦД) та його ускладнення – актуальна проблема сучасної медицини. Ця патологія дедалі розповсюджується в світі, набуваючи ознаки неінфекційної епідемії. В огляді розглянуто нові дані про роль клітинних механізмів у формуванні діабетичної ретинопатії (ДР) – ускладнення ЦД на сітківці, а саме оксидативно-нітрозативного стресу, мітохондріальної дисфункції, нейродегенерації, запалення. Новим поглядом на патогенез ДР, перш за все, вважаємо визначення первинності нейродегенеративних змін у сітківці проти прийнятого довгий час погляду на цю проблему як тільки на мікросудинну патологію ока. Нині гіперглікемія – основний етіологічний фактор ДР. Активація окиснення надлишків глюкози запускає каскад реакцій з формуванням оксидативного та нітрозативного стресу. Саме вони, ймовірно, можуть бути визнані ключовими у патогенезі діабетичних судинних ускладнень. Найбільш схильними до оксидативно-нітрозативного стресу органами в клітинах сітківки є мітохондрії. Формування мітохондріальної дисфункції внаслідок гіперглікемії, з порушенням клітинного дихання і посиленням продукції вільних радикалів у нейронах сітківки, можуть сприяти подальшому розвитку їх нейродегенерації та поглибленню ДР. Новим компонентом її патогенезу також вважається механізм локального запалення, для активації якого в сітківці при ЦД створюються сприятливі умови. При цьому запальний каскад здійснюється на молекулярному рівні без клінічного прояву запалення. Огляд містить аналіз сучасних даних літератури з вивчення участі цього механізму в формуванні ретинального ускладнення діабету. Підкреслено, що запальні процеси в сітківці при діабеті, посилюють нейродегенерацію, сприяючи формуванню ретинопатії. Ключові слова: цукровий діабет; сітківка; оксидативно-нітрозативний стрес; мітохондріальна дисфункція; нейродегенерація; запалення.

Діабетична ретинопатія – ускладнення цукрового діабету на сітківці

Цукровий діабет (ЦД) стає все більшою загрозою здоров'ю людини. За даними нещодавніх досліджень [1] до 2040 р. кількість пацієнтів по всьому світу, які страждають на ЦД, зросте до 642 млн.

Серед двох основних форм ЦД (1-го та 2-го типу) найбільш поширеним є 2-й тип. При цьому захворюваність на діабет 2-го типу (ЦД2) вже сягла рівня епідемії, а захворюваність на діабет 1-го типу (ЦД1) неухильно зростає [2]. Якщо ЦД1 вважається аутоімунним захворюванням [3, 4], ЦД2 викликається

порушеннями метаболізму та резистентністю до інсуліну [5]. За відмінності етіології цих форм ЦД, їм обом властива гіперглікемія та дисліпідемія, які призводять до розвитку макро- та мікросудинних ускладнень діабету, можуть також викликати неврологічні порушення [6].

Участь механізмів запалення для формування ускладнень при ЦД1 так і ЦД2 залежить від того, які судини задіяні. При макросудинних ускладненнях ЦД – атероматозних захворювань великих судин – основою формування є запальний процес разом з дисліпідемією [7]. Щодо мікросудинних

захворювань – це питання залишається дискусійним [8, 9]. Імовірніше, що при таких мікросудинних ускладненнях ЦД, як периферична нейропатія, нефропатія та ретинопатія, «осередком атаки» є ендотеліальні клітини дрібних судин [10, 11]. Хоча є й інші цільові точки, а саме нейрональні структури сітківки. Першочерговість виникнення при ДР цих цільових точок у сітківці – або ендотелій дрібних судин або нейрони – досі дискутується [12, 13].

За даними літератури у світі близько 30% хворих на ЦД віком 40 років і більше страждають на ДР [14], при цьому їх кількість постійно зростає і до 2030 р. вона за прогнозами досягне 155 млн. При тривалості діабету 15–20 років близько 85% пацієнтів із ЦД обох типів мають ознаки ДР [15].

Розрізняють непроліферативну та проліферативну стадії ДР, які визначаються за мікросудинними змінами у сітківці. Для першої характерна наявність мікроаневризмів, звивистості судин, крововиливів у сітківку, ексудацій ліпідів. При проліферативній з'являються нові кровоносні судини, дуже тендітні та здатні проникати в задню частину кортикального шару склоподібного тіла [16]. Діабетичний макулярний набряк, який загрожує центральному зору, трапляється за будь-яких стадій ДР, що і є найчастішою причиною зниження зору [17, 18].

Аналізуючи фактори ризику та патогенетичні механізми розвитку ДР, слід брати до уваги надзвичайну багатогранність цього захворювання, і, незважаючи на значні успіхи у вивченні, далеко не повністю вивчено його патогенез.

Порушення метаболізму при ЦД та розвиток дисліпідемії у пацієнтів, а також наявність у них артеріальної гіпертензії можуть впливати на формування ДР. Інші дослідження свідчать про неправомірність ствердження, що наявність у пацієнта з ЦД навіть поєднання цих факторів ризику істотно збільшує ймовірність розвитку ретинопатії. Гіперглікемія за даними Hirsch і співавт.

[19] може збільшити цей ризик на 10%, а в деяких когортах хворих поєднання гіпертонії та дисліпідемії посилює прогресування ДР менш ніж у 10% [20]. Це говорить про те, що є невстановлені або не до кінця вивчені фактори, що визначають ймовірність ініціації та прогресування ДР [21].

У цьому огляді ми розглядаємо низку загальнобіологічних механізмів і процесів, що призводять до метаболічних порушень патогенетичного значення для ЦД, проте деякі з них все ще мають неоднозначний або навіть спірний характер щодо формування та розвитку ДР. Мова буде йти про оксидативно-нітрозативний стрес, мітохондріальну дисфункцію, нейродегенерацію, запалення та взаємозв'язок цих процесів.

Оксидативно-нітрозативний стрес та ДР, зв'язок з мітохондріальною дисфункцією

Діабетичні нейропатії мають поліетіологічну природу. Однак зараз гіперглікемія визнана основним етіологічним фактором діабетичних ускладнень, включаючи нейропатію сітківки – ДР. Високий вміст глюкози через активацію окиснення її надлишків запускає каскад процесів у клітині, що призводять до патологічного посилення окиснювальних та нітрозативних реакцій та формування оксидативного та нітрозативного стресу. Саме вони, ймовірно, можуть бути визнані ключовими у патогенезі діабетичних судинних ускладнень [22–24].

Запуск окиснювального стресу в клітині починається з активації НАДФ-оксидази в мітохондріях, що спричинює посилену продукцію радикалу супероксиду O_2^- . Супероксиддисмутаза перетворює його на перекис водню. Далі перекис, відновлюючись, може перетворюватися на гідроксильний радикал OH^\cdot . Цей радикал дуже активний і здатний до деструкції багатьох молекул, включаючи білки та ферменти, нуклеїнові кислоти, а також ліпіди, викликаючи ліпідну пероксидацію [25].

Мітохондрії як основні енергопродуруючі органели переважну частину кисню, що

надійшов у клітину, використовують для виробництва АТФ. У нормі близько 2% кисню через електронно-транспортний ланцюг може окиснюватися до супероксид-радикала [26]. Наявність при цукровому діабеті гіперглікемії сприяє посиленому потоку через електронно-транспортний ланцюг у мітохондріях, викликаючи їх гіперполяризацію та збільшення продукції вільних радикалів [27]. Така ситуація сприяє формуванню оксидативного стресу. В результаті, при ЦД спостерігається набухання мітохондрій сітківки, кристалізація їх ультраструктури, порушення процесів клітинного дихання [28–30].

У фізіологічних умовах вміст активних форм кисню регулюється роботою ендогенних антиоксидантів, головним чином глутатіоном та антиоксидантними ферментами. При ЦД порушується антирадикальний захист, посилюється діяльність НАДФ-оксидази-2, що сприяє ще більшому надмірному накопиченню активних форм кисню [31].

Підвищений вміст глюкози активує індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS) і надлишок оксиду азоту, з'єднуючись із супероксидним радикалом, утворює дуже реактивний радикал пероксинітрил. Ці реактивні агенти можуть пошкоджувати в клітині молекули білків та ДНК [32].

Нітрозативний та оксидативний стрес в організмі найчастіше виявляються одночасно [33, 34]. Нітрозативний стрес формується при накопиченні в клітині надмірної концентрації оксиду азоту, продукованого iNOS. У мітохондріях інактивуються ферменти дихального ланцюга, відбувається фрагментація мітохондріальної ДНК, активується перекисне окиснення ліпідів. Таким чином, активність оксиду азоту та його реактивних метаболітів взаємопов'язана з вільнорадикальним окисненням ліпідів, білків та нуклеїнових кислот [32]. При цьому як антиоксидантна, так і NO-ергічна система, регулюючи метаболічну та функціональну активність клітин, є необхідними та постійно діючими системами біологічного захисту

Маїїма та співавт. [35] запропонували

«теорію мітохондріального супероксиду». Основна її ідея полягає у ствердженні, що супероксид-аніон, який утворюється в мітохондріях, контролює окиснювальні реакції, які відбуваються надалі в клітині. Супероксид, що утворюється в мітохондріях, генерується витоком електронів із системи перенесення електронів, розташованій у внутрішній мембрані мітохондрій. Процеси оксидативно-нітрозативного стресу сприяють формуванню мітохондріальної дисфункції в організмі. Ці зміни спостерігаються при різних дегенеративних та метаболічних захворюваннях, включаючи ЦД [36].

Мітохондріальна дисфункція характерна для різних захворювань, але саме при нейродегенеративних станах вона відіграє найбільшу роль, що визначається максимальною енерговитратністю нервової тканини [37].

Чи є ДР нейродегенеративним захворюванням?

Діабетичну ретинопатію багато дослідників нині вважають судинним та нейродегенеративним захворюванням, яке виникає через кілька років недостатньо контрольованого діабету [38, 39]. Але і досі тривають суперечки серед дослідників та клініцистів щодо первинності судинних або нейронних змін при ДР.

Значна частина авторів вважають ДР захворюванням невеликих судин, і це пов'язано з тим, що її клінічні прояви, в основному, пов'язані зі змінами судин у сітківці [40]. Вони спричинені пошкодженнями ендотелію судин, які індуковані метаболічними порушеннями. Це, безумовно, змінює функції сітківки. Ендотелій капілярів – «воротар клітинного метаболізму» в тканинах [41]. При цьому для забезпечення трофіки тканин ендотеліальна клітина відіграє другорядну роль. Ангіокринна функція цих клітин, яка пов'язана з виробленням факторів росту тканини, забезпечується виробленням фактора росту ендотелію судин VEGF, фактора росту фібробластів FGF, тромбоспондину TSP-1.

Ідея про первинність змін саме у нервових структурах сітківки при ДР, проте, знаходить дедалі більше прибічників. Вони вважають, що нейродегенерація є раннім порушенням при ДР [42–44]. Відзначено, що зниження потенціалу на електроретинограмі – найбільш ранній показник, що реєструється, змін функції сітківки. Цей факт виявляється навіть за відсутності клінічних змін, які б вказували на ДР. Робиться висновок, що нейродегенерація в сітківці передує її мікросудинним порушенням. У більш ранніх працях відзначалися зміни таких функцій сітківки при ЦД, як аномальна контрастна чутливість та колірний зір [45].

Доказами ретинальної нейродегенерації при ЦД безсумнівно є виявлені структурні зміни в сітківці. Загибель гангліозних та амакринових клітин через апоптоз визначали на моделях діабету [46]. Такі самі клітинні порушення виявлені в очах пацієнтів з ЦД *post mortem* [47]. Докази структурних змін сітківки отримані також прижиттєво за допомогою оптично-когерентної томографії (ОКТ-дослідження), які свідчать про зменшення товщини внутрішніх шарів сітківки у пацієнтів ЦД 1-го типу з мінімальною ДР [48, 49].

При початкових стадіях ДР знижується товщина нейроретинальної оболонки на 0,54 мкм на рік (прогресування середнього ступеня), яке може бути пов'язано з наявністю мікроваскулярних порушень. Центральний зір часто залишається нормальним до початку клінічних ознак судинних порушень [39].

Elliott і співавт. [50] також довели на клінічному матеріалі та експериментальних даних, що ретинальні зміни в сітківці виникають до появи ознак мікроваскулопатії. Враховувалися результати досліджень у людей з ЦД без ДР та з мінімальними ознаками ДР, очах донорів, двох експериментальних моделях діабету на мишах. Аналізувалися результати дослідження нейродегенерації сітківки та судинних аномалій за даними ОКТ, зображення очного дна, імуногістохімії. Автори стверд-

жують, що діабетична нейропатія сітківки, з'являючись раніше ретинальних судинних змін, прогресувала протягом перебігу діабету як у людей, так і у експериментальних тварин. Ушкодження нейрональних структур сітківки при ЦД, що передують мікроваскулопатії, не залежали від вмісту глікованого гемоглобіну, віку та статі.

З'явилось навіть поняття «нервово-судинний комплекс» для ДР [18]. Воно включає взаємодію нейронів, судин і клітин каркасу сітківки на фізичному та хімічному рівні. Нервова складова цього комплексу представлена гангліозними та гліальними клітинами. Судинною складовою є ендотеліальні клітини та перицити. Нейроваскулярний комплекс посилює взаємозв'язок судинного бар'єра та кровотоку з гліальними клітинами, перицитами та нейронами, а також їх реципрокную залежність від судинної підтримки. Разом з нервово-судинним комплексом пігментний епітелій сітківки сприяє формуванню гематоенцефалічного бар'єра, функціонує як переносник іонів, води та продуктів метаболізму із субретинального простору в кров [51, 52].

Розглядаючи ДР як патологію нервово-судинного комплексу сітківки, вважають, що важливим фактором координації роботи нейронів, глії та судин у сітківці є зміна кровотоку та відповідне коливання метаболізму у відповідь на локальні потреби. У сітківці при діабеті ця відповідь патологічно змінена. Порушення клітинної взаємодії нейроваскулярного зв'язку відбувається до появи видимих судинних уражень [51].

Для нормального функціонування сітківки її нервові клітини потребують великої кількості енергії. Оскільки основна її кількість виробляється у мітохондріях, отже, нормальне функціонування нейронів сітківки безпосередньо пов'язане з цими органелами. Сітківка морфологічно є мозковою структурою та біохімічні процеси, характерні для нейронів мозку, властиві і ретинальним нейронам. Встановлено, що пул мітохондрій підтримується розподілом та злиттям окремих

органел, а також видаленням пошкоджених мітохондрій за допомогою мітофагії [53].

Для нейродегенеративних порушень різного генезу, а саме вікових змін, різноманітних захворювань (вважаємо і діабетичних включно), характерне посилення злиття мітохондрій, швидке пошкодження мітохондріальних ДНК, збільшення потреби клітини в енергії, суттєві зрушення окиснювально-відновного балансу [54].

Ранні зміни ретинальних функцій відображаються у вигляді порушеної електроретинограми [55], змін судинного кровотоку [56], прямих нейродегенеративних змін гліальних клітин і фоторецепторів [57, 58]. Надалі патологічний процес імовірно розвиватиметься в такий спосіб. Порушення структури та функції нейронів сітківки сприятиме прогресуванню мікросудинних ретинальних змін. Нервові клітини сітківки, включаючи фоторецептори, можуть бути важливим джерелом окиснювального стресу і посилювати прозапальні процеси при ДР [59].

Діабетична ретинопатія та запалення

ЦД характеризується поліетиологічною природою, у якому запаленню, ймовірно, притаманна значна роль. Так при ЦД1-го типу відбувається первинне запалення, при якому інфекційні та/або аутоімунні процеси сприяють розвитку захворювання. При ЦД2-го типу запальні процеси вторинні і викликаються обмінними порушеннями чи підвищенням резистентності до інсуліну [40].

Таке ускладнення ЦД, як ДР також формується на тлі хронічного системного запалення. Порушення метаболізму глюкози та ліпідів, властиве ЦД, має первинні ефекти на клітини сітківки, а саме нейрони, опорні клітини (глія, мікроглія, клітини Мюллера), а також клітини судин, включаючи ендотелій. Медіатори запалення, що утворюються внаслідок запальних процесів, змінюють функцію сітківки [60].

Нині процесам запалення при ДР приділяється все більше уваги і багато авторів

вважають, що запалення відіграє патогенетичну роль. При початковій ретинопатії спостерігається активація низки імунних клітин, відмічено взаємодію лейкоцитів з ендотелієм судин сітківки. При цьому гіперглікемія активує адгезію лейкоцитів до стінок судин [2, 61, 62].

Вперше цю теорію активованих лейкоцитів, які сприяють оклюзії капілярів у сітківці при ДР, запропонував Schroder та співавт. [63]. В пізніших роботах у пацієнтів з ЦД було виявлено підвищення вмісту молекул адгезії ICAM, VCAM та PECAM, які корелювали із вмістом глікозильованого гемоглобіну, з тяжкістю діабету та розглядалися як маркери ушкодження ендотеліоцитів [64].

При лейкостазі відбувається агрегація нейтрофілів і моноцитів з ендотелієм судин і цей процес, у свою чергу, ініціює дисфункцію судинного ендотелію сітківки через оклюзію капілярів, а також внаслідок накопичення тут запальних цитокінів, включаючи VEGF і TNF- α . Ці метаболічні події створюють запальне середовище у сітківці та сприяють прогресу ДР [2, 65].

Недавно було показано, що при метаболічному синдромі та резистентності до інсуліну, які супроводжують ЦД2-го типу, обмежена макрофагами протеїнтирозинфосфатаза 1B, ймовірно, відіграє роль ключового медіатора запалення [40]. Автори припускають, що ця дисрегуляція є базисом мікросудинної патології сітківки.

У нормі наявність у тканинах антиоксидантної системи передбачає захист її клітин від низки патологічних подій за участю ушкоджуючих факторів вільнорадикального окиснення. Однак в організмі можуть наступати зміни, коли антиоксидантний захист не здатний повною мірою виконувати свої функції. Тоді може включатись імунна система. Токсичні продукти метаболізму, що накопичилися, елімінуються макрофагами, мікроглією, системою комплементу. Medzhitov [66] назвав це явище парозапаленням, коли імунна відповідь «прагне відновити функції

тканин». У короткостроковій перспективі хронічне парозапалення сприяє ініціюванню та прогресуванню численних патологічних процесів [67].

У сучасних працях показано, що наявність ДР сприяє проліферації мікроглії, клітини якої індукують синтез прозапальних цитокінів. Це підвищує проникність судин сітківки, накопичення тут рідини, викликаючи порушення гематоретинального бар'єра [68]. У свою чергу запальні процеси, що розвиваються в сітківці при діабеті, посилюють нейродегенерацію, сприяючи формуванню ретинопатії [69].

У літературі зустрічається дедалі більше інформації, що у клітинах Мюллера (глія Мюллера) зосереджені ключові процеси запалення у сітківці. У нормі глія Мюллера покликана зберігати структуру сітківки, виживання її нейронів та судин [70]. За наявності нейронального пошкодження або судинної дисфункції у сітківці значно посилюється інфільтрація імуніцитів із судин внаслідок погіршення імунного мікрооточення [40]. Мюллерівська мікроглія є істотним джерелом вироблення прозапальних цитокінів, що підтверджує ключову роль цих сполук у клітинній комунікації при хронічному запаленні в сітківці [71]. Встановлено значне накопичення цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) в очах пацієнтів із ДР. Цікава їхня динаміка при різних формах ретинопатії. Вміст цих клітинних месенджерів запалення в очах вищий з непроліферативною діабетичною ретинопатією, ніж з активною проліферативною формою ДР [72].

Таким чином, клінічні та експериментальні дослідження вказують на те, що в сітківці при ЦД створюються умови для активації локального запалення. При цьому запальний каскад здійснюється на молекулярному рівні, тоді як клінічного прояву запалення, подібного до увеїтів, в цих умовах не спостерігається [18]. Гліальні клітини, як було зазначено, значною мірою ініціюють запальний каскад. Участь запальних механізмів у патогенезі ДР

продовжує активно вивчатися і деякі автори вважають, що запальна концепція більшою мірою підходить для пояснення процесу формування та розвитку ДР, ніж загальноновизнана мікроваскулопатична концепція [18, 73].

ВИСНОВКИ

1. ЦД з його ускладненнями дедалі розповсюджується в світі, набуваючи ознаки неінфекційної епідемії. Новий погляд на патогенез ДР, перш за все, починається з признання цієї очної патології як нейросудинного захворювання, тоді як зазвичай її класифікували як мікросудинне ускладнення ЦД. В літературі накопичилося достатньо фактів первинності нейродегенеративних змін в сітківці при розвитку ДР. Нейродегенерація попереджує судинні зміни в очах при діабеті і доказовість цього ствердження має суттєве значення для пізнання патогенезу захворювання і подальшого покращення методів його лікування.

2. Важливим механізмом нейродегенерації при ДР є посилення оксидативного стресу. Надлишковий вміст активних форм кисню може змінювати структури макромолекул та викликати дисфункцію на клітинному або тканинному рівні. Високий вміст глюкози через активацію окиснення її надлишків запускає метаболічний каскад, який призводить до формування оксидативного та нітрозативного стресу. Ці механізми, ймовірно, є ключовими при діабетичних ускладненнях. При цьому найбільш ураженими оксидативно-нітрозативним стресом органелами в клітинах сітківки є мітохондрії. Формування мітохондріальної дисфункції внаслідок гіперглікемії, з порушенням клітинного дихання і посиленням продукції вільних радикалів у нейронах сітківки, сприяє подальшому розвитку їх нейродегенерації та поглибленню ДР.

3. Наступним важливим новим компонентом патогенезу ДР вважаємо є запалення. У сітківці при ЦД створюються умови для активації локального запалення. При дисфункції судинного ендотелію, оклюзії

капілярів накопичуються запальні цитокіни, що створює запальне середовище у сітківці. При цьому запальний каскад здійснюється на молекулярному рівні без клінічного прояву запалення. В свою чергу запальні процеси, що розвиваються в сітківці при діабеті, посилюють нейродегенерацію, сприяючи формуванню ретинопатії.

4. Розглянуті механізми діабетичних змін сітківки – нейродегенерація, оксидативний стрес, запалення – взаємопов'язані та доповнюють один одного при формуванні ланок патогенезу ДР. Вивчення цієї патології продовжується, нові дані, нові гіпотези патогенезу ДР обов'язково будуть з'являтися в наступних нових працях, тому що процес пізнання не зупинити.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

I.M. Mikheytsya

CURRENT VIEW ON PATHOGENIC MECHANISMS OF DIABETIC RETINOPATHY

*The Fialtov Institute of the Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine
e-mail: iradocira@gmail.com*

Diabetes mellitus (DM) and its complications are an actual problem of modern medicine. This pathology continues to spread throughout the world like a non-infectious epidemic. In this review new data about the role of different cellular mechanisms in forming of diabetic retinopathy (DR), namely, oxidative-nitrosative stress, mitochondrial dysfunction, neurodegeneration and inflammation. A new approach to DR pathogenesis is the primacy of the neurodegenerative changes in the retina vs previously held views of the problem as a microvascular pathology of the eye only. At the moment, hyperglycemia is considered as the main etiological factor of DR. Activation of the oxidation of excess glucose triggers a cascade of reactions with the formation of oxidative and nitrosative stress. Mitochondria are the most sensitive to oxidative-nitrosative organelles in cells of the retina. Hyperglycemia-induced mitochondrial dysfunction, with cellular respiration disruption and increased production of free radicals in neurons of the retina,

can promote their further degeneration and DR enhancing. Local inflammation in the retina, which is facilitated in DM, also considered as a new component of DR pathogenesis. In this case, the inflammatory cascade occurs at the molecular level without clinical manifestations of inflammation. The review provides analysis of modern literature data on this mechanism involving in retinal complications of DM. It is emphasized, that retinal inflammation in DM enhances neurodegeneration and promote retinopathy.

Keywords: diabetes mellitus, retina, oxidative-nitrosative stress, mitochondrial dysfunction, neurodegeneration, inflammation.

REFERENCES

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 128: 40-50.
2. Stitt AW, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2016; 51:156-86.
3. Kaestner KH, Powers AC, Naji A, Consortium H, Atkinson MA. NIH Initiative to Improve Understanding of the Pancreas, Islet, and Autoimmunity in Type 1 Diabetes: The Human Pancreas Analysis Program (HPAP). *Diabetes.* 2019; 68:1394-402.
4. Bettini ML, Bettini M. understanding autoimmune diabetes through the prism of the tri-molecular complex. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8:351.
5. Mezza T, Cinti F, Cefalo CMA, Pontecorvi A, Kulkarni RN, Giaccari A. beta-Cell fate in human insulin resistance and type 2 diabetes: A perspective on islet plasticity. *Diabetes.* 2019; 68:1121-9.
6. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, Feldman EL, et al. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes.* 2020; 69:1000-10.
7. Kanter JE, Hsu CC, Bornfeldt KE. Monocytes and macrophages as protagonists in vascular complications of diabetes. *Front Cardiovascul Med.* 2020; 7:10.
8. Spencer BG, Estevez JJ, Liu E, Craig JE, Finnie JW. Pericytes, inflammation, and diabetic retinopathy. *Inflammopharmacology.* 2020; 28:697-709.
9. van der Wijk AE, Hughes JM, Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Is leukostasis a crucial step or epiphenomenon in the pathogenesis of diabetic retinopathy? *J Leukoc Biol.* (2017) 102:993-1001.
10. Richner M, Ferreira N, Dudele A, Jensen TS, Vaegter CB, Goncalves NP. Functional and structural changes of the blood-nerve-barrier in diabetic neuropathy. *Front Neurosci.* 2018; 12:1038.
11. Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020; 2067:3-7.

12. Lynch SK, Abràmoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.* 2017; 139: 101-7.
13. Jonsson KB, Frydkjaer-Olsen U, Grauslund J. Vascular changes and neurodegeneration in the early stages of diabetic retinopathy: Which comes first? *Ophthalmic Res.* 2016;56(1):1-9.
14. Yau JW, Rogers SL KR, Lamoureux EL, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012; 35:556-64.
15. Frank RN. A comprehensive review of diabetic retinopathy-clinical aspects diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:48-58.
16. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110:1677-82.
17. Das A, McGuire PG, Ranganamy S Diabetic macular edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology.* 2015; 122 (7): 1375-94.
18. Anuj Sharma, Deepesh Arora. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. from *Diabetic Eye Disease*. Ed. by Giuseppe Lo Giudice. 2021.
19. Hirsch IB, Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c--need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. *JAMA.* 2010;303(22):2291-2.
20. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1859-68.
21. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight.* 2017; 2(14): e93751.
22. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, et al. Diabetic neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabet Care.* 2017;40(1):136-54.
23. Aristidis V. Rayaz AM. *Diabetic Neuropathy: Clinical Management.* Humana Press. 2007.
24. Hudiakova NV, Ivanov NV, Pchelin I Yu, et al. Diabetic neuropathy: molecular mechanisms of development and possibilities for pathogenetic therapy. *Juvenis Scientia.* 2019; 4:8-12.
25. Younis Ahmad Hajam , Raksha Rani, Shahid Yousuf Ganie, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives. *Cells.* 2022, 11, 552.
26. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1757:509-17.
27. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-25.
28. Tien T, Zhang J, Muto T, et al. High glucose induces mitochondrial dysfunction in retinal Muller cells: Implications for diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:2915-21.
29. Masser DR, Otalora L, Clark NW, et al. Functional changes in the neural retina occur in the absence of mitochondrial dysfunction in a rodent model of diabetic retinopathy. *J Neurochem.* 2017;143:595-608.
30. Han WH, Gotzmann J, Kuny S, et al. Modifications in retinal mitochondrial respiration precede Type 2 diabetes and protracted microvascular retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:3826-39.
31. Kowluru RA, Kowluru A, Veluthakal R, et al. TIAM1-RAC1 signalling axis-mediated activation of NADPH oxidase-2 initiates mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2014;57:1047-56.
32. Weidinger A. Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules.* 2015; 5:472-84.
33. Ortega AL. Oxidative and nitrosative stress in the metastatic microenvironment. *Cancers (Basel).* 2010;2(2):274-304.
34. Bauer G. Reactive oxygen and nitrogen species: efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis. *Anticancer Res.* 2000;20:4115-39.
35. Majima HJ, Indo HP, Suenaga S, et al. Mitochondria as Source of Free Radicals. In: Naito Y, Suematsu M, Yoshikawa T (eds.). *Free Radical Biology in Digestive Diseases.* Front Gastrointest Res. 2011; 29:12-22.
36. Hiroko P. Indo, et al. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *J Clin Biochem Nutr.* 2015; 56(1): 1-7.
37. Sharmele Selvaraji, Luting Poh, Venkateswaran Natarajan et al. Negative conditioning of mitochondrial dysfunction in age-related neurodegenerative diseases. *Cond Med.* 2019; 2(1): 30-9.
38. Ruchkin MP, Markelova EV, Fedyashev GA. Role of neuroproteins in retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Pacific Med J.* 2022;(3):32-5.
39. Lynch SK, Abràmoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.* 2017; 139: 101-7.
40. Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Front Immunol,* 2020. Inflammation.doi:10.3389/fimmu.2020.583687
41. Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. *Nature.* 2016; 529:316-25.
42. Lieth E, AJ Gardner Tw Fau-Barber, DA Barber Aj Fau-Antonetti, DA Antonetti. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 2000; 28 (1): 3-8.
43. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight.* 2017; 2:1-13.
44. Shen Nian, Amy C Y Lo, Yajing Mi, et al. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutic targets. *Eye Vis (Lond).* 2021;8(1):15.
45. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol.*

- 1985;103(1):51-4.
46. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest*. 1998;102(4):783-91.
 47. Carrasco E, Hernández C, Miralles A, Huguet P, Farrés J, Simó R. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2902-08.
 48. van Dijk HW, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3404-09.
 49. van Dijk HW, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3660-65.
 50. Elliott H, Sohn, Hille W, van Dijk, Chunhua Jiao, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(19): E2655-64.
 51. Gardner TW, Davila JR The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(1):1-6.
 52. Das PG, McGuire S Rangasamy. Diabetic macular edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology*, 2015;122 (7):1375-94.
 53. Fang EF, Scheibye-Knudsen M, Chua KF, et al. Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016; 17, 308-21.
 54. Blacker T S, Duchon M R Investigating mitochondrial redox state using NADH and NADPH autofluorescence. *Free Radic Biol Med*. 2016;100, 53-65.
 55. Pescosolido N, Barbato A, Stefanucci A, Buomprisco G. Role of electrophysiology in the early diagnosis and follow-up of diabetic retinopathy. *J Diabet Res*. 2015; 319692.
 56. Loukovaara S, Harju M, Immonen I. Macular blood flow measured by blue-field entoptoscopy and Heidelberg retinal flowmetry: comparison of two techniques in type 1 diabetes women during pregnancy. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87:506-10.
 57. Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Muller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017; 139:93-100.
 58. Tonade D, Liu H, Palczewski K, Kern TS. Photoreceptor cells produce inflammatory products that contribute to retinal vascular permeability in a mouse model of diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60:2111-20.
 59. Du Y, Veenstra A, Palczewski K, Kern TS. Photoreceptor cells are major contributors to diabetes-induced oxidative stress and local inflammation in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(41):16586-91.
 60. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30:343-58.
 61. Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. *Immunity*. 2017; 47:406-20.
 62. van Niekerk G, Davis T, Patterson HG, Engelbrecht AM. How does inflammation-induced hyperglycemia cause mitochondrial dysfunction in immune cells? *Bioessays*. 2019; 41:e1800260.
 63. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 1991; 139:81-100.
 64. Tryggestad JB, Shah RD, Braffett BH, et al. Circulating adhesion molecules and associations with hba1c, hypertension, nephropathy, and retinopathy in the treatment options for type 2 diabetes in adolescent and youth (TODAY) study. *Pediatr Diabet*. 2020; 21:923-31.
 65. Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, Terasaki T, Cunha-Vaz J, Ambrosio AF, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48:5257-65.
 66. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-35.
 67. Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(5):348-68.
 68. Tang L, Zhang C, Lu L, Tian H, Liu K, Luo D, Qiu Q, Xu GT, Zhang J. Melatonin maintains inner blood-retinal barrier by regulating microglia via inhibition of PI3K/Akt/Stat3/NF-κB signaling pathways in experimental diabetic retinopathy. *Front Immunol*. 2022; 13: 831660.
 69. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19:18-16.
 70. Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human retina. *Glia*. 2020; 68 (4): 768-96.
 71. Schmalen A, Lorenz L, Grosche A, et al. Proteomic phenotyping of stimulated Müller cells uncovers profound pro-inflammatory signaling and antigen-presenting capacity. *Front. Pharmacol*. 2021; 12, 771571.
 72. Boss J D, Singh P K, Pandya HK, et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58 (12):5594-603.
 73. Yingying Chen, Qinghong Xia, Yue Zeng, et al. Regulation of retinal inflammation: Focusing on Müller glia. *Front Cell Dev Biol*. 2022.

*Матеріал надійшов
до редакції 14.02.2023*