

Феритин у крові пацієнтів з діабетичною ретинопатією: маркер запалення чи анемії?

Л.В. Натрус¹, В.С. Цибульський², В.М. Ганюк¹, Ю.О. Панченко²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ;
e-mail: Lnatus777@gmail.com

Вимірювання вмісту феритину в крові є найбільш інформативним тестом для виявлення дефіциту заліза і рекомендований протоколами діагностики анемії. Проте феритин як маркер гострого та хронічного запалення неспецифічно підвищується при різних запальних станах. Активно вивчаються механізми, що відображують значну роль хронічного низькоінтенсивного запалення у патогенезі цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Метою нашої роботи було проаналізувати вміст феритину у плазмі пацієнтів із різною стадією діабетичної ретинопатії (ДР) на тлі ЦД2 у зіставленні із показниками гемограми та маркерами запалення. Вміст феритину у плазмі крові визначали імуноферментним аналізом у 106 пацієнтів із непроліферативною, помірною і прогресуючою проліферативною ДР. У пацієнтів виявили збільшення вмісту феритину відносно контрольної групи та прогресивне збільшення із поглибленням стадії ретинопатії. У осіб з помірною проліферативною ДР показник був більшим за контроль на 23%, а у осіб з прогресуючою проліферативною ДР – на 26%. У пацієнтів спостерігали різницю вмісту феритину залежно від статі. У чоловіків виявили збільшення вмісту феритину в 1,6 раза відносно значення у жінок, в осіб з проліферативною ДР показники відрізнялися в 1,1 та 1,3 раза. Кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну у них мали тенденцію до зниження порівняно з аналогічними показниками здорових чоловіків. У пацієнтів з ЦД2 вміст феритину був підвищений незалежно від базового анемічного стану, тому не може бути використаний як діагностичний тест дефіциту заліза. Виявили значиму двобічну кореляцію вмісту феритину та інтерлейкіну-10 ($r = 0,235$). Зі вмістом інтерлейкіну-1 β та ненейрональної ендолази кореляції не виявлено, що характеризує вміст феритину у крові пацієнтів з ДР на тлі ЦД2 як маркер хронічного запалення.

Ключові слова: феритин; еритроцити; гемоглобін; проліферативна; непроліферативна діабетична ретинопатія; низькоінтенсивне запалення.

ВСТУП

Визначення вмісту феритину в плазмі/сироватці крові нині є обов'язковим лабораторним тестом при обстеженні пацієнтів з підозрою на анемію чи анемічний синдром. Референтні діапазони цього показника відрізняються в різних лабораторіях, але значення від 30 до 300 нг/мл вважаються нормальними для чоловіків і від 10 до 200 нг/мл для жінок [1]. Зниження вмісту феритину менше ніж 10 нг/мл свідчить про виснаження запасів заліза. Отже, вимірювання вмісту феритину є найбільш інформативним тестом для діагностики

дефіциту заліза, перевершуючи протопорфірин еритроцитів, насичення трансферину, середній об'єм клітин або розподіл еритроцитів [2, 3]. Національні галузеві стандарти України рекомендують визначати вміст феритину у пацієнтів з підозрою на дефіцит заліза і з наявністю малих еритроцитів та/або зниженим вмістом гемоглобіну. Однак у всіх рекомендаціях вказано, що інтерпретувати цей показник як маркер залізодефіциту слід за відсутності у пацієнтів гострофазових реакцій.

Вміст сироваткового феритину широко визнаний як маркер гострого та хронічного

запалення і неспецифічно підвищується при різних запальних станах, зокрема хронічній хворобі нирок, ревматоїдному артриті та інших аутоімунних захворюваннях, а також на тлі гострої інфекції і при малігнізації [4].

Описано, що у середовищі культивованих клітин збільшувався вміст феритину разом із інтерлейкіном-1 β (ІЛ-1 β) і фактором некрозу пухлини- α (ФНП- α) [5]. Ruddell та співавт. [6] запропонували розглядати роль позаклітинного феритину як прозапальної сигнальної молекули. Вони показали, що клітини, оброблені феритином, активували кіназні шляхи (зокрема РІЗ-та MAP-кінази), що призвело до активації ядерного фактора каппа В (NF κ B) і підсилило експресію прозапальних медіаторів, включаючи ІЛ-1 β , індукцибельну NO-синтазу та інші.

Підвищений вміст феритину при цьому відображає збільшення загального запасу заліза в організмі, але, як це не парадоксально, ці запаси не доступні для кровотворення [7]. Фізіологічна роль феритину полягає у тому, щоб поглинати залізо і тим самим перешкоджати мікроорганізмам його використовувати. Ця спроможність підсилюється прозапальними цитокінами. Вважається, що розвиток відносного дефіциту заліза у тканинах, через його депонування у феритині, при запаленні та злоякісних новоутвореннях формується як захисний механізм для обмеження утилізації заліза патогенами та пухлинами [4, 7–9]. Цікаво, що ця функція була незалежною від вмісту заліза у феритині, і свідчить про те, що екзогенний феритин може мати інше значення, відмінне від його класичного як депо заліза.

Незважаючи на довгу історію клінічного використання сироваткового феритину, фундаментальні аспекти його біології все ще не з'ясовані. Наприклад, його тканинне походження, секреторний шлях, взаємодія рецепторів і клітинні ефекти тощо залишаються темами активних дискусій [3, 10]. Обговорюється проангіогенна активність феритину, що сприяє збільшенню нових кровоносних

судин [3]. Підвищення його вмісту на фоні запалення може являти собою фізіологічну реакцію у тканині для загоєння рани. Однак у пацієнтів з діабетичною ретинопатією (ДР) така модуляція ангіогенності може призводити до погіршення стану.

Метою нашої роботи було проаналізувати вміст феритину у плазмі пацієнтів із різною стадією ДР на тлі ЦД2 у зіставленні з показниками гемограми та маркерами запалення.

МЕТОДИКА

Дослідження виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України (протокол № 8 від 07.11.2022 року). Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Обстежено 106 пацієнтів із основним діагнозом ЦД2 тривалістю від 7 до 34 років. Середній вік пацієнтів 65,68 \pm 7,8 років. Жінок було 71 (67%), чоловіків – 35 (33%).

Усі пацієнти пройшли обстеження в офтальмологічній клініці: візометрію, рефрактометрію, статичну периметрію Humphrey, тонометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk SuperField і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана, спектрально-номенну оптичну когерентну томографію (ОСТ) на приладі Copernicus REVO, а також дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirlieHouse. Гоніоскопію проводили за потребою. За результатами обстеження виявляли стадію ДР за шкалою ETDRS [11]. Пацієнти були розподілені на групи відповідно до офтальмологічного

діагнозу. До 1-ї групи віднесли 58 пацієнтів, у яких визначили непроліферативну ДР різної тяжкості (level 47–53e), до 2-ї групи – 25 пацієнтів із помірно проліферативною ретинопатією (level 61–75), до 3-ї групи – 23 пацієнтів з прогресуючою проліферативною ДР (Advans_PDR, level 81–85). До контрольної групи ввійшли 64 особи, які не мали діагностованих порушень метаболізму і звернулися в клініко-діагностичну лабораторію Університетської клініки НМУ імені О.О. Богомольця для профілактичного огляду. Серед них жінок було 38 осіб (60%) віком $58,4 \pm 6,3$ років.

Венозну кров для досліджень збирали в пробірку (4 мл) із фіолетовою кришкою, що містила (EDTA, K3) як антикоагулянт, та аналізували за допомогою гематологічного аналізатора MicroCC-20 Plus (Китай). Далі центрифугували, відокремлювали плазму, маркували і заморожували при -20°C . У плазмі визначали вміст феритину методом твердофазного імуоферментного аналізу на фотометрі для мікропланшетів HiPo MPP-96, («Biosan», Латвія) із використанням планшетного промивача 3D-IW8 Inteliwasher, («Biosan», Латвія) та термошейкера PST-

60HL-4, («Biosan», Латвія) за допомогою набору: DiaМетра (Італія) чутливістю 0,04 нг/мл на 95%-й межі достовірності, межа вимірювання від 5 до 1000 нг/мл. Обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення QuantAssay 0.8.2.6.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм IBM SPSS Statistics 23 та MedStat. Розподіл результатів перевіряли на відповідність Гаусовському за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Групи порівнювали за непараметричними критеріями ANOVA. Кореляційний аналіз виконували за критеріями Пірсона та Спірмена. Для опису результатів (більшість вибірок були непараметричні) використовували значення медіани (Me) та стандартне відхилення ($\pm\sigma$). Діаграми надавали у вигляді стовпчиків із вказанням довірчого інтервалу (ДІ 95%).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених пацієнтів вмісту феритину збільшувався порівняно з контролем особливо із поглибленням стадії ретинопатії (рис. 1, а). У 1-й групі цей показник сягав $60,34 \pm 17,65$ нг/мл, у 2-й – $70,28 \pm 17,57$ нг/мл, що біль-

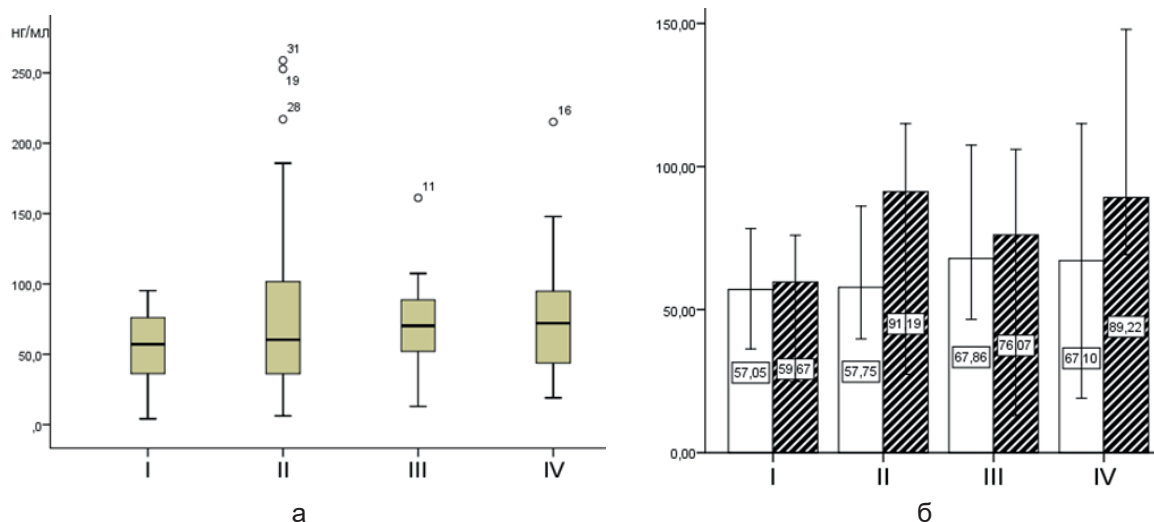


Рис. 1. Вміст феритину у плазмі залежно від стадії діабетичної ретинопатії (а), у групах із врахуванням гендерної відмінності (б). Смугасті стовпчики – показники у чоловіків, світлі – у жінок. I – контроль, II – непроліферативна, III – помірна проліферативна; IV – прогресуюча проліферативна діабетична ретинопатія

ше за контроль на 23% ($57,07 \pm 15,02$ нг/мл, $P = 0,077$). У 3-й групі вміст феритину становив $72,1 \pm 19,02$ нг/мл, що більше від контролю на 26% ($P = 0,064$). Залежно від статі (рис. 1, б) цей показник мав суттєву відмінність у групах пацієнтів, але не в контролі. Так, у 1-й групі відмінність була найбільшою, у чоловіків цей показник був у 1,6 раза більшим, ніж

у жінок. У 2-й групі показники відрізнялися в 1,1 раза, а в 3-й групі в 1,3 раза. Достовірних відмінностей ми не виявили через значну варіабельність результатів у групі, проте визначили чітку тенденцію збільшення вмісту феритину в плазмі чоловіків.

Згідно з протоколом гемограми ми аналізували кількість еритроцитів гемоглобіну та

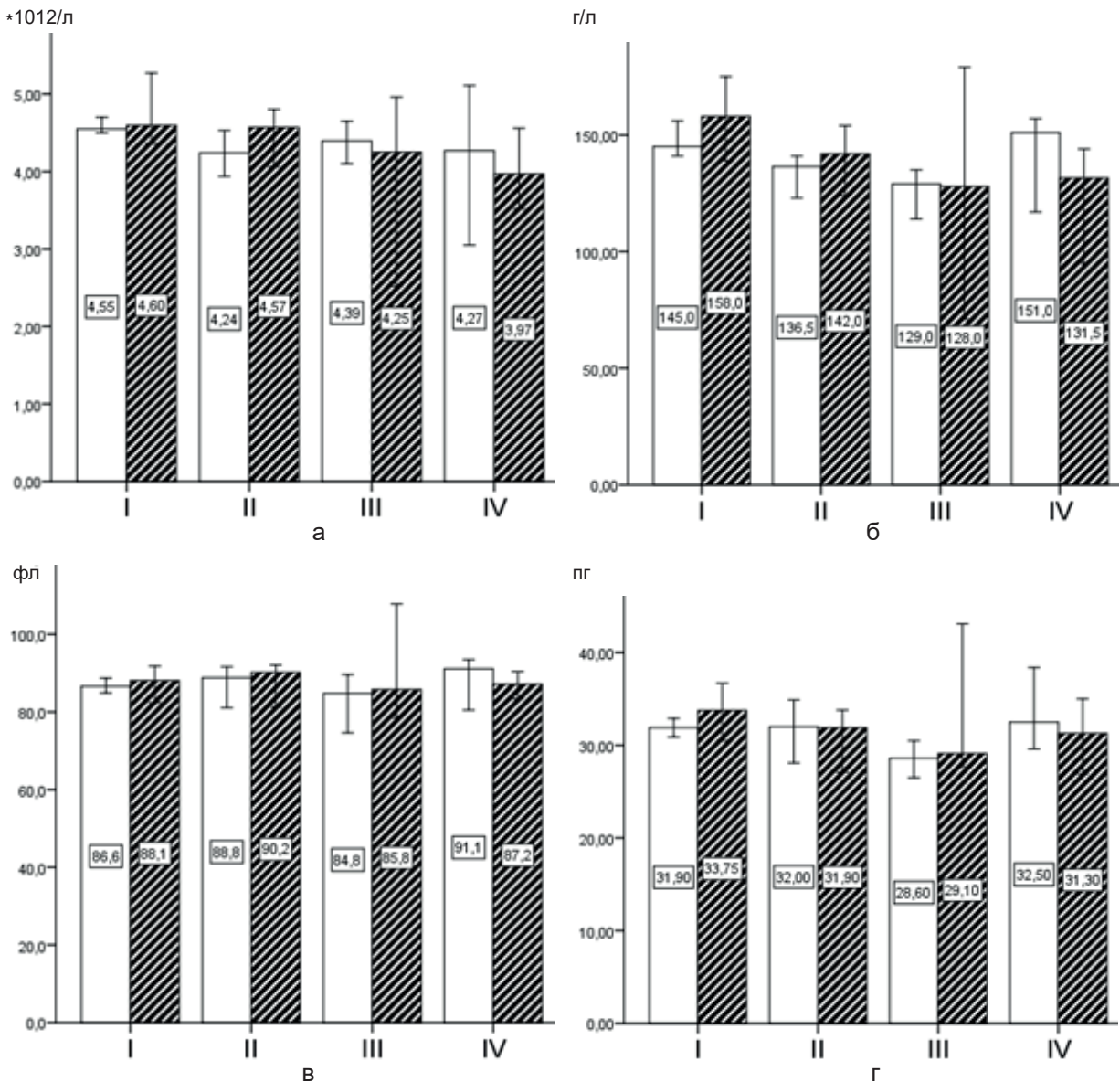


Рис. 2. Гендерні відмінності показників крові: кількість еритроцитів (а), вміст гемоглобіну (б), середній об'єм еритроцита (в), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (г) у групах обстежених: Смугасті стовпчики – показники у чоловіків, світлі – у жінок. I – контроль, II – непроліферативна, III – помірна проліферативна; IV – прогресуюча проліферативна діабетична ретинопатія. Вказано значення медіани в групі, ДІ 95%

основні показники, що віддзеркалюють їхні функціональні характеристики: середнє значення вмісту гемоглобіну в еритроцитах та середній об'єм еритроцита. Ми не виявили достовірних відмінностей між дослідними групами та контролем, а також залежно від статі. Однак за більшістю параметрів, спостерігали ознаки анемії на тлі ЦД2, враховуючи рекомендовані референтні межі для дорослих чоловіків: кількість еритроцитів $4,5\text{--}5,0 \times 10^{12}/\text{л}$, вміст гемоглобіну 130–160 г/л, середній об'єм еритроцита 75–100 фл, середнє значення вмісту гемоглобіну 24–33 пг. У групі пацієнтів-чоловіків ми виявили тенденцію до зниження вмісту гемоглобіну, числа еритроцитів та середнього значення вмісту гемоглобіну. Також ми не виявили ознаки анемії у групах жінок, їх показники практично не відрізнялися від контрольних і не суттєво відрізнялися в групах із різною стадією ДР. Так, у чоловіків кількість еритроцитів у контрольній сягала $4,64 \pm 0,31 \times 10^{12}/\text{л}$, у 1-й групі – $4,57 \pm 0,45 \times 10^{12}/\text{л}$, у 2-й – $4,24 \pm 0,62 \times 10^{12}/\text{л}$, у 3-й – $3,97 \pm 0,52 \times 10^{12}/\text{л}$. Аналогічна картина виявилася і при аналізі вмісту гемоглобіну крові у чоловіків: у контролі $158 \pm 13,84$ г/л, у 1, 2 і 3-й групах – $142 \pm 12,2$, $128 \pm 17,22$ і $131 \pm 16,41$ г/л відповідно.

Порівняно із середнім вмістом гемоглобіну в популяції дорослих чоловіків та референсними межами, ми виявили у пацієнтів з ДР зниження вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів на 10–26%. Такий стан еритроцитарної ланки кровотворення можна охарактеризувати як анемічний. У клінічній практиці аналогічний симптомокомплекс визначають як анемію хронічних захворювань. Механізм переважно пов'язують і хронічним запаленням, або гемолізом. У праці Нануик і співав. [12] показано, що осмотичний гемоліз еритроцитів у пацієнтів з проліферативною ДР був в 3–3,3 раза ($P < 0,05$) вищим, ніж у здорових осіб, однак його ступінь не відрізнявся залежно від тривало-

сті ЦД2. Механічний гемоліз еритроцитів у пацієнтів з проліферативною ДР виникав в 2,6–3 разів інтенсивніше при центрифугуванні впродовж 2 хв та в 3–3,75 разів більше при центрифугуванні впродовж 4 хв. Це є свідченням зменшення структурної стійкості клітин і втрати властивостей до механізмів ефективної перфузії, що неминуче поглиблює порушення мікроциркуляції.

Як ми вже вказували, клініцист призначає дослідження вмісту феритину для оцінки обміну заліза в організмі і ступеня анемії. Залізо є важливим мікроелементом, який бере участь у транспортуванні кисню, клітинному метаболізмі, синтезі ДНК, вродженому імунитеті, рості та розвитку [7, 8]. Вміст заліза у чоловіків і жінок коливається від 35 до 55 мг/кг маси тіла. Більшість заліза в організмі знаходиться в еритроцитах кісткового мозку, використовується для створення молекули гемоглобіну і подальшої доставки кисню до кожної клітини тіла. Зазвичай дорослі втрачають від 1 до 2 мг на день, головним чином через десквамацію епітеліальних клітин або незначну кровотечу; але це компенсується всмоктуванням заліза з їжі. Коли втрати перевищують надходження, розвивається дефіцит. Дефіцит заліза найпоширеніше порушення обміну мікроелементів та основна причина анемії [13]. Наслідки недостачі заліза клінічно виявляються як слабкість, втома, зниження фізичної та когнітивної працездатності, і особливо це відчують пацієнти із супутніми патологіями, зокрема з ЦД2 [14]. Але надлишок заліза є токсичним для клітин, оскільки каталізує утворення активних форм кисню, що призводить до оксидативного стресу [15], який є важливою патогенетичною ланкою багатьох захворювань, включаючи онкопатологію, серцеву недостатність, ЦД, нейродегенеративні захворювання тощо [16, 17]. Як ми вже вказували, продовжуються дослідження проангіогенної ролі феритину [3]. Локальне підвищення вмісту феритину, наприклад, на тлі запалення у сполучній тканині, може бути ефективним з точки зору

стимуляції ангіогенезу для успішного, своєчасного загоєння ран та регенерації. Проте спроможність феритину стимулювати неангіогенез у сітківці на тлі гіпоксії призведе до поглиблення стану пацієнтів з ДР.

Отже, оцінка обміну заліза, яка виконується в клініці через параметри гемограми та оцінку вмісту феритину має важливе значення для формування правильної фармакологічної стратегії ведення пацієнтів з анемією. Однак отримані результати свідчать, що у пацієнтів з ЦД2 вміст феритину підвищується незалежно від наявності анемічного стану, тому не може бути використаний як діагностичний тест оцінки залізодефіциту.

Стан хронічного запалення у пацієнтів з ЦД2 та його ускладненнями у вигляді ДР нині активно досліджується [18–21]. Вивчаються механізми, які на тлі діабету призводять до активації прозапальних шляхів та синтезу цитокінів. Вони розглядають залучення макрофагів сполучної тканини, бурих адипоцитів, нейроглії, В-лімфоцитів, мікробіоти тощо [22–24]. Враховуючи тривалий термін перебігу діабету, який іноді становить до 30–40 років, високий інтерес викликає пошук таргетних ланок фармакологічної стратегії для таких пацієнтів. Вивчаються впливи на холінергічні шляхи, імунну модуляцію або інші медіатори запалення, такі як Toll-подібні рецептори [25].

У нашій попередній роботі [26] ми вивчали у пацієнтів з ДР на тлі ЦД2 показники запалення: інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10 і маркер гліюзу – ненеурональну енолазу. Виявили підвищення в 1,7 раза ($P < 0,05$) інтерлейкіну-1 β у пацієнтів з ДР, у яких ЦД2 триває менше ніж 15 років порівняно з хворими із більшою тривалістю основного захворювання. Вміст ненеурональної енолази, також був вищим у цій групі пацієнтів, але без статистично значущої різниці. Ми дійшли висновку, що підвищення вмісту прозапальних цитокінів у плазмі крові пацієнтів свідчить про значну роль нейрозапалення в патогенезі ДР. Також можна припустити, що

підвищення у плазмі пацієнтів протизапального інтерлейкіну-10 демонструє системний механізм формування імунної відповіді, що є характерним для низькоінтенсивного (низькопорогового) хронічного процесу, перебіг якого триває роками.

У цій роботі ми провели кореляційний аналіз вмісту феритину із показниками: інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10 і ненеурональна енолаза і виявили значиму двобічну кореляцію вмісту феритину та інтерлейкіну-10 ($r = 0,235$, $P \leq 0,05$). Отже, ймовірно, підвищення вмісту феритину у крові пацієнтів з ЦД2 пов'язано із станом хронічного запалення і поглибленням ретинопатії.

Такі спостереження мають бути враховані в клінічних рекомендаціях обстеження пацієнтів із ЦД2 та ускладненнями у вигляді ДР. Оскільки виявлення «нормальних» цифр (або не знижених до критичних значень) феритину, які відображають інший механізм загального підвищення вмісту протеїну, може «камуфлювати» анемічний стан пацієнта і створити хибне уявлення клініциста про відсутність погіршення тканинного дихання у хворого.

ВИСНОВКИ

1. Виявили збільшення вмісту феритину у пацієнтів відносно контрольної групи особливо із поглибленням стадії ретинопатії. У 2-й групі показник був більшим за контроль на 23%, в 3-й групі – на 26% ($P = 0,064$). У пацієнтів спостерігали статистично недостовірну різницю вмісту феритину залежно від статі, що дає змогу говорити лише про тенденцію цих змін. В 1-й групі вміст феритину у чоловіків був вищим у 1,6 раза, в 2-1 групі у 1,1 раза, а в 3-й групі – 1,3 раза.

2. Кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну в крові пацієнтів-чоловіків мали тенденцію до зниження порівняно із аналогічними показниками здорових чоловіків. У пацієнтів з ЦД2 вміст феритину був підвищений незалежно від базового анемічного стану, тому не

може бути використаний як діагностичний тест дефіциту заліза.

3. Виявили значиму двобічну кореляцію вмісту феритину та інтерлейкіну-10, що характеризує феритин у крові пацієнтів з ДР на тлі ЦД2 як маркер хронічного запалення.

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.

**L.V. Natrus¹, V.S. Tsybulskyi², V.M. Hanyuk¹,
Yu.O. Panchenko²,**

FERRITIN IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND DIABETIC RETINOPATHY: A MARKER OF INFLAMMATION OR ANEMIA?

¹*Bogomolets National medical university, Kyiv;*
²*Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv; Lnaturus777@gmail.com*

Measuring the ferritin content in the blood is the most informative test for detecting iron deficiency and is recommended by the protocols for the diagnosis of anemia. However, ferritin as a marker of acute and chronic inflammation is nonspecifically increased in various inflammatory conditions. Mechanisms reflecting the significant role of chronic low-intensity inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) are being actively studied. Our aim was to analyze the content of ferritin in the plasma of patients with different stages of diabetic retinopathy (DR) on the background of T2DM in comparison with hemogram indicators and inflammatory markers. Ferritin content in blood plasma was determined by enzyme immunoassay in 106 patients with non-proliferative DR, moderate and progressive proliferative DR. The patients showed an increase in ferritin content relative to the control group and a progressive increase with deepening of the stage of retinopathy. In the group of moderate proliferative DR, the indicator was higher than the control by 23%, and in the group of progressive proliferative DR by 26%. The difference in ferritin content was observed in patients depending on gender. In men, an increase in ferritin content was found by 1.6 times relative to the value in women, in groups of proliferative DR, the indicators differed by 1.1 and 1.3 times. Indicators of the number of erythrocytes and hemoglobin content in the blood of male patients had a tendency to decrease compared to similar indicators of healthy men. In patients with T2DM, the ferritin content was elevated regardless of the underlying anemic

state, therefore, it cannot be used as a diagnostic test for iron deficiency. A significant two-way correlation of ferritin and interleukin-10 content was found ($r = 0.235$). No correlation was found with the index of interleukin-1b and non-neuronal enolase, which characterizes the content of ferritin in the blood of patients with DR on the background of T2DM as a marker of chronic inflammation.

Key words: ferritin; erythrocytes; hemoglobin; proliferative; non-proliferative diabetic retinopathy; low intensity inflammation.

REFERENCES

- Guillemin C, Plomteux G, Dezier JF, Paris M, Pressac M, Revenant MC, Vernet M. Valeurs de référence de la ferritine érythrocytaire chez l'enfant et l'adulte [Reference values of erythrocyte ferritin in children and adults]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1989;47(4):203-6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Int Med*. 1992;7:145-53.
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8):760-9.
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2007;6:457-63.
- Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood*. 1997;90:4979-86.
- Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva TJ, Watters DJ, Santambrogio P, Arosio P, Ramm GA. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2009;49:887-900.
- Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol*. 2009;46:387-93.
- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93:1721-41.
- Hintze KJ, Theil EC. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:591-600.
- Sangkhav V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv Nutr*. 2017 Jan 17;8(1):126-36.
- Davis M, Fisher M, Gangnon R, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early treatment diabetic retinopathy study report 18. *Investigat Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: 233-52.
- Hanyuk V, Petrenko O, Natrus L, Prusak O. Morpho-functional and structural changes of erythrocytes of patients with proliferative diabetic retinopathy and different duration of type 2 diabetes mellitus. *Oftalmol Zh*. 2021; 5:21-7.
- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Regan M, Weatherall D, Chou DP, Eisele TP, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123:615-24.

14. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372:1832-43.
15. Galaris D, Pantopoulos K. Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45:1-23.
16. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, Barcia JM. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxid Med Cell Long*. 2014, 102158.
17. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-70.
18. Mikheyeva IM. Current view on pathogenic mechanisms of diabetic retinopathy. *Fiziol Zh*. 2023;69(3): 106-4.
19. Bianco L, Arrigo A, Aragona E, Antropoli A, Berni A, Saladino A, Battaglia Parodi M, Bandello F. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Front Aging Neurosci*. 2022, Aug 16;14:937999.
20. Esmacili MH, Enayati M, Abkenar FK, Ebrahimian F, Salari A-A. Glibenclamide mitigates cognitive impairment and hippocampal neuroinflammation in rats with type 2 diabetes and sporadic Alzheimer-like disease. *Behav Brain Res*. 2020;379:112359.
21. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martin C. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275.
22. Olefsky JM, Glass CK, et al. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:219-46.
23. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121:2111-7.
24. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15:914-20.
25. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Pampikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, DeFtereos S, Tousoulis D. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol*. 2019 Apr;14(1):50-9.
26. Panchenko IuO, Tsybul'skyi VS, Natrus LV, Zakharevych GL. The level of neuroinflammatory markers in patients with diabetic retinopathy in the setting of type 2 diabetes mellitus and genetically determined hyperhomocysteinemia. *Oftalmolog Zh*. 2024; 4:13-20.

*Матеріал надійшов
до редакції 14.08.2024*