

Я. І. Пенішкевич, О. М. Слободян*, О. П. Кучук, П. М. Скорейко*

*Кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології (зав. – проф. О. Б. Боднар); *анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. О. М. Слободян) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці*

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ТА МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Резюме. Науковці розглядають сітківку передусім як кровоносні судини, зоровий нерв і пігментний епітелій, тоді як нейробіологи розглядають її ширше: як мережу нейронів і глії (астроцити, клітини Мюллера та мікрогліальні клітини), які становлять приблизно 95 % сітківки з кровоносними судинами, що є менше 5 % маси сітківки. Нейрони, глія та мікроглія метаболічно пов'язані, і нейрони (фоторецептори, біполярні клітини, горизонтальні клітини, амакринові клітини та гангліозні клітини) інтегруються та передають зорові сигнали в мозок. Діабетична ретинопатія (ДР), яку зазвичай класифікують як мікросудинне ускладнення діабету, тепер визнано нейроваскулярним ускладненням або сенсорною нейропатією. Оскільки нейродегенерація є ранньою подією в патогенезі ДР, ми розглядаємо механізми, які сприяють нейродегенерації сітківки. Також ми коментуємо, як метаболічні та порушення регуляції метаболізму глутамату, можуть сприяти нейродегенерації сітківки під час діабетичної ретинопатії.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, механізми нейродегенерації, морфологія сітківки, оптична когерентна томографія.

Діабетична ретинопатія (ДР) залишається найчастішою причиною порушення зору серед населення працездатного віку. Це також головна світова причина сліпоти. Станом на 2010 рік, за оцінками, 95 мільйонів людей мають ознаки ДР, і у третини з них розвивається захворювання, що загрожує зору. Очікується, що в найближчі роки ці цифри зростуть через пандемію цукрового діабету (ЦД) і через збільшення тривалості життя [1-5].

Основними клінічними ознаками ДР є переважно судинні, включаючи мікроаневризми, крововиливи, закупорки капілярів та ліпопротеїнові ексудати. Окрім судинних змін, були описані нейродегенеративні зміни, включаючи нейронний апоптоз, втрату тіл гангліозних клітин, гліальну реактивність і зменшення товщини внутрішніх шарів сітківки на ранніх стадіях ДР [6-8].

Подібні прояви структурної нейропатії пояснюють нейроретинальний функціональний дефіцит, який відомий у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), навіть до появи явної ретинопатії. Кілька досліджень показали аномалії електроретинограми, втрату темної адаптації та контрастної чутливості та порушення кольорового зору незалежно від судинної ретинопатії [9-11].

Переважними критеріями за якими діагностують і класифікують ДР є її судинні особливості.

До них належать: мікроаневризми, точкові крововиливи та твердий ексудат на ранніх стадіях і неоваскуляризація сітківки та крововиливи у склоподібне тіло у більш проліферативних стадіях. Останніми роками зростає інтерес до внеску нейроретинальної дегенерації в патогенез ДР, що називається діабетичною нейродегенерацією сітківки (DRN). Велика кількість літературних даних припускають, що DRN супроводжується зниженням зорових функцій. Це підтверджено дослідженням електрофізіологічних показників, поля зору, підтверджено втратою клітин сітківки за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ), яка передує судинним фенотипам ДР. Проте, ще належить з'ясувати, що є основною ініціюючою подією: нейропатія чи васкулопатія, а також відносний внесок нейропатії проти васкулопатії в загальну інвалідність по зору [12-14].

Мета дослідження: аналіз морфологічних змін судин сітківки та їхньої ролі у механізмі діабетичної ретинопатії.

Молекулярні механізми нейродегенерації при ДР. Оскільки гіперглікемія є метаболічним порушенням, зумовленим ЦД, багато спроб пояснити патогенез ДР пов'язані з гіперглікемією як причинним фактором у тій чи іншій формі. Наприклад, активація протеїнкінази С (PKC), [15], утворен-

ня кінцевих продуктів прогресуючого глікування (AGE), [16] збільшення потоку через поліоловий шлях [17] і посилення окисного стресу [18] є одними з них. Це запропоновані механізми, за допомогою яких гіперглікемія справляє свій шкідливий вплив на сітківку.

Основним шляхом утворення AGE є неферментативний, коли молекули глюкози зв'язуються із залишками амінів на білках, ліпідах або нуклеїнових кислотах. В експериментальних моделях ЦД вони взаємодіють з рецептором AGE (RAGE), який разом із гліальним фібрилярним кислим білком (GFAP) активується в клітинах Мюллера [19]. Циркуючі AGE стимулюють RAGE в клітинах Мюллера, що викликає вивільнення запальних цитокінів, таких як VEGF і моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 (MCP-1) [20]. Інгібування утворення AGE, отриманого з метилглюксалою, запобігає нейрогліальній і судинній патології сітківки [21].

Переважають механізми, що перераховані вище, а саме окислювальний стрес і утворення AGEs супроводжували нейродегенерацію під час ДР. Окислювальний стрес відноситься до середовища, коли є надлишкові рівні активних форм кисню (АФК) або атомів кисню з неспареними електронами. АФК можуть змінювати структуру інших сполук, таких як дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК), що, у свою чергу, може призвести до дисфункції клітинного та тканинного рівнів.

Одна з теорій щодо того, як АФК можуть збільшуватися під час діабету, припускає, що високі рівні глюкози стимулюють посилений потік через шляхи циклу гліколітичної та трикарбонової кислот (ТСА), таким чином наповнюючи мітохондрії електронами [22].

Маркери підвищеного окислювального стресу були пов'язані з нейродегенерацією сітківки при експериментальному ЦД [22], і було показано, що лікування поглиначем АФК зменшує нейродегенеративні зміни в гангліозних клітинах сітківки діабетичних щурів [23]. Однак проблема АФК при такому хронічному захворюванні, як ДР, залежить від ступеня, до якого окислювальний стрес перевищує фізіологічні адаптації, оскільки АФК також опосередковують нейропротекторні ефекти через рецептор TrkB [24].

Очевидно, що гіперглікемія є важливим компонентом метаболічної дисрегуляції діабету, але, на нашу думку, немає остаточних доказів того, що сама по собі гіперглікемія є основним збудником ретинопатії у людей. Краще розуміння ролі інших аспектів метаболізму, включно з ліпідами, глюкагоном і пролактином, буде необхідним для повної оцінки механізмів ДР.

Отже, клітинна дисфункція в поєднанні з біохімічними змінами, такими як гіперглікемічна псевдогіпоксія, активація шляху протеїнкінази С, окислювальний стрес і підвищене утворення кінцевих продуктів глікації (AGE) викликають запальний каскад, що спричиняє пошкодження сітківки [25].

Глутамат, як один із основних збуджуючих амінокислотних нейромедіаторів у сітківці, також відіграє роль у діабетичній нейродегенерації сітківки (DRN). Дослідження на тваринах показали зв'язок між надмірним рівнем глутамату та нейротоксичністю як у центральній нервовій системі, так і в сітківці [26].

Існує гіпотеза, що токсичні ефекти опосередковуються надмірною активацією глутаматного NMDA-рецептора, що забезпечує внутрішньоклітинний приплив кальцію. Підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, у свою чергу, починає каскад, що призводить до кінцевої смерті клітин, причому гангліозні клітини сітківки стають чутливими до ексайтотоксичності глутамату [27].

Припускають, що глутамат може відігравати певну роль у ДР, що частково базується на вимірюваннях підвищених рівнів глутамату в склоподібному тілі пацієнтів з проліферативною ДР порівняно зі здоровими особами контролю. Було також показано, що діабет викликає зміни в субодиницях рецепторів глутамату сітківки людини.

Підвищене імунне фарбування субодиниці рецептора глутамату, GluR2, у внутрішньому плексиформному (IPL) шарі та зовнішньому плексиформному шарі (OPL) посмертних людських очей вказує на підвищені рівні цих білків в тканинах. Однак його конкретну роль у діабетичній нейродегенерації сітківки (DRN) ще належить встановити.

Нейромедіатор глутамат необхідний для ефективного міжклітинного зв'язку між нейронами. Однак надмірні пресинаптичні рівні глутамату в центральній нервовій системі можуть призвести до ексайтотоксичності, яка відповідає патогенезу нейродегенеративних розладів, таких як хвороби Паркінсона та Альцгеймера [28].

У цій парадигмі аномально високі рівні глутамату в синаптичній щілині призводять до збільшення притоку кальцію в постсинаптичні нейрони, що, у свою чергу, може ініціювати проапоптотичні сигнальні каскади через каспазозалежні та каспазозалежні механізми [25-29].

Ймовірно, такі події сприяють спостережуваному збільшенню апоптичних нейронів у сітківці під час ДР. Основними потенційними механізмами, за допомогою яких ЦД змінює рівновагу глутамату та глутаміну між гліальними клітинами та нейронами в сітківці є наступні. Перше, діабет знижує

активність ферменту глутамінсинтетази в клітинах Мюллера, що перешкоджає здатності цих клітин перетворювати надлишок глутамату на глутамін. По-друге, порушується окислення глутамату до α -кетоглутарату. По-третє, поглинання глутамату клітинами Мюллера знижується, що призводить до позаклітинного накопичення глутамату в нейросітківці.

Незважаючи на те, що рівень глутамату в склоподібному тілі пацієнтів із прогресуючою ДР явно підвищується [30], залишається невідомим, який із цих механізмів є найважливішим фактором ексайтотоксичності глутамату.

Цікаво, що загальний інгібітор трансаміназ, амінооксиацетат, блокував окислення глутамату в контрольній сітківці, але не викликав подальшого дефіциту в сітківці діабетичних щурів, що свідчить про те, що зниження швидкості окислення глутамату викликане порушенням трансамінації між глутаматом і кето-кислотами, таким чином зменшуючи виробництво α -кетоглутарату з глутамату та кінцеве окислення вуглецю глутамату [26].

У сукупності ці дані свідчать про те, що ЦДТ може порушувати поглинання та метаболізм глутамату, що призводить до потенційного накопичення позаклітинного глутамату, що призводить до ексайтотоксичності, при якій надлишкова стимуляція глутамату викликає неконтрольовану внутрішньоклітинну реакцію кальцію в постсинаптичних нейронах.

Клітини Мюллера змінюють поглинання глутамату, що також може сприяти ексайтотоксичності при ЦД. Останнє викликає надмірне синаптичне накопичення глутамату. Імунореактивність до аспартату була підвищена в клітинах Мюллера діабетичних щурів, що вказує на більш повільне очищення глутамату, тоді як вирізані клітини Мюллера у STZ-щурів після 1 місяця діабету продемонстрували знижену активність транспортера глутамату, виміряну методом patch clamp [28-30].

Останніми експериментальними дослідженнями на мишачих клітинах Мюллера показано, що високий рівень глюкози не впливає на експресію та активність цистин-глутаматного обмінника (хСТ), але індукція окислювального стресу в цих клітинах більш ніж подвоює експресію хСТ мРНК і підвищує його активність, тоді як активність транспортера глутамату GLAST була помірно знижена окисним стресом.

ЦД знижує активність транспорту глутамату, потенційно підвищуючи концентрацію позаклітинного та синаптичного глутамату в сітківці. В результаті це може призвести до ексайтотоксичної загибелі клітин Мюллера.

Дослідження показали, що ЦД може змінити регуляцію експресії рецепторів глутамату на додаток до потенційного дисбалансу в циклі глутамат-глутамін. Наприклад, імуногістохімічне дослідження порівняння вмісту рецептора α -аміно-3-гідрокси-5-метил-ізоксазол-4-пропіонату (AMPA) та експресії білка субодиниці рецептора глутамату N-метил-D-аспартату (NMDA) у 12 діабетичних та в контрольних донорських очей показало, що імунореактивність субодиниць GluR2 і NR1 була значно підвищена при ЦД. Імунореактивність рецепторних субодиниць AMPA і NMDA Glu2/3 і NMDA1 на очах діабетичних щурів показала, що остання також була підвищена. Одним з цих досліджень субодиниці AMPA-рецептора GluR2 фосфорилування та клітинного розподілу встановило зміни на ранніх стадіях ЦД, можливо вказуючи на зсув у рециркуляції рецепторів [30].

Високий вміст глюкози також збільшив експресію субодиниці GluR2 культивованими нейронами сітківки, тоді як експресія субодиниць GluR1 і GluR6/7 була знижена і збігалася зі зниженням проникності кальцію через канали, асоційовані з рецептором AMPA, [26-28, 30]

Отже, підвищений рівень глутамату може бути наслідком зміненого метаболізму глутамату та зниження гліального поглинання (або навпаки). Вони можуть супроводжуватися адаптивними змінами вмісту та зв'язування рецепторів глутамату. Комбіновані зміни в сигнальній системі глутамату можуть зрештою збільшити апоптоз, незважаючи на компенсаторні механізми, розроблені для захисту нейронів, і результуючий дисбаланс у нейротрансмісійній активності також може призвести до дисфункції обробки зорового сигналу в сітківці та до апоптозу. Отже, гіпотеза ексайтотоксичності глутамату передбачає механізм не тільки збільшення загибелі клітин, але й втрати зорової функції при ЦД.

У пацієнтів з діабетом 1 типу з мінімальною судинною ретинопатією за допомогою ОКТ було продемонстровано зменшення товщини внутрішніх шарів сітківки, включаючи шар гангліозних клітин.

Численними перехресними дослідженнями за допомогою ОКТ встановлено анатомічні зміни в нейронах сітківки при ЦД, особливо що стосується діабетичної нейродегенерації сітківки (DRN).

Існують суперечливі дані щодо товщини сітківки при DRN. Деякі дослідження повідомляють про зменшення товщини, зокрема NFL та внутрішнього плексіформного комплексу гангліозних клітин (GCL-IPL) у різних когортах ЦД як 1, так і 2 типу (ЦД 1 та ЦД 2 відповідно), в тому числі без клінічно видимої ретинопатії або з мінімальною ретинопатією. Тоді як інші дослідження де-

монструють збільшення товщини або відсутність змін взагалі.

Параметри товщини, отримані за допомогою ОКТ, можуть додатково змінюватися залежно від тривалості СД. Так, значні негативні кореляції товщини GCC і товщини RNFL з тривалістю цукрового діабету 1 та рівнями гемоглобіну A1c відповідно було виявлено авторами.

Нейродегенеративні впливи ЦД на сітківку за допомогою ОКТ було досліджено багатьма вченими. Сон та ін. протягом 4-річного періоду вони виявили прогресуюче, поступове витончення NFL (0,25 мкм/рік) і GCL-IPL (при 0,29 мкм/рік), що значно перевищує вікове зменшення товщини, яке в середньому становить близько 0,1 мкм/рік на шар [27-30].

Якщо поточну швидкість дегенерації екстраполювати на наступні 10-20 років, то величина нервової втрати від DRN буде порівнянна з тією, що спричинена важкою глаукомою. Проте, порівняно з глаукоматозним пошкодженням, яке класично пов'язане зі скотоною, автори припустили, що втрата, пов'язана з діабетичним DRN, швидше за все, може бути дифузною. Авторів відзначили, що втрата NFL і GCL-IPL не залежали від віку, статі, наявності або прогресування DR і гемоглобіну A1c. Це дослідження прийшло до висновку, що нейроретинальна втрата прогресує зі збільшенням тривалості ЦД і що ДН передує мікросудинним проявам ЦД [30].

Про збільшення товщини шарів сітківки у пацієнтів на ЦД повідомляли також інші дослідження, результати узгоджуються з подібними повідомленнями про тимчасове збільшення товщини внутрішніх шарів сітківки в гістологічних дослідженнях сітківки діабетичних щурів. Було припущено, що основною причиною цієї спостережуваної зміни є втрата цілісності гематоретинального бар'єру, особливо внутрішнього бар'єру, що супроводжується підвищенням проникності судин і набряком.

Варіації товщини, які спостерігаються в цих дослідженнях, можуть бути частково пов'язані з різницею, пов'язаною з пацієнтами, за типом та тривалістю ЦД, рівнем глікемічного контролю та стадією DR, а також віком і статтю пацієнтів. Також можуть існувати варіації на індивідуальному рівні базових очних вимірювань, пов'язаних з внутрішньоочним тиском і помилкою рефракції, факторами, які, як відомо, впливають на товщину RNFL. Враховуючи динамічну природу ЦД, встановлення узгодженого моменту часу дослідження часто буває складним. Відсутність тимчасової точності тому може ускладнити оцінку, а також може пояснити, чому деякі дослідження показали пото-

нення, інші потовщення, і чому в деяких дослідженнях не спостерігалось змін товщини. Таким чином, нервові структурні зміни на ОСТ, здається, відбуваються на ранніх стадіях перебігу захворювання. Однак ще не встановлено, чи відбуваються зміни у NFL чи зміни у GCL [30].

Ван Дейк та ін. припустили, що спостережуване зменшення внутрішньої товщини сітківки спочатку може бути наслідком втрати периферичних гангліозних клітин з подальшим витонченням периферичного RNFL у макулярній області, що є більш чутливим показником діабетичної нейродегенерації [28-30].

Отже, апоптоз судинних і нервових клітин при ЦД чітко встановлений, і ці патології добре охарактеризовані на тваринних моделях і посмертних тканинах людини. Змінене збудження глутамату, зниження сигналізації трофічного фактора, окислювальний стрес і нейрозапалення є одними з багатьох потенційних причин збільшення апоптозу і є важливими механізмами-кандидатами для подальшого вивчення.

Наступні кроки до кращого розуміння механізму діабетичної ретинопатії повинні охоплювати нові виклики, які виходять за рамки подальшої характеристики патології. Враховуючи труднощі у виявленні невеликих кількостей апоптозу, навіть у тваринних моделях діабету, ми повинні звернути увагу на його фізіологічне значення для захворювання людини. Ми припускаємо, що наступними важливими питаннями щодо індукованого діабетом апоптозу сітківки є: Наскільки добре тваринні моделі повторюють те, що відбувається у людей? Які механізми індукують апоптоз клітин сітківки? Які судинні та нейронні функціональні наслідки апоптозу сітківки? Експерименти, спрямовані на вирішення цих питань, допоможуть наблизити область діабетичної ретинопатії до розуміння того, як зменшити ризик погіршення зору в осіб, які страждають на діабет.

Нейродегенерація сітківки відіграє все більш визнану роль у діабетичній ретинопатії та може виникнути перед судинними змінами. Проте необхідні більш поздовжні дослідження, щоб краще встановити часовий зв'язок між васкулопатією та нейропатією, прогресуванням DRN з часом і впливом нейродегенерації на функцію зору. Тимчасове виникнення DRN щодо судинних змін також слід повторно оцінити, використовуючи більш чутливі засоби виявлення судинної патології, такі як ОКТ-ангіографія (ОСТА), оскільки ОСТА може виявити судинні зміни, невидимі на флуоресцеїновій ангіограмі або фотографіях очного дна. Крім того, необхідні додаткові зусилля для стандартизації методів

моніторингу нейродегенерації, щоб забезпечити однаковість у всіх дослідженнях. І нарешті, хоча для розробки нейропротекторних агентів важливо розуміти основний(-і) механізм(и) нейродегенерації, спричиненої цукровим діабетом, дослідники також повинні зосередитися на розробці оптимальних методів доставки ліків і визначенні клінічно значущих результатів для успішної оцінки впливу нейропротекторних агентів у хворих на ЦД.

Висновки. 1. Апоптоз судинних і нервових клітин при ЦД чітко встановлений, і ці патології добре охарактеризовані на тваринних моделях і посмертних тканинах людини. 2. Необхідні дослідження щодо встановлення часового зв'язку

між васкулопатією та нейропатією, прогресуванням DRN з часом і впливом нейродегенерації на функцію зору. 3. Наступні кроки до кращого розуміння механізму діабетичної ретинопатії повинні охоплювати нові виклики, які виходять за рамки подальшої характеристики патології.

Перспективи подальших досліджень. Подальше дослідження основних молекулярних механізмів може стати ціллю для розробки нових ранніх оперативних втручань. Тут ми представляємо огляд поточного розуміння та нових уявлень про патофізіологію ДР, морфологію, а також клінічні методи діагностики і лікування пацієнтів з ДР.

References

1. Hammer SS, Busik JV. The role of dyslipidemia in diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017 Oct; 139:228-36. doi: 10.1016/j.visres.2017.04.010.
2. Natrus LV, Gayova LV, Byhovets MYu, Osadchuk YuS, Konovalov SE. The value of regulatory effects on lipid metabolism in during complicated diabetes mellitus. *Fiziologichniy Zhurnal.* 2020;66(1):25-34. [in Ukrainian].
3. Bykhovets M. Information value of biochemical markers for evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycaemia in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. *East European Scientific Journal (Warsaw, Poland).* 2019;9(49),1:19-25.
4. Petrenko OV, Natrus LV, Tavartkiladze K. Features of blood cells' fatty acids content in patients with diabetic retinopathy. *Arkhiv Oftalmologii Ukrainy.* 2017;3(19):54-60. [in Ukrainian].
5. Mahendran Y, Ågren J, Uusitupa M, Cederberg H, Vangipurapu J, Stančáková A, et al. Association of erythrocyte membrane fatty acids with changes in glycemia and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jan;99(1):79-85. doi: 10.3945/ajcn.113.069740.
6. Matthaeus C, Lahmann I, Kunz S, Jonas W, Melo AA, Lehmann M, et al. EHD2-mediated restriction of caveolar dynamics regulates cellular fatty acid uptake. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020 Mar 31;117(13):7471-7481. doi: 10.1073/pnas.1918415117.
7. Koehrer P, Saab S, Berdeaux O, Isaïco R, Grégoire S, Cabaret S, et al. Erythrocyte phospholipid and polyunsaturated fatty acid composition in diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2014 Sep 4;9(9): e106912. doi: 10.1371/journal.pone.0106912.
8. Harris WS, Luo J, Pottala JV, Margolis KL, Espeland MA, Robinson JG. Red Blood Cell Fatty Acids and Incident Diabetes Mellitus in the Women's Health Initiative Memory Study. *PLoS One.* 2016 Feb 16;11(2): e0147894. doi: 10.1371/journal.pone.0147894.
9. Bukowiecka-Matusiak M, Burzynska-Pedziwiatr I, Sansone A, Malachowska B, Zurawska-Klis M, Ferreri C, et al. Lipid profile changes in erythrocyte membranes of women with diagnosed GDM. *PLoS One.* 2018 Sep 14;13(9): e0203799. doi: 10.1371/journal.pone.0203799.
10. Castro-Correia C, Sousa S, Norberto S, Matos C, Domingues VF, Fontoura M, et al. The Fatty Acid Profile in Patients with Newly Diagnosed Diabetes: Why It Could Be Unsuspected. *Int J Pediatr.* 2017;2017:6424186. doi: 10.1155/2017/6424186.
11. Bei F, Jia J, Jia YQ, Sun JH, Liang F, Yu ZY, et al. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids Health Dis.* 2015 Aug 26; 14:96. doi: 10.1186/s12944-015-0094-2.
12. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol.* 2016 Dec;172:72-9. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.012.
13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.

14. Bek T. Diameter changes of retinal vessels in diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rep.* 2017;17:82. doi: 10.1007/s11892-017-0909-9.
15. Naruse K, Nakamura J, Hamada Y, Nakayama M, Chaya S, Komori T, et al. Aldose reductase inhibition prevents glucose-induced apoptosis in cultured bovine retinal microvascular pericytes. *Exp Eye Res.* 2000 Sep;71(3):309-15. doi: 10.1006/exer.2000.0882.
16. Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem.* 2013;20(26):3218-25. doi: 10.2174/09298673113209990022.
17. Tavakol Moghadam S Ms, Najafi SS Ms, Yektatalab S Ph D. The Effect of Self-Care Education on Emotional Intelligence and HbA1c level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2018 Jan;6(1):39-46.
18. Singh M, Kapoor A, Bhatnagar A. Physiological and Pathological Roles of Aldose Reductase. *Metabolites.* 2021 Sep 27;11(10):655. doi: 10.3390/metabo11100655.
19. Chang KC, Petrash JM. Aldo-Keto Reductases: Multifunctional Proteins as Therapeutic Targets in Diabetes and Inflammatory Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1032:173-202. doi: 10.1007/978-3-319-98788-0_13.
20. Kowluru RA. Diabetic Retinopathy and NADPH Oxidase-2: A Sweet Slippery Road. *Antioxidants (Basel).* 2021 May 15;10(5):783. doi: 10.3390/antiox10050783.
21. Fujii J, Homma T, Miyata S, Takahashi M. Pleiotropic Actions of Aldehyde Reductase (AKR1A). *Metabolites.* 2021 May 26;11(6):343. doi: 10.3390/metabo11060343.
22. Balestri F, Moschini R, Mura U, Cappiello M, Del Corso A. In Search of Differential Inhibitors of Aldose Reductase. *Biomolecules.* 2022 Mar 22;12(4):485. doi: 10.3390/biom12040485.
23. Ahuja P, Waris A, Siddiqui SS, Mukherjee A. Single nucleotide variants of receptor for advanced glycation end-products (AGER) gene: is it a new opening in the risk assessment of diabetic retinopathy?-a review. *J Genet Eng Biotechnol.* 2022 Jan 31;20(1):17. doi: 10.1186/s43141-022-00297-5.
24. Salazar J, Navarro C, Ortega A, Nava M, Morillo D, Torres W, et al. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 6;18(14):7236. doi: 10.3390/ijerph18147236.
25. Mengstie MA, Chekol Abebe E, Behaile Teklemariam A, Tilahun Mulu A, Agidew MM, Teshome Azezew M, et al. Endogenous advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic diabetic complications. *Front Mol Biosci.* 2022 Sep 15;9:1002710. doi: 10.3389/fmolb.2022.1002710.
26. Shen CY, Lu CH, Wu CH, Li KJ, Kuo YM, Hsieh SC, et al. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Molecules.* 2020 Nov 27;25(23):5591. doi: 10.3390/molecules25235591.
27. Fournet M, Bonté F, Desmoulière A. Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging. *Aging Dis.* 2018 Oct 1;9(5):880-900. doi: 10.14336/AD.2017.1121.
28. Oshitari T. Neurovascular Impairment and Therapeutic Strategies in Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 31;19(1):439. doi: 10.3390/ijerph19010439.
29. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020 Oct;37:101799. doi: 10.1016/j.redox.2020.101799.
30. Bokhary K, Aljaser F, Abudawood M, Tabassum H, Bakhsh A, Alhammad S, et al. Role of Oxidative Stress and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Ophthalmic Res.* 2021;64(4):613-21. doi: 10.1159/000514722.

MOLECULAR MECHANISMS AND MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF DIABETIC RETINOPATH

Abstract. Scientists consider the retina primarily as blood vessels, optic nerve, and pigment epithelium, while neuroscientists view it more broadly: as a network of neurons and glia (astrocytes, Müller cells, and microglial cells) that make up approximately total amount of the retina with blood vessels, which is less than 5 % of retinal mass. Neurons, glia, and microglia are metabolically linked, and neurons (photoreceptors, bipolar cells, horizontal cells, amacrine cells, and ganglion cells) integrate and transmit visual signals to the brain. Diabetic retinopathy (DR), is usually classified as a microvascular complication of diabetes mellitus, and currently is recognized

as a neurovascular complication or sensory neuropathy. We address the mechanisms that contribute to retinal neurodegeneration, as last is an early event in the pathogenesis of DR. We also comment on how the metabolic and dysregulated glutamate metabolism may contribute to retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy.

Key words: diabetic retinopathy, neurodegeneration mechanisms, optical retinal morphology, coherence tomography

Відомості про авторів:

Пенішкевич Ярослав Іванович – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Слободян Олександр Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Кучук Олег Петрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Скорейко Петро Михайлович – кандидат медичних наук, асистент кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Information about the authors:

Penishkevych Yaroslav I. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of pediatric surgery, otolaryngology and ophthalmology of the Institutions of higher education of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Slobodian Oleksandr M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of the Institutions of higher education of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Kuchuk Oleg P. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of pediatric surgery, otolaryngology and ophthalmology of the Institutions of higher education of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Skoreiko Petro M. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of the Institutions of higher education of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 08.05.2024 р.

Рецензент – проф. Н. В. Пашковська (Чернівці)