УДК 617.735-002-079.4-06:616.379-008.64:577.175.14
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-9

А. Ю. Венгер *https://orcid.org/0009-0001-3428-5572*

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ХЕМОКІНУ CX3CL1 У ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.735-002-079.4-06:616.379-008.64:577.175.14

А. Ю. Венгер

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ХЕМОКІНУ CX3CL1 У ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Діабетична ретинопатія вважається нейроваскулярним ускладненням цукрового діабету, в патогенезі якого обговорюється участь хемокіну CX3CL1. Метою роботи було встановлення прогностичної значущості CX3CL1 у розвитку діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу через дослідження концентрації CX3CL1 сироватки крові на різних стадіях залежно від чинників прогресії. Обстежено 114 хворих на цукровий діабет 2 типу та діабетичну ретинопатію. Концентрація CX3CL1 сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу вірогідно збільшується залежно від стадії діабетичної ретинопатії (P = 0,017), групами ризику стають чоловіки (P = 0,03) та пацієнти старшого віку (P = 0,02). Розроблена модель логістичної регресії прогнозування ризику обтяження діабетичної ретинопатії актуальна (AUC = 0,88(95 % ДІ 0,79–0,94)), має чутливість 100 % (95 % ДІ 78,1 %–100 %) та специфічність 63,3 % (95 % ДІ 49,9 %–75,4 %).

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2 типу, CX3CL1, прогнозування, математична модель.

UDC 617.735-002-079.4-06:616.379-008.64:577.175.14

A. Yu. Venger

PROGNOTIC SIGNIFICANCE OF CHEMOKINE CX3CL1 IN THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY IN DIABETES MELLITUS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. The available clinical and experimental evidence indicates the involvement of CX3CL1 (fractalkine) in the pathogenesis of diabetic retinal damage. The potential therapeutic relevance of this molecule warrants further in-depth clinical investigations aimed at evaluating their prognostic significance in diabetic retinopathy.

Aim of the study is to determine the prognostic significance of CX3CL1 chemokine in the development of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. It is open, single-stage, cohort, non-interventional, case-control, single-center study. The study was conducted in 114 adults (212 eyes) with T2DM (60 men, 54 women, age 62.92 ± 3.90 years, duration of diabetes 14.82 ± 2.45 years, HbA1c content – 9.20 ± 0.83 %). The content of CX3CL1 chemokine in blood serum was determined by ELISA using protocol reagents for determining human fractalkine "RayBio® Human Fractalkine ELISA Kit Protocol" manufactured by "Ray Biotech, Inc" (USA).

Results. Serum CX3CL1 concentration in patients with T2DM significantly increases depending on the stage of DR (P = 0.017). With increasing severity of DR, serum CX3CL1 content significantly increases in men compared to women (P = 0.03) and in older patients (>65 years) (P = 0.02). The mathematical model shows good discriminatory performance (AUC = 0.88; 95 % CI: 0.79–0.94; P < 0.001), with a sensitivity of 100,0 % (95 % CI: 78.1 %–100.0 %) and a specificity of 63.3 % (95 % CI: 49.9 %–75.4 %). Our model shows: an increase in serum CX3CL1 by 0.31 ng/mL is equivalent (in terms of risk) to an increase in diabetes duration by 1 year.

Conclusions. Based on regression analysis, a mathematical model was developed to estimate the risk of progression to proliferative DR in patients with T2DM using CX3CL1 as a predictive factor. The present study expands current knowledge regarding the pathogenesis of DR through the involvement of CX3CL1 and provides further evidence supporting the role of CX3CL1 as a marker of blood-retinal barrier impairment in T2DM.

Keywords: diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, CX3CL1, prognosis, mathematical model.

Вступ

Згідно з даними ВООЗ щорічна захворюваність серед дорослих на цукровий діабет (ЦД) становить 8,5 % [1] з пріоритетом на ЦД 2 типу, оскільки хворі на ЦД 2 типу становлять більшу частку пацієнтів з ДР [2]. В Україні кількість пацієнтів з ЦД на 2021 рік становила 2 млн 325 тис осіб [3]. Діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найсерйозніших ускладнень ЦД та основною причиною втрати зору та сліпоти у всьому світі. У США приблизно 12 % дорослих з ЦД мають певний рівень порушення зору [4]. ДР є найчастішою причиною нових випадків сліпоти серед дорослих людей у країнах з високим рівнем доходу [5].

Згідно із сучасними дослідженнями ДР є не тільки діабетичним мікросудинним ускладненням [6], а й нейродегенеративним захворюванням. Тому Американська діабетична асоціація (ADA) визначила ДР як тканинно-специфічне нейроваскулярне ускладнення ЦД [2]. Нещодавно було виявлено, що мікроглія відіграє ключову роль у регуляції нервово-судинної одиниці

© А. Ю. Венгер, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

(НСО) ока завдяки CX3CL1 (fractalkin), унікальному протизапальному хемокіну, що експресується нейронами [7]. Вміст CX3CL1 достовірно збільшувався у водянистій волозі у хворих на ЦД. Було виявлено позитивний зв'язок між рівнями CX3CL1 та товщиною центральної макули [8].

Мета – підвищення ефективності діагностики та лікування діабетичних мікросудинних ускладнень через встановлення прогностичної значущості хемокіну CX3CL1 у розвитку та прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2 типу.

Завдання дослідження.

1. Дослідити концентрацію CX3CL1 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу залежно від стадії ДР та модифікуючих чинників (віку, статі, ступеня компенсації діабету).

2. Провести аналіз факторних ознак, пов'язаних із ризиком обтяження ДР, та розробити математичну модель оцінки прогностичної значущості CX3CL1 у розвитку ДР.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було відкритим, одномоментним, когортним, неінтервенційним, за типом «випадок-контроль», одноцентровим. Робота лімітована дослідженням концентрації хемокіну у сироватці крові та не включала водянисту вологу чи склоподібне тіло. Робота була складовою частиною НДР «Оптимізація діагностики, лікування та профілактики розвитку дегенеративних та запальних захворювань органа зору» кафедри офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України (№ державної реєстрації 0119U003575). Застосовано такі критерії включення пацієнтів у дослідження: громадяни України (українська популяція), інформована згода пацієнта, документальне підтвердження діагнозу ЦД 2 типу, вік від 18 років, відповідність відбору хворих до міжнародного протоколу «Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study standard grading protocol» (ETDRS), дотримання положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008) та Наказу МОЗ України від 18.03.2008 № 142. Нозологічний діагноз ЦД 2 типу встановлювався за МКХ-10 згідно з Наказом МОЗ України від 24.07.2024 № 1300, діагноз ДР – згідно з Наказом МОЗ України № 574 від 05.08.2009.

Загалом дослідження проведено у 114 дорослих осіб (212 очей), хворих на ЦД 2 типу (чоловіків – 60, жінок – 54, середній вік – 62,92 ± 3,90 року (min – 24, max – 83), середній стаж ЦД 14,82 ± 2,45 року (min – 1, max – 38), середній вміст HbA1c – 9,20 ± 0,83 % (min – 5,8, max – 18,4). Пацієнтів з ДР I стадії було 27, з ДР II стадії – 54 та з ДР III стадії – 33. Оскільки лабораторні дослідження обмежували кількість пацієнтів до 82, то методом випадкових вибірок було сформовано відповідну адекватну когорту хворих (157 очей), де ми враховували вік пацієнтів, стать, вміст HbA1c (таблиця 1).

Методи дослідження: 1) загальноприйняті офтальмологічні методи – візометрія, рефрактометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія, біометрія, тонометрія, периметрія; 2) спеціальні: оптична когерентна томографія, флуоресцентна ангіографія. Вміст хемокіну CX3CL1 у сироватці крові встановлювали методом ІФА за допомогою протокольних реактивів для визначення фракталкіну людини «RayBio® Human Fractalkine ELISA Kit Protocol» виробника «Ray Biotech, Inc» (США). Обмеження кількості хворих з діабетом та ДР у 82 зумовлено особливостями ELISA аналізу, де контрольні калібрувальні проби та контроль високого та низького рівня становлять 14 проб (у дублікатах), а набори (Kits) розраховані на 96 проб.

Категоріальні кількісні змінні були виражені в абсолютних значеннях, у дійсному відсотку, як середнє значення $\overline{X}$ ± стандартне відхилення (±SD) чи стандартна помилка (±*m*) або як медіана (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}) залежно від того, чи було враховано припущення про нормальність. Розподіл змінних оцінювався за допомогою тесту (критерію) Колмогорова-Смірнова (Kolmogorov–Smirnov test). Порівняння між категоріальними змінними проводилося за допомогою χ^2 або точного тесту (критерію) Фішера (Fisher's tests). Змінні з нормальним розподілом аналізували за допомогою t-тесту (критерію) Стьюдента (Student's t-test) або однофакторного дисперсійного аналізу (One-way ANOVA) з постфакторним тестом (критерієм) Бонферроні (post hoc Bonferroni test), тоді як для порівняння змінних з ненормально розподіленим розподілом використовували U-тест Манна – Уітні (Mann – Whitney U) або тест Краскела – Уолліса (Kruskal – Wallis tests). Постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна (Dunn's tests). Для обчислення відношення шансів (ВШ) із розрахунком 95 % ДІ до та після коригування на потенційні модифікуючі фактори прогресії

Таблиця 1

Характеристика хворих на ЦД 2 типу за статтю, віком, вмістом HbA1c

Показник		Непроліферативна ДР (*n* = 18)	Препроліферативна ДР (*n* = 42)	Проліферативна ДР (*n* = 22)	Рівень статистичної значущості *p*
Вік, роки		64,5(56–70)	66,0(62–70)	63,0(59–70)	0,396
HbA1c, %		9,35(8,3–10,5)	8,5(7,7–9,5)	9,5(8,2–11)	0,125
Стать	Ч	7(38,9 %)	22(52,4 %)	12(54,5 %)	0,558
	Ж	11(61,1 %)	20(47,6 %)	10(45,5 %)	

Примітки: в таблиці представлено середнє значення $\overline{X}$ та стандартне відхилення (±SD) у випадку нормального закону розподілу або медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}) у випадку закону розподілу, відмінного від нормального. Представлено абсолютні значення та розрахункова відносна частота (%) для статі хворих. Для порівняння показників використано критерій Крускала – Уолліса, критерій ^{2}-квадрат, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна або за точним критерієм Фішера з урахуванням поправки Бонферроні.

ДР (вік, стать, термін діабету, ступінь компенсації ЦД, вид антидіабетичної терапії) було проведено однофакторний та багатофакторний логістичний регресійний аналіз. Вірогідність розрахованих моделей регресії оцінювали методом побудови Receiver Operating Characteristic curve (кривої операційних характеристик, або ROC кривої) за Area Under the Curve (площею під кривою, AUC). У всіх випадках двобічне значення $P < 0,05$ вважалося статистично значущим. Для статистичної обробки та аналізу отриманих даних застосовувались програмні пакети MedCalc v. 18.11, EZR v. 1.35, GLZ, Statgraphics 19, SPSS Statistics 25 (IBM).

Результати дослідження та їх обговорення

Показники концентрації CX3CL1 сироватки крові хворих на ЦД 2 типу залежно від стадії ДР представлено в таблиці 2.

Виявлено суттєве вірогідне збільшення концентрації CX3CL1 сироватки крові ($P = 0,017$) у міру переходу від першої (непроліферативної ДР) до третьої (проліферативної) стадії ДР у хворих на ЦД 2 типу. Характер змін вмісту CX3CL1 сироватки крові по ходу прогресії ДР у діабетичних пацієнтів носить лінійний (висхідний) характер.

Кількісні показники вмісту CX3CL1 сироватки крові у пацієнтів із ЦД 2 типу на різних стадіях ДР залежно від модифікуючих факторів (чинників прогресії) представлено в таблиці 3.

Показано вірогідне ($P = 0,03$) збільшення концентрації CX3CL1 сироватки крові у чоловіків, хворих на ЦД 2 типу, зі збільшенням ступеня тяжкості ДР, а також виявлено достовірне ($P = 0,02$) збільшення концентрації CX3CL1 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу віком більше 65 років зі збільшенням ступеня тяжкості ДР. У хворих віком < 65 років у міру переходу від першої (непроліферативної ДР) до третьої (проліферативної ДР) стадії ДР зміни концентрації CX3CL1 мають характер тенденції ($P = 0,13$).

Таблиця 2

Показники концентрації CX3CL1 сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від стадії діабетичної ретинопатії, нг/мл (*M* ± *m*; 95 % CI)

Показник	Стадія ДР			Рівень значущості відмінності, P
	Непроліферативна ДР	Препроліферативна ДР	Проліферативна ДР	
CX3CL1	*n* = 18 1,82 ± 0,19 1,55–2,10	*n* = 42 2,02 ± 0,13 1,84–2,20	*n* = 22 2,27 ± 0,18 2,02–2,51	$P_{(K-W)} = 0,017$

Примітки: n – кількість пацієнтів, *M* – середнє значення, (±*m*) – стандартна помилка, 95 % CI – 95 % довірчий інтервал, $P_{(K-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Крускала – Уоліса (K–W) у порівнянні між стадіями ДР.

Таблиця 3

Показники концентрації CX3CL1 сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях ДР залежно від статі, віку, вмісту HbA1c, нг/мл (*M* ± *m*; 95 % CI)

Чинники	Стадія ДР			Рівень значущості відмінності, P
	Непроліферативна ДР	Препроліферативна ДР	Проліферативна ДР	
Ч	*n* = 7 1,70 ± 0,42 1,11 – 2,29	*n* = 22 2,11 ± 0,23 1,77 – 2,44	*n* = 12 2,43 ± 0,31 1,97 – 2,88	$P_{(K-W)} = 0,03$
Ж	*n* = 11 1,90 ± 0,13 1,72–2,08 $P_{(W-M-W)} = 0,42$*	*n* = 20 1,92 ± 0,09 1,78–2,06 $P_{(W-M-W)} = 0,78$*	*n* = 10 2,07 ± 0,13 1,87–2,26 $P_{(W-M-W)} = 0,48$*	$P_{(K-W)} = 0,20$
Вік ≤ 65 років	*n* = 10 1,93 ± 0,31 1,48–2,38	*n* = 15 1,91 ± 0,25 1,54 –2,27	*n* = 14 2,43 ± 0,26 2,05–2,81	$P_{(K-W)} = 0,13$
Вік > 65 років	*n* = 8 1,68 ± 0,22 1,35–2,01 $P_{(W-M-W)} = 0,22$*	*n* = 27 2,08 ± 0,12 1,90–2,26 $P_{(W-M-W)} = 0,26$*	*n* = 8 1,97 ± 0,23 1,65–2,31 $P_{(W-M-W)} = 0,45$*	$P_{(K-W)} = 0,02$
HbA1c ≤ 8,0 %	*n* = 4 1,72 ± 0,58 0,86–2,57	*n* = 15 1,83 ± 0,29 1,38–2,27	*n* = 5 3,04 ± 0,52 2,27–3,81	$P_{(K-W)} = 0,23$
HbA1c > 8,0 %	*n* = 14 1,86 ± 0,16 1,62–2,09 $P_{(W-M-W)} = 0,66$*	*n* = 27 2,13 ± 0,12 1,96–2,30 $P_{(W-M-W)} = 0,12$*	*n* = 17 2,04 ± 0,15 1,83–2,25 $P_{(W-M-W)} = 0,63$*	$P_{(K-W)} = 0,06$

Примітки: n – кількість пацієнтів, *M* – середнє значення, (±*m*) – стандартна помилка, 95 % CI – 95 % довірчий інтервал, Ч – чоловіки, Ж – жінки, HbA1c – глікований гемоглобін, $P_{(K-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Крускала – Уоліса (K–W) у порівнянні між стадіями ДР, $P_{(W-M-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Уілкоксона-Мана-Уітні (W-M-W) (*) – у порівнянні за статтю, віком та ступенем компенсації діабету на різних стадіях діабетичної ретинопатії.

Констатовано практично вірогідне (P = 0,06) збільшення концентрації CX3CL1 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу у разі вмісту HbA1c більше 8 % зі збільшенням ступеня тяжкості ДР. У порівнянні концентрації CX3CL1 сироватки крові у цих хворих між собою за стадіями ДР знайдено тенденцію (P = 0,12) до збільшення концентрації CX3CL1 сироватки на препроліферативній стадії ДР у разі декомпенсації діабету.

Для визначення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком прогресування ДР, було проведено відбір показників, значимо асоційованих із результуючою ознакою (тяжкою seu проліферативною ДР). Для відбору було застосовано метод Stepwise – покрокове включення/виключення факторних ознак (із порогом включення $p < 0,05$ – вірогідні зміни та порогом виключення p>0,1 – тенденція). Під час аналітичного розгляду було виділено 2 ознаки: стаж діабету та вміст CX3CL1 сироватки крові.

У таблиці 4 представлено результати багатофакторного аналізу.

Показано, що у разі стандартизації за рівнем CX3CL1 зі збільшенням стажу діабету ризик обтяження ДР (настання проліферативної ДР) вірогідно зростає ($p < 0,001$, ВШ = 1,30(95 % ДІ 1,15–1,48)) на кожен 1 рік стажу, de facto у 1,3 раза. При цьому показано вірогідне зростання ($p = 0,022$) ризику обтяження ДР у разі збільшення концентрації CX3CL1 (ВШ = 2,29(95 % ДІ 1,13 – 4,66)) на кожен 1 нг/мл зростання (відповідно у разі стандартизації за стажем діабету), de facto у 2,3 раза. Можна навести таке порівняння: підвищення вмісту CX3CL1 сироватки крові на 0,31 нг/мл еквівалентне (за ризиком) збільшенню стажу діабету на 1 рік.

На рисунку 1 наведено ROC-криву операційних характеристик моделі.

Площа під кривою операційних характеристик моделі AUC = 0,88(95 % ДІ 0,79–0,94), що свідчить про сильний зв'язок ризику настання проліферативної стадії ДР зі стажем діабету та рівнем CX3CL1 сироватки крові хворого. У разі вибору критичного порогу моделі за Youden Index її чутливість становить 100 % (95 % ДІ 78,1 % – 100 %), а специфічність – 63,3 % (95 % ВІ 49,9 %–75,4 %).

Отримана двофакторна модель може бути представлена формулою:

$$Y = 1/\left(1+\exp\left(-\left(0,26*X1+0,83*X2-7,41\right)\right)\right),$$

де Y – оцінка ризику високого ступеня ДР; $X1$ – стаж, роки; $X2$ – значення концентрації CX3CL1 у сироватці крові пацієнта, нг/мл.

Таблиця 4

Двофакторна модель логістичної регресії прогнозу ризику обтяження ДР у хворих на ЦД 2 типу з урахуванням концентрації CX3CL1 сироватки крові

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, b ± m	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, *p*	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95 % ДІ)
Стаж діабету, на рік	0,26 ± 0,06	**< 0,001**	1,30(1,15 – 1,48)
CX3CL1, на 1 ng/ml	0,83 ± 0,36	= 0,022	2,29(1,13 – 4,66)

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал.

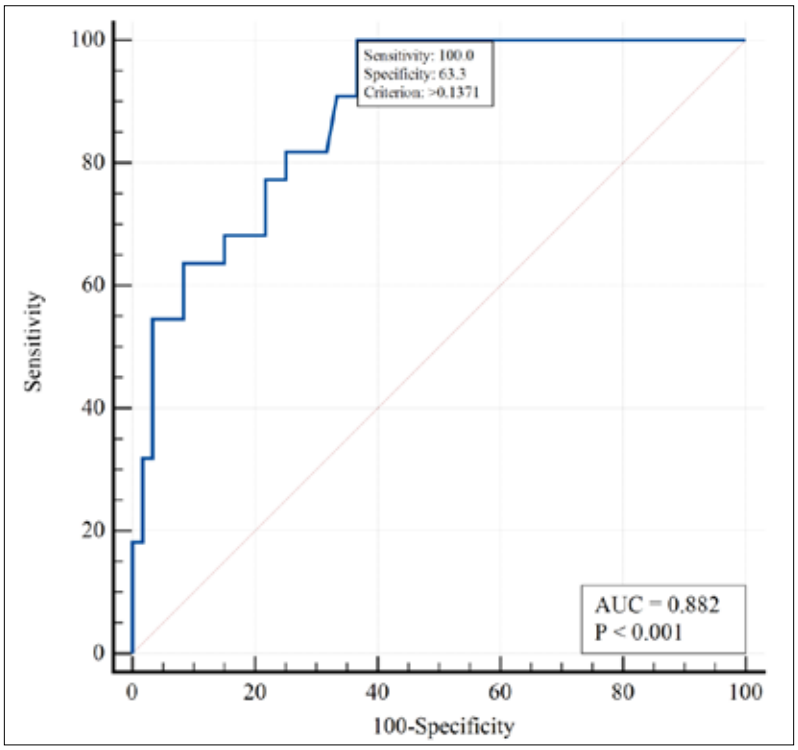


Рис. 1. ROC-крива двофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику обтяження ДР (критичне значення критерію указане за Youden Index)

Оптимальний поріг прийняття рішення визначається за максимізацією *Y*ouden Index моделі і дорівнює *Y*crit = 0,137: при розрахованому для пацієнта значенні *Y* > *Y*crit результат тесту позитивний і прогнозується високий ризик прогресування ДР до проліферативної стадії, у іншому випадку пацієнт залишається на 1-й або 2-й стадії ДР.

Дані літератури свідчать, що підсилення сигнального шляху CX3CL1 через його рецептор CX3CR1 може зменшити нейрозапалення шляхом послаблення активації мікроглії у разі експериментальної ДР [9]. А введення рекомбінантного CX3CL1 у моделі ДР мишам із CX3CL1-нокаутом зменшує у сітківці активацію мікроглії, периваскулярну кластеризацію та відкладення фібриногену і проникність судин [10], припускаючи потенційну терапевтичну роль CX3CL1 у лікуванні пошкодження сітківки та запобіганні опосередкованому мікроглією запаленню та нейродегенерації.

Загалом, CX3CL1 є багатообіцяючим терапевтичним засобом завдяки широкому діапазону ефектів, включаючи модуляцію мікроглії, зменшення нейродегенерації та пошкодження судин ще на початку розвитку діабету. Збільшення експресії sCX3CL1 може допомогти підтримувати щільність нейронів, зберегти синаптичну цілісність зорового нерва, встановити гомеостатичний імунний профіль у сітківці та підвищити гостроту зору в моделях ДР [11].

Результати власних досліджень розширюють розуміння патогенетичних процесів, що ініціюють ДР, припускаючи, що застосування CX3CL1 у терапії ДР може покращити функціональний стан НСО [12], а майбутні дослідження з використанням, зокрема, рекомбінантного аденоасоційованого вірусу rAAV-sCX3CL1, є досяжними [11; 13; 14; 15].

Висновки

1. Концентрація CX3CL1 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу вірогідно збільшується залежно від стадії ДР (P = 0,017). Зі збільшенням ступеня тяжкості ДР вміст CX3CL1 сироватки крові достовірно зростає у чоловіків порівняно із жінками (P = 0,03) та у пацієнтів старшого віку (P = 0,02).

2. Розроблена модель логістичної регресії прогнозування ризику обтяження ДР актуальна (AUC = 0,88(95 % ДІ 0,79 – 0,94)), має чутливість 100 % (95 % ДІ 78,1 %–100 %) та специфічність 63,3 % (95 % ДІ 49,9 %–75,4 %).

REFERENCES

1. WHO Diabetes. 14.11.2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):66–145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025.
3. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914061.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Coexisting Conditions and Complications, 2024. Accessed 2 August 2025. Available from: https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html.
5. Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, Wexler DJ. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adults: a review. *JAMA.* 2025;334(11):984–1002. doi: 10.1001/jama.2025.5956.
6. Kyryliuk M, Ishchenko V. Pathogenesis of diabetic retinopathy: a literature review. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY* (in Ukrainian). 2019;15(7):567–575. doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061.
7. Szukiewicz D. CX3CL1 (Fractalkine)-CX3CR1 Axis in Inflammation-Induced Angiogenesis and Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 25;25(9):4679. doi: 10.3390/ijms25094679.
8. Mastropasqua R, D'Aloisio R, Di Nicola M, et al. Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Scientific Reports.* 2018;8:16548(1–9). doi: 10.1038/s41598-018-35036-9.
9. Jiang M, Xie H, Zhang C, et al. Enhancing fractalkine/CX3CR1 signalling pathway can reduce neuroinflammation by attenuating microglia activation in experimental diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med.* 2022;26(4):1229–1244. doi: 10.1111/jcmm.17179.
10. Mendiola AS, Garza R, Cardona SM, et al. Fractalkine signaling attenuates perivascular clustering of microglia and fibrinogen leakage during systemic inflammation in mouse models of diabetic retinopathy. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:303. doi: 10.3389/fncel.2016.00303.
11. Rodriguez D, Church KA, Pietramale AN, et al. Fractalkine isoforms differentially regulate microglia-mediated inflammation and enhance visual function in the diabetic retina. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):42. https://doi.org/10.1186/s12974-023-02983-8.
12. Mills SA, Jobling AI, Dixon MA, et al. Fractalkine-induced microglial vasoregulation occurs within the retina and is altered early in diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(51). doi: 10.1073/ pnas.2112561118.
13. Cardona SM, Mendiola AS, Yang YC, Adkins SL, Torres V, Cardona AE. Disruption of fractalkine signaling leads to microglial activation and neuronal damage in the diabetic retina. *ASN Neuro.* Oct 2015;7(5):1759091415608204. doi: 10.1177/1759091415608204.
14. Church KA, Rodriguez D, Vanegas D, et al. Models of microglia depletion and replenishment elicit protective effects to alleviate vascular and neuronal damage in the diabetic murine retina. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):300. doi: 10.1186/s12974-022-02659-9.
15. Sarker B, Cardona SM, Church KA, et al. Defibrinogenation ameliorates retinal microgliosis and inflammation in A CX3CR1-independent manner. *ASN Neuro.* Oct 2022;14:17590914221131446. doi: 10.1177/17590914221131446.

Надійшла до редакції 03.02.2026 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування midorinome01@gmail.com