

## Микроглия сетчатки: физиологическая роль и участие в патологических процессах (обзор литературы)

Михаил Петрович Ручкин<sup>1,2</sup> ✉, Елена Владимировна Маркелова<sup>1</sup>, Глеб Арнольдович Федяшев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

**Аннотация. Актуальность.** Микроглиальные клетки являются резидентными макрофагами сетчатки и выполняют ключевую роль в поддержании ее гомеостаза. Двойственная природа этих клеток как факторов нормального развития и функционирования нервной ткани, с одной стороны, и их участие в патогенезе различных нейродегенеративных процессов, с другой – определяют актуальность исследования вклада этого компонента врожденного иммунитета в развитие и прогрессирование патологических процессов в сетчатке. **Цель исследования:** проанализировать литературные данные и обобщить наиболее значимые аспекты функционирования микроглии в физиологических условиях и при некоторых ретинальных заболеваниях. **Результаты исследования:** в ходе анализа литературных данных показаны особенности функционирования клеток микроглии в здоровой сетчатке, а также при таких заболеваниях, как возрастная макулярная дегенерация, глаукома и диабетическая ретинопатия. **Заключение:** микроглия играет важную двойственную роль в сетчатке, участвуя как в поддержании ее нормального функционирования, так и в развитии патологических процессов. В связи с этим наиболее перспективными терапевтическими стратегиями представляются те, которые направлены не на полное блокирование микроглиальной активности, а на модуляцию ее провоспалительных реакций и усиление нейропротекторного потенциала.

**Ключевые слова:** микроглия, сетчатка, нейровоспаление, глаукома, возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия

### REVIEW ARTICLES

#### Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-4-26-34>

## Retinal microglia: physiological role and participation in pathological processes (review)

Mikhail P. Ruchkin<sup>1,2</sup> ✉, Elena V. Markelova<sup>1</sup>, Gleb A. Fedyashev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Primorskii center of eye microsurgery, Vladivostok, Russia

**Abstract. Relevance:** Microglial cells are resident macrophages of the retina and play a key role in maintaining its homeostasis. The dual nature of these cells as factors in the normal development and functioning of nervous tissue, on the one hand, and their participation in the pathogenesis of various neurodegenerative processes, on the other, determines the relevance of studying the contribution of this component of innate immunity to the development and progression of pathological processes in the retina. **The purpose of the study** is to analyze the literature data and summarize the most significant aspects of the functioning of microglia in physiological conditions and in some retinal diseases. **Results of the study:** during the analysis of literature data, the features of the functioning of microglia cells in a healthy retina were shown, as well as in diseases such as age-related macular degeneration, glaucoma and diabetic retinopathy. **Conclusion:** Microglia plays an important dual role in the retina, participating both in maintaining its normal functioning and in the development of pathological processes. In this regard, the most promising therapeutic strategies seem to be those that are aimed not at completely blocking microglial activity, but at modulating its pro-inflammatory reactions and increasing neuroprotective potential.

**Keywords:** microglia, retina, neuroinflammation, glaucoma, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy

Сетчатка является частью центральной нервной системы (ЦНС), состоит из более чем шестидесяти различных типов клеток, отличается высоким уровнем организации и строго упорядоченной структурой [1]. Сетчатка глаза млекопитающих содержит три различных типа клеток глии: клетки Мюллера, астроциты и микроглию [2]. Клетки Мюллера – это высокоспециализированные глиальные клетки, которые пронизывают все слои сетчатки и составляют примерно 90 % ее глиальной популяции [3]. Они играют ключевую роль

в обеспечении работы нейронов, регулируя их метаболизм, выделяя трофические факторы и поддерживая ионный гомеостаз внеклеточной среды. Астроциты сетчатки выполняют схожие функции, включая нейротрофическую, метаболическую и структурную поддержку нейронов, а также участвуют в поддержании гемато-ретиального барьера [4]. Однако в отличие от клеток Мюллера астроциты локализованы преимущественно в слое нервных волокон и частично в слое ганглиозных клеток [2, 4]. Микроглия, третий тип глиальных

клеток, представляет собой резидентные макрофаги сетчатки. Они участвуют в поддержании ее гомеостаза, восстановлении после повреждений, а также в развитии различных патологических процессов [5]. В физиологических условиях основная масса микроглиальных клеточных тел сосредоточена в плексиформных слоях сетчатки, тогда как их разветвленные отростки пронизывают всю толщу сетчатки, обеспечивая непрерывный иммунный надзор [6].

При патологических процессах в сетчатке, включая окислительный стресс, гипоксию или генетические мутации, активируется микроглия: ее клетки приобретают амебонидную форму, начинают активно размножаться и перемещаться к очагам повреждения [7]. Хотя такая воспалительная реакция изначально носит защитный характер и способствует регенерации тканей, хроническая активация микроглии может нарушить структуру сетчатки и ускорить гибель нейронов [5, 6, 7].

В данном обзоре рассматривается двойственная роль микроглии и ее влияние на развитие нейродегенеративных заболеваний сетчатки.

**Микроглия в здоровой сетчатке.** Микроглиальные клетки выполняют важные регуляторные функции в формировании и поддержании структурно-функциональной организации сетчатки. В эмбриогенезе их локализация преимущественно ограничена слоем ганглиозных клеток и внутренним плексиформным слоем, где они осуществляют фагоцитоз избыточно образованных ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [8]. В постнатальном периоде микроглия активно участвует в синаптическом ремоделировании, удаляя слабые пресинаптические терминалы ГКС посредством комплементопосредованного механизма. Этот процесс реализуется через C3-CR3-зависимый каскад: активированные фрагменты комплемента (iC3b/C3b) селективно маркируют нестабильные синаптические элементы, что инициирует их CR3-рецептор-зависимый фагоцитоз микроглиальными клетками [9, 10]. Важно отметить, что микроглиально-зависимый апоптоз ГКС и устранение нейронных связей, признанных непригодными для надлежащего функционирования, играют решающую роль в нормальном постнатальном развитии сетчатки и корковых зрительных областей [9].

После окончания ремоделирования сетчатки клетки микроглии перемещаются, чтобы занять внутренний и внешний плексиформные слои, где они принимают нейропротекторный фенотип (M2), характеризующийся очень маленькими телами и обширно разветвленными отростками [8]. Образуется мозаичная сеть равномерно распределенных неперекрывающихся клеток, которые обеспечивают иммунологический надзор за всей сетчаткой за счет непрерывного движения своих отростков (филоподий) [11]. Также возможно, что динамическая активность филоподий выполняет утилизационную функцию, позволяя микроглии устранять накопленные

продукты метаболизма и клеточный детрит [12]. Кроме того, обширные отростки способствуют тесным контактам с другими клетками сетчатки, такими как нейроны, способствуя поддержанию их синаптических связей и нейротрансмиссии [2, 4]. В исследованиях было показано, что устойчивое истощение микроглии в сетчатке приводит к дегенерации синапсов фоторецепторов с последующим прогрессирующим снижением величины электрофизиологических реакций на световые стимулы [12].

Микроглиальные клетки осуществляют взаимодействие с другими клеточными элементами сетчатки через сложную систему поверхностных молекул, выполняющих ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза [5]. Эти мембранные белки выступают в качестве важных регуляторов, предотвращающих чрезмерную активацию микроглии в физиологических условиях [5, 6]. Особый интерес представляет система CD200-CD200R, обеспечивающая подавление потенциально деструктивной микроглиальной активности [13]. Система CD200-CD200R представляет собой важный механизм регуляции микроглиальной активности в сетчатке. Гликопротеин CD200 широко экспрессируется на мембранах ганглиозных клеток, фоторецепторов, сосудистого эндотелия и клеток пигментного эпителия сетчатки [13]. Его рецептор CD200R преимущественно локализуется на поверхности микроглиальных клеток. При связывании CD200 с CD200R передается ингибирующий сигнал, подавляющий избыточную активацию микроглии. Экспериментальные исследования на мышах с дефицитом CD200 демонстрируют усиление провоспалительных реакций при увеоретините и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации [13]. Напротив, активация CD200R-опосредованных сигнальных путей оказывает нейропротекторное действие при повреждении зрительного нерва и в моделях аутоиммунного увеоретинита. Эти данные указывают на потенциальную терапевтическую ценность модуляции системы CD200-CD200R для лечения нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний сетчатки [5, 13].

Сиаловые кислоты, ковалентно присоединенные к мембранным белкам и липидам, участвуют в подавлении врожденного иммунитета в ЦНС, включая сетчатку [14]. Ключевой механизм этого процесса заключается во взаимодействии полисиаловых кислот (ПСК), присутствующих на поверхности здоровых нейронов, с рецептором микроглии Siglec-11 (сиалоадгезин) [15]. Это взаимодействие предотвращает избыточную активацию микроглиальных клеток. Сигнальное подавление осуществляется через иммунорецепторный тирозинсодержащий ингибиторный мотив (ITIM) в цитоплазматическом домене Siglec-11. Благодаря своей иммуномодулирующей функции Siglec-11-ITIM-опосредованные пути демонстрируют

нейропротекторные свойства, что подтверждается рядом экспериментальных исследований [14, 15]. Этот механизм подчеркивает важность сиаловых кислот в поддержании иммунного гомеостаза сетчатки и открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию Siglec-зависимых сигнальных путей.

Фракталкин CX3CL1, конститутивно экспрессируемый нейронами хемокин, взаимодействует со своим специфическим рецептором CX3CR1 на поверхности микроглиальных клеток, поддерживая их в неактивном состоянии [16]. Многочисленные экспериментальные исследования подтверждают нейропротекторный потенциал этой сигнальной системы как в головном мозге, так и в сетчатке [16, 17]. При субретинальном введении мезенхимальных стволовых клеток, экспрессирующих CX3CR1, наблюдаются подавление активации микроглии и снижение выработки провоспалительных факторов в модели светоиндуцированной дегенерации сетчатки [6]. В противоположность этому, у мышей с дефицитом CX3CR1 отмечаются усиленная активация микроглии, ее миграция в слой фоторецепторов и ускоренная гибель этих клеток [17]. Важно отметить, что введение экзогенного CX3CL1 в эксперименте значительно замедляло дегенерацию фоторецепторов. Эти данные убедительно демонстрируют, что сигнальный путь CX3CL1-CX3CR1 служит важным регулятором функционального состояния микроглии в сетчатке [16], что подтверждает критическую роль оси CX3CL1-CX3CR1 в поддержании гомеостаза сетчатки и указывают на ее перспективность в качестве мишени для нейропротекторной терапии. Модуляция данного пути может стать стратегией для лечения нейродегенеративных заболеваний сетчатки, связанных с микроглиальной дисфункцией.

Функциональное взаимодействие между микроглией и клетками Мюллера играет важную роль в регуляции нейронального гомеостаза сетчатки. Эта двусторонняя коммуникация, осуществляемая как в покое, так и в активированном состоянии микроглии, может существенно влиять на ее взаимодействие с нейронами [18]. Хотя фоторецепторы не экспрессируют рецепторы к нейротрофическим факторам микроглии (BDNF и CNTF), эти вещества проявляют нейропротекторные свойства. Механизм этого защитного действия был раскрыт в последующих исследованиях. Оказалось, что микроглиальные нейротрофические факторы опосредуют свои эффекты через клетки Мюллера, регулируя секрецию вторичных сигнальных молекул [19]. Среди них: основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор ингибирования лейкемии (LIF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF). Эти вещества способны напрямую воздействовать на фоторецепторы, определяя их выживаемость или запуская апоптоз в условиях патологического стресса

[5, 19]. Таким образом, клетки Мюллера выступают ключевым посредником в нейропротекторных эффектах микроглии.

Микроглиальные клетки обладают высокой чувствительностью к изменениям микроокружения благодаря многообразию активационных сигнальных путей. Такая особенность требует наличия строгих ингибирующих механизмов, обеспечивающих поддержание их покоящегося нейропротекторного состояния. Важную роль в регуляции микроглиальной активности играет пигментный эпителий сетчатки (РПЭ). Клетки РПЭ создают иммуносупрессивную среду, выделяя в субретинальное пространство (область между неросенсорной сетчаткой и РПЭ) специфические ингибирующие факторы [20]. Эти вещества предотвращают миграцию активированной микроглии и других фагоцитирующих клеток в слой фоторецепторов и субретинальную зону. В результате в норме данные области остаются свободными от иммунных клеток, что способствует поддержанию тканевого гомеостаза сетчатки [21]. И наоборот, как при влажной, так и при сухой формах возрастной макулярной дегенерации происходит накопление мононуклеарных фагоцитов в субретинальном пространстве, где они могут способствовать патогенезу заболевания [18]. Ингибирующие факторы, высвобождаемые клетками РПЭ в субретинальное пространство, включают трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоспондин-1 (TSP-1) и соматостатин (SOM) [22].

**Микроглия в пораженной сетчатке.** Хроническое вялотекущее нейровоспаление является важным общим знаменателем дегенеративных заболеваний сетчатки и неврологических расстройств, влияющих на зрение [5]. При острых состояниях нейровоспаление, опосредованное микроглией, способствует нейропротекции и регенеративным процессам, а также способствует быстрому возвращению к тканевому гомеостазу [19]. Тем не менее, при хронических состояниях, когда повреждение сохраняется в течение долгого времени, например, при дегенеративных заболеваниях сетчатки, микроглия становится патологически активированной и высвобождает чрезмерное количество медиаторов воспаления, которые способствуют повреждению тканей и обострению заболевания [22]. Следовательно, модуляция реактивности микроглии с годами является многообещающим терапевтическим подходом для ослабления разрушения нейронов и потенциального замедления возникновения и прогрессирования дегенеративных заболеваний сетчатки. Поэтому в следующих разделах будет обсуждаться роль механизмов, связанных с микроглией, в основных дегенеративных заболеваниях сетчатки, таких как возрастная макулярная дегенерация, глаукома, диабетическая ретинопатия.

**Микроглия при возрастной макулярной дегенерации.** Возрастная макулярная дегенерация (ВМД),

распространенность которой во всем мире составляет 170 млн человек, указывает на прогрессирующее ухудшение состояния макулярной области [23]. Это нейродегенеративное заболевание с многофакторной этиологией, которое в настоящее время считается основной причиной потери зрения среди людей старше 50 лет [24]. Ранний клинический признак заболевания – проявление друз между пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) и мембраной Бруха [23, 24]. К сожалению, 15 % пациентов с ранними симптомами ВМД переходят на поздние стадии заболевания, которое прогрессирует в двух основных формах: неоваскулярной или «влажной» ВМД, и географической атрофии или «сухая» ВМД [23, 24].

Существуют доказательства, указывающие на участие нейровоспаления и дисрегуляции врожденного иммунитета в патогенезе ВМД [25]. Нарушение баланса между факторами врожденного иммунитета при ВМД связано с системой комплемента, активацией инфламماسом и реактивной микроглией [25, 26, 28]. Инфламмаса – важный цитоплазматический иммунный фактор, реагирующий на внешние факторы (компоненты системы комплемента, кристаллы холестерина, активные формы кислорода и др.) активацией каспазы-1, созреванием IL-1 $\beta$  и индукцией пироптоза, который приводит к гибели клетки с высвобождением различных иммунных факторов, что потенцирует активацию и повреждение соседних клеток [26]. У пациентов с влажной ВМД, например, наблюдается повышенный уровень фрагментов комплемента C3a и C5a, а также широкий спектр цитокинов в их водянистой влаге [26]. Аналогичным образом, мягкие друзы от доноров ВМД содержат биоактивные фрагменты компонентов комплемента C3a и C5a, которые могут индуцировать экспрессию VEGF и предрасполагать пациентов к хориоидальной неоваскуляризации [27]. В настоящее время доказана клиническая эффективность интравитреального введения препаратов, ингибирующих белки C3 (пегцетокoplan) и C5 (авацинкаптад пегол) системы комплемента, у пациентов с ВМД и географической атрофией значительно снижается прогрессирование заболевания [29].

Друзы от доноров ВМД могут индуцировать активацию инфламماسом в миелоидных и мононуклеарных клетках, что позволяет предположить, что макулярные друзы при ВМД выступают мощным провоспалительным стимулом [5]. Действительно, широко распространенное накопление компонентов друз, наблюдаемое при ВМД, является важным хемоаттрактантом для клеток микроглии, что приводит к их транслокации в субретинальное пространство [18]. Однако молекулярные механизмы такой реакции микроглии на компоненты друзеноидного материала остаются не до конца выясненными.

Увеличенные активированные клетки микроглии были обнаружены вблизи клеток ПЭС, перекрывающих

друзы в срезах сетчатки у пациентов с сухой ВМД [30]. В наружной части сетчатки реактивная микроглия или факторы, производные от микроглии, могут индуцировать активацию инфламماسом NLRP3 в клетках ПЭС с сопутствующей секрецией провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  [31, 32, 33]. Активация инфламماسом NLRP3 может впоследствии индуцировать дегенерацию ПЭС через пироптоз, опосредованный каспазой-1, способствуя прогрессированию ВМД [32]. В итоге поражение ПЭС вызывает вторичную гибель фоторецепторных клеток, что приводит к потере зрительной функции [33]. Более того, провоспалительная среда, стимулируемая накоплением субретинальной микроглии, может напрямую индуцировать гибель близлежащих фоторецепторов [33]. Однако несмотря на большое количество исследований, подтверждающих роль инфламماسомы NLRP3 в развитии ВМД, существуют научные работы, авторы которых не считают ее вклад в патогенез этого заболевания значимым [31].

**Микроглия при глаукоме.** Глаукома относится к особой группе оптических нейропатий, характеризующихся прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, истончением слоя нервных волокон сетчатки и атрофией зрительного нерва с экскавацией [34]. В настоящее время снижение внутриглазного давления (ВГД) остается единственным клинически подтвержденным методом лечения, способным замедлить развитие и прогрессирование заболевания [34, 35]. Этот подход реализуется через медикаментозную терапию, лазерные процедуры или хирургические вмешательства. Однако клинические наблюдения показывают, что даже успешная нормализация ВГД не всегда останавливает патологический процесс [35, 36].

Исследования выявили феномен вторичной нейродегенерации, при котором, несмотря на устранение первичного повреждающего фактора (повышенного ВГД), продолжается гибель соседних нейронов [37]. Современные данные указывают, что ключевую роль в этом процессе играет дисрегуляция врожденного иммунного ответа. Развивающееся нейровоспаление и связанные с ним нейродегенеративные изменения рассматриваются как основной механизм прогрессирующей гибели ГКС при поражениях зрительного нерва [38].

Современные исследования подтверждают ключевую роль нейровоспаления в патогенезе глаукомы. Анализ водянистой влаги пациентов с глаукомой выявил значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов по сравнению с контрольными группами [39, 40]. Эти данные свидетельствуют о вовлеченности воспалительных механизмов в процесс глаукоматозной нейродегенерации.

Микроглиальные клетки выступают основными продуцентами провоспалительных медиаторов в сетчатке [41]. Многочисленные исследования на экспериментальных моделях глаукомы у грызунов и при анализе



человеческого материала демонстрируют центральную роль микроглии в поддержании нейровоспалительного каскада [41, 42]. Характерным гистопатологическим признаком при глаукоме является обнаружение скоплений, активированных амебоидных микроглиальных клеток в области решетчатой пластинки склеры и периваскулярных пространств [41]. При гистологическом исследовании глаукоматозных дисков зрительного нерва в парапапиллярной хориоретинальной области, где заканчивается ПЭС и начинается мембрана Бруха, обнаруживаются увеличенные реактивные микроглиальные клетки, встречающиеся как поодиночке, так и в виде плотных групп [43]. Протеомные исследования с последующим иммуногистохимическим подтверждением выявили значительное увеличение экспрессии толл-подобных рецепторов, включая TLR2, TLR4 и TLR7, в микроглиальных клетках пациентов с глаукомой, что указывает на важную роль TLR-опосредованных сигнальных путей в механизмах глаукоматозной нейродегенерации [41].

Активированные микроглиальные клетки при глаукоме демонстрируют повышенную продукцию различных биологически активных молекул, включая матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-2, MMP-3 и MMP-14), провоспалительные факторы TNF- $\alpha$  и NOS-2, а также противовоспалительный цитокин TGF- $\beta$  [44]. Высокая экспрессия TGF- $\beta$ , вероятно, отражает попытку микроглии ограничить дегенеративные процессы при глаукоматозной нейропатии, однако по мере прогрессирования заболевания этот компенсаторный механизм может приводить к парадоксальному усилению нейродегенерации и дегенерации компонентов внеклеточного матрикса [44]. Однако данный факт требует дальнейших исследований.

Роль интерлейкина-6 (IL-6) в патогенезе глаукомы остается предметом активных научных дискуссий. Многочисленные исследования зафиксировали повышенную экспрессию этого цитокина как характерный компонент микроглиального ответа при глаукоме, однако полученные данные демонстрируют существенные противоречия. Ранние эксперименты *in vitro* с использованием первичных культур глиальных клеток сетчатки крыс установили, что именно микроглия, а не астроциты, служит основным источником IL-6 в условиях повышенного ВГД [44]. Примечательно, что выделяемый микроглией IL-6 продемонстрировал нейропротекторные свойства, существенно снижая уровень апоптоза в ганглиозных клетках сетчатки, подвергшихся воздействию повышенного давления [45, 46]. Эти наблюдения свидетельствовали о потенциально благотворной роли IL-6 в противодействии проапоптотическим процессам при глаукоме. Однако другие исследования представили противоположные данные. Было показано, что, хотя дефицит IL-6 создает противовоспалительную среду, благоприятствующую выживанию клеток сетчатки, он одновременно провоцирует чрезмерную продукцию

TNF- $\alpha$  при воздействии типичных для глаукомы патогенных факторов, таких как офтальмогипертензия [47]. Этот парадоксальный эффект подчеркнул сложную регуляторную роль IL-6 в нейровоспалительных процессах при глаукомной нейропатии, где один и тот же цитокин может проявлять как защитные, так и потенциально вредоносные свойства в зависимости от конкретных условий и стадии заболевания.

IL-10 представляет собой ключевой противовоспалительный цитокин, регулирующий баланс иммунных реакций. Он оказывает комплексное воздействие на иммунную систему, модулируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет, причем его эффекты могут проявляться как в иммуносупрессии, так и в иммуностимуляции [48]. При глаукоме многочисленные исследования отмечают повышенные уровни этого цитокина, хотя некоторые работы не подтверждают его значимую роль в патогенезе данного заболевания. Особый интерес представляет способность микроглии нервной ткани продуцировать IL-10, что способствует подавлению нейровоспалительных процессов, провоцирующих нейродегенерацию [5]. Критически важным аспектом нейронального гомеостаза является поддержание баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Нарушение этого баланса приводит к развитию хронического нейровоспаления, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения роли цитокинового дисбаланса в механизмах гибели ГКС при глаукомной нейрооптикопатии [49]. Эти исследования могут открыть новые перспективы для разработки патогенетически обоснованных методов терапии.

#### **Микроглия при диабетической ретинопатии.**

Диабетическая ретинопатия (ДР) является тяжелым поздним микрососудистым осложнением сахарного диабета, а также ведущей причиной слепоты среди населения трудоспособного возраста в промышленно развитых регионах [50]. В последние годы многочисленные исследования подчеркивают решающую роль воспаления в патогенезе ДР [51]. Существует достаточно доказательств того, что ДР является хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся лейкостазом, повреждением эндотелиальных клеток и связанным с этим изменением гематоретинального барьера [7]. Впоследствии эти процессы нарушают иммуносупрессивную среду в сетчатке, что приводит к увеличению экспрессии провоспалительных факторов [51]. Действительно, несколько клинических исследований показали, что уровни многих провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8, повышены в стекловидном теле пациентов с ДР [52, 53]. Однако уровни этих цитокинов во многих исследованиях имеют разнонаправленный и противоречивый характер, что определяет необходимость их дальнейшего исследования.

Кроме того, персистирующая гипергликемия приводит к увеличению потока полиолов и гексозаминовых

путей, вызывая клеточный окислительный стресс и образование конечных продуктов гликирования или липокисления (AGEs или ALEs) [7]. Высокий уровень провоспалительных цитокинов и накопление AGEs и ALEs нарушают клеточную физиологию и вызывают активацию микроглии [5, 7]. Кроме того, окислительный стресс, индуцированный гипергликемической средой, может вызывать NFκB-опосредованные воспалительные реакции в микроглии сетчатки и активации NLRP3 инфламасомы [32]. Исследования этих механизмов немногочисленны и требуют более углубленного изучения.

При ДР гипертрофическая и амебодная микроглия присутствует на разных стадиях заболевания [7]. На непролиферативной стадии наблюдается умеренное увеличение числа реактивных элементов микроглии, которые в основном сосредоточены вокруг сосудов и свежих кровоизлияний при микроаневризмах [32]. При промежуточной препролиферативной форме наблюдается резкое увеличение реактивной микроглии, которая группируется вокруг ватообразных очагов и расширенных сосудов [7]. Наконец, на пролиферативной стадии имеется заметное увеличение числа реактивной микроглии, которая наблюдается в слое ганглиозных клеток и вокруг новообразованных сосудов, в слое нервных волокон и диске зрительного нерва, где пролиферативный процесс наиболее выражен [7]. Реактивные клетки микроглии при ДР тесно связаны с периваскулярными пространствами, где, как предполагается, они усугубляют проницаемость сосудов путем потенцирования воспалительных реакций [5].

Следует отметить, что ДР в настоящее время все чаще рассматривается не только как микрососудистое осложнение СД, но и как нейродегенеративный процесс [54]. В ходе нашего последнего исследования, посвященного ранним стадиям ДР, были получены важные данные, свидетельствующие о значительных изменениях в ключевых биологических системах сетчатки [55, 56]. Особое внимание мы уделили анализу трех систем: цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММР) и нейроспецифических белков. Результаты исследования выявили комплексные нарушения гомеостаза сетчатки уже на начальных стадиях заболевания. Среди наиболее значимых изменений следует отметить: повышение уровня провоспалительного цитокина IL-1β, что свидетельствует о ранней активации нейровоспалительных процессов; изменение активности системы ММР, в частности увеличение концентрации тканевого ингибитора металлопротеиназ 2 (TIMP-2), повышение содержания нейроспецифического белка S100B, который рассматривается как маркер глиальной активации и нейронального повреждения [55, 56]. Эти сдвиги в системе врожденного иммунитета сетчатки, по нашему мнению, могут играть ключевую роль в инициации и прогрессировании нейродегенеративных изменений при ДР. Повышенный уровень IL-1β

может способствовать развитию хронического нейровоспаления, в то время как изменения в системе TIMP-2/ММР могут приводить к нарушению ремоделирования внеклеточного матрикса. Белок S100B, в свою очередь, может выступать как медиатор повреждения нейронов и глиальных клеток [55, 56]. Полученные результаты, несмотря на их важность, требуют дальнейшего углубленного изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроглия играет важную двойственную роль в сетчатке, участвуя как в поддержании ее нормального функционирования, так и в развитии патологических процессов. Многочисленные исследования свидетельствуют, что активация микроглии и связанное с ней хроническое нейровоспаление представляют собой универсальный механизм, наблюдаемый при различных заболеваниях сетчатки. Хотя чрезмерная активация микроглии действительно способствует возникновению и прогрессированию нейродегенеративных изменений, полное подавление ее активности может оказаться небезопасным. Это обусловлено тем, что микроглия выполняет ряд критически важных физиологических функций. В связи с этим наиболее перспективными терапевтическими стратегиями представляются те, которые направлены не на полное блокирование микроглиальной активности, а на модуляцию ее провоспалительных реакций и усиление нейропротекторного потенциала. Для разработки таких таргетных подходов необходимо углубленное изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе дисрегуляции микроглиальной активности при дегенеративных заболеваниях сетчатки. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут разработать более эффективные и безопасные методы лечения, позволяющие сохранить полезные функции микроглии при одновременном подавлении ее патологической активности.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Hoon M., Okawa H., Santana L.C., Wong R. Functional architecture of the retina: Development and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2014;42:44–84. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.06.003.
2. Vecino E., Rodriguez F.D., Ruzafa N., Pereiro X., Sharma S.C. Glia – neuron interactions in the mammalian retina. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2016;51:1–40. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.003.
3. Goldman D. Müller glial cell reprogramming and retina regeneration. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014;15:431–42. doi: 10.1038/nrn3723.
4. Fernández-Sánchez L., Lax P., Campello L., Pinilla I., Cuenca N. Astrocytes and Müller cell alterations during retinal degeneration in a transgenic rat model of retinitis pigmentosa. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;9:484. doi: 10.3389/fncel.2015.00484.

5. Rashid K., Akhtar-Schaefer I., Langmann T. Microglia in retinal degeneration. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1975. doi: 10.3389/fimmu.2019.01975.
6. Wang S.K., Cepko C.L. Targeting microglia to treat degenerative eye diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:843558. doi: 10.3389/fimmu.2022.843558.
7. Li X., Yu Z., Li H., Yuan Y., Gao X., Kuang H. Retinal microglia polarization in diabetic retinopathy. *Visual Neuroscience*. 2021;38:E006. doi: 10.1017/S0952523821000031.
8. Huang Y., Xu Z., Xiong S., Qin G., Sun F., Yang J. Dual extra-retinal origins of microglia in the model of retinal microglia repopulation. *Cell Discovery*. 2018;4:9. doi: 10.1038/s41421-018-0011-8
9. Zhang Y., Zhao L., Wang X., Ma W., Lazere A., Qian H. Repopulating retinal microglia restore endogenous organization and function under CX3CL1-CX3CR1 regulation. *Science Advances*. 2018;4:eaap8492. doi: 10.1126/sciadv.aap8492.
10. Schafer D.P., Lehrman E.K., Kautzman A.G., Koyama R., Mardinly A.R., Yamasaki R. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. 2012;74:691–705. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.026.
11. Wang X., Zhao L., Zhang J., Fariss R.N., Ma W., Kretschmer F. Requirement for microglia for the maintenance of synaptic function and integrity in the mature retina. *Journal of Neuroscience*. 2016;36:2827–42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3575-15.2016.
12. Kierdorf K., Prinz M. Factors regulating microglia activation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013;7:44. doi: 10.3389/fncel.2013.00044.
13. Huang R., Lan Q., Chen L., Zhong H., Cui L., Jiang L. CD200Fc attenuates retinal glial responses and RGCs apoptosis after optic nerve crush by modulating CD200/CD200R1 interaction. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018;64:200–10. doi: 10.1007/s12031-017-1020-z.
14. Karlstetter M., Kopatz J., Aslanidis A., Shahrz A., Caramoy A., Linnartz-Gerlach B. Polysialic acid blocks mononuclear phagocyte reactivity, inhibits complement activation, and protects from vascular damage in the retina. *EMBO Molecular Medicine*. 2017;9:154–66. doi: 10.15252/emmm.201606627.
15. Linnartz-Gerlach B., Mathews M., Neumann H. Sensing the neuronal glycocalyx by glial sialic acid binding immunoglobulin-like lectins. *Neuroscience*. 2014;275:113–24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.061.
16. Huang L., Xu W., Xu G. Transplantation of CX3CL1-expressing mesenchymal stem cells provides neuroprotective and immunomodulatory effects in a rat model of retinal degeneration. *Ocular Immunology Inflammation*. 2013;21:276–85. doi: 10.3109/09273948.2013.791925.
17. Zabel M.K., Zhao L., Zhang Y., Gonzalez S.R., Ma W., Wang X. Microglial phagocytosis and activation underlying photoreceptor degeneration is regulated by CX3CL1-CX3CR1 signaling in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Glia*. 2016;64:1479–91. doi: 10.1002/glia.23016.
18. Zhao N., Hao X.N., Huang J.M., Song Z.M., Tao Y. Crosstalk between microglia and Müller glia in the age-related macular degeneration: role and therapeutic value of neuroinflammation. *Aging Diseases*. 2024;15(3):1132–1154. doi: 10.14336/AD.2023.0823-3.
19. Gupta N., Shyamasundar S., Patnala R., Karthikeyan A., Arumugam T.V., Ling E. Recent progress in therapeutic strategies for microglia-mediated neuroinflammation in neuropathologies. *Expert Opinion in Therapeutic Targets*. 2018;22:765–81. doi: 10.1080/14728222.2018.1515917
20. Bellver-Landete V., Bretheau F., Mailhot B., Vallières N., Lessard M., Janelle M. Microglia are an essential component of the neuroprotective scar that forms after spinal cord injury. *Nature Communications*. 2019;10:518. doi: 10.1038/s41467-019-08446-0
21. Madeira M.H., Boia R., Santos P.F., Ambrósio A.F., Santiago A.R. Contribution of microglia-mediated neuroinflammation to retinal degenerative diseases. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:673090. doi: 10.1155/2015/673090
22. Karlstetter M., Ebert S., Langmann T. Microglia in the healthy and degenerating retina: insights from novel mouse models. *Immunobiology*. 2010;215:685–91. doi: 10.1016/j.imbio.2010.05.010
23. Vyawahare H., Shinde P. Age-related macular degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Cureus*. 2022;14(9):e29583. doi: 10.7759/cureus.29583.
24. Deng Y., Qiao L., Du M., Qu C., Wan L., Li J., Huang L. Age-related macular degeneration: epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes & Diseases*. 2022;9(1):62–79. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.009.
25. Chichagova V., Hallam D., Collin J., Zerti D., Dorgau B., Felemban M. Cellular regeneration strategies for macular degeneration: past, present and future. *Eye*. 2018;32:946–71. doi: 10.1038/s41433-018-0061-z.
26. Taskintuna I., Elsayed M., Schatz P. Update on clinical trials in dry age-related macular degeneration. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2016;23:13–26. doi: 10.4103/0974-9233.173134
27. Schick T., Steinhauer M., Aslanidis A., Altay L., Karlstetter M., Langmann T. Local complement activation in aqueous humor in patients with age-related macular degeneration. *Eye*. 2017;31:810–3. doi: 10.1038/eye.2016.328.
28. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M., Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica*. 2012;90:e381–8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02414.
29. Garg A., Nanji K., Tai F., Phillips M., Zeraatkar D., Garg S. et al. The effect of complement C3 or C5 inhibition on geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: A living systematic review and meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*. 2024; 69(3):349–361. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.11.008.
30. Nebel C., Aslanidis A., Rashid K., Langmann T. Activated microglia trigger inflammasome activation and lysosomal destabilization in human RPE cells. *Biochemical and*

*Biophysical Research Communications*. 2017;484:681–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.176.

31. Tseng W.A., Thein T., Kinnunen K., Lashkari K., Gregory M.S., D'Amore P.A. NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization: implications for age-related macular degeneration. *Investigation Ophthalmology Visual Sciences*. 2013;54:110–20. doi: 10.1167/iov.12-10655.

32. Zheng X., Wan J., Tan G. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in diabetic retinopathy. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1151185. doi: 10.3389/fimmu.2023.1151185.

33. Krantz M., Eklund D., Särndahl E., Hedbrant A. A detailed molecular network map and model of the NLRP3 inflammasome. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1233680. doi: 10.3389/fimmu.2023.1233680.

34. Нероев В.В., Михайлова Л.А., Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Филиппова О.М. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2024;17(3):7–12. doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12.

35. Trivli A., Koliarakis I., Terzidou C., Goulielmos G.N., Siganos C.S., Spandidos D.A. et al. Normal-tension glaucoma: Pathogenesis and genetics. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17(1):563–574. doi: 10.3892/etm.2018.7011.

36. Гндоян И.А., Кузнецова Н.А., Куштарева Л.Б. Мониторинг некоторых морфометрических показателей зрительного нерва и сетчатки у лиц без глаукомы и пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в условиях использования различных видов очковой коррекции. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024;21(3):48–54. doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-3-48-54.

37. Vishwaraj C.R., Srinivasan K., Rengaraj V., Garg S.A., Premanand C., Shweta T. Neuroprotection in glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2022;70(2):380–385. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1158\_21.

38. Vernazza S., Tirendi S., Bassi A.M., Traverso C.E., Saccà S.C. Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3172. doi: 10.3390/jcm9103172.

39. Chua J., Vania M., Cheung C.M., Ang M., Chee S.P., Yang H. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis*. 2012;18:431–8.

40. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Еремина А.В. и др. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):257–265. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-257-265.

41. Zeng H.L., Shi J.M. The role of microglia in the progression of glaucomatous neurodegeneration- a review. *International Journal of Ophthalmology*. 2018;11:143–9. doi: 10.18240/ijo.2018.01.22.

42. Ishikawa M., Yoshitomi T., Zorumski C.F., Izumi Y. Experimentally induced mammalian models of Glaucoma.

*Biomed Research International*. 2015;2015:281214. doi: 10.1155/2015/281214.

43. Bosco A., Steele M.R., Vetter M.L. Early microglia activation in a mouse model of chronic glaucoma. *Journal of Comparative Neurology*. 2011;519:599–620. doi: 10.1002/cne.22516.

44. Roh M., Zhang Y., Murakami Y., Thanos A., Lee S.C., Vavvas D.G. Etanercept, a widely used inhibitor of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), prevents retinal ganglion cell loss in a rat model of glaucoma. *PLoS ONE*. 2012;7:e40065. doi: 10.1371/journal.pone.0040065.

45. Echevarria F.D., Formichella C.R., Sappington R.M. Interleukin-6 deficiency attenuates retinal ganglion cell axonopathy and glaucoma-related vision loss. *Frontiers in Neuroscience*. 2017;11:318. doi: 10.3389/fnins.2017.00318.

46. Echevarria F.D., Rickman A.E., Sappington R.M. Interleukin-6: a constitutive modulator of glycoprotein 130, neuroinflammatory and cell survival signaling in retina. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*. 2016;7:439. doi: 10.4172/2155-9899.1000439.

47. Ghasemi H. Roles of IL-6 in Ocular Inflammation: A Review. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017;26(1):37–50. doi: 10.1080/09273948.2016.1277247.

48. Saraiva M., Vieira P., O'garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*. 2019;217(1):e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418.

49. Ulhaq Z.S., Soraya G.V., Hasan Y.T. Serum IL-6/IL-10 ratio as a biomarker for the diagnosis and severity assessment of primary-open angle glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;32(4):2259–2264. doi:10.1177/11206721211037133.

50. Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Распространенность диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федеральной статистики. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(3):7–11. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11.

51. Bianco L., Arrigo A., Aragona E., Antropoli A., Berni A., Saladino A., Bandello F. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:937999. doi: 10.3389/fnagi.2022.937999.

52. Mason R.H., Minaker S.A., Lahaie Luna G., Bapat P., Farahvash A., Garg A. et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye*. 2022;2022:1–51. doi: 10.1038/s41433-022-02127-x.

53. Билецкая В.А., Липатов Д.В., Саяпина И.Ю., Фролов М.А., Сургуч В.К. Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2022;19(3):557–564. doi: 10.18008/1816-5095-2022-3-557-564.

54. Fragiotta S., Pinazo-Durán M.D., Scuderi G. Understanding neurodegeneration from a clinical and therapeutic perspective in early diabetic retinopathy. *Nutrients*. 2022;14(4):792. doi: 10.3390/nu14040792.

55. Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А. Роль нейрпептидов в развитии нейродегенерации сетчатки



при диабетической ретинопатии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:32–35. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-32-35.

56. Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А., Юшук В.Н. Роль цитокинов, нейропептидов и матриксных

металлопротеиназ в иммунопатогенезе нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(4):515–520. doi:

10.46235/1028-7221-1157-ROC.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этические требования соблюдены. Текст не сгенерирован нейросетью.

#### Информация об авторах

М.П. Ручкин – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры офтальмологии и оториноларингологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; врач-офтальмолог, Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия; ✉ michaelr-n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8966-3120>

Е.В. Маркелова – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; [markev2010@mail.ru](mailto:markev2010@mail.ru)

Г.А. Федяшев – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии и оториноларингологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; главный врач, Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия; [fediashev@mail.ru](mailto:fediashev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2440-6059>

Статья поступила в редакцию 06.10.2025; одобрена после рецензирования 17.11.2025; принята к публикации 18.11.2025.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

Ethical requirements are met. The text is not generated by a neural network.

#### Information about the authors

M.P. Ruchkin – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University; Ophthalmologist, Primorskii center of eye microsurgery, Vladivostok, Russia; ✉ michaelr-n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8966-3120>

E.V. Markelova – MD, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; [markev2010@mail.ru](mailto:markev2010@mail.ru)

G.A. Fedyashev – MD, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University; Chief Physician, Primorskii center of eye microsurgery, Vladivostok, Russia; [fediashev@mail.ru](mailto:fediashev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2440-6059>

The article was submitted 06.10.2025; approved after reviewing 17.11.2025; accepted for publication 18.11.2025.