

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Слободян Е. И.¹, Тотикова А. Р.^{1,2}

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Евпаторийская городская больница» Министерства здравоохранения Республики Крым, 297408, ул. Дмитрия Ульянова, 58, Евпатория, Россия

Для корреспонденции: Слободян Елена Иркиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: elenaslobod@gmail.com

For correspondence: Elena I. Slobodian, MD, Professor of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: elenaslobod@gmail.com

Information about authors:

Slobodian E. I., <http://orcid.org/0000-0003-0720-5001>

Totikova A. R., <http://orcid.org/0009-0008-6194-3391>

РЕЗЮМЕ

Целью данного обзора является изучение, анализ и систематизация научных данных о настоящем и будущем в лечении диабетической ретинопатии (ДР) у больных с сахарным (СД) диабетом 2-го типа. Течение СД 2-го типа характеризуется высоким риском развития ДР, существенно ухудшающей качество жизни пациентов из-за значительного снижения зрения вплоть до слепоты и инвалидизации. Для улучшения долгосрочных результатов пациентов с ДР крайне важно раннее целенаправленное управление модифицируемыми факторами риска, такими как высокие уровни HbA1c, липидов крови, артериального давления с достижением их целевых значений. Терапевтические стратегии, воздействующие на патологический процесс при ДР, включают медикаментозное лечение, лазерное лечение, интравитреальные инъекции и витректомию. Наряду с общепринятыми подходами стремительно развиваются инновационные направления, такие, как генно-инженерная биологическая терапия, применение антагонистов HIF-1, сенолитических лекарственных средств, агонистов альфа-рецепторов, мик-роРНК, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, антиангиогенных агентов. В области противовоспалительной терапии – применение ингибиторов интерлейкина-6 и его рецепторов, ингибиторов интегрина. В качестве дополнительного инструмента в лечении СД и профилактики ДР – применение микробиологических агентов: пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и постбиотиков. А также новых лазерных методов – сканирующих лазеров. Однако, в парадигме современной медицины, без вовлеченности пациента, даже при внедрении современной терапии, цели лечения диабета достигнуты не будут, поэтому неотъемлемой частью лечения всех пациентов с ДР является изменение образа жизни – рациональное питание, адекватная физическая активность, поддержание нормального состава микробиома кишечника. Развитие современных методов лечения, персонализированные стратегии их применения и приверженность лечению – основа улучшения долгосрочных результатов и качества жизни у больных ДР. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных Pubmed, Scopus, eLIBRARY и открытом доступе сети Интернет по сочетаниям ключевых слов. Хронологические границы поиска: 2010-2025 гг.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, персонали-фицированная терапия, постбиотики, лечебное питание, физическая активность.

MODERN POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF PERSONALIZED THERAPY OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Slobodian E. I.¹, Totikova A. R.^{1,2}

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Yevpatoria City Hospital, Evpatoria, Russia

SUMMARY

The purpose of this review is to study, analyze and systematize information about the present and future in the treatment of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). The course of DM type 2 is characterized by a high risk of developing DR, which considerably worsens the quality of life of patients due to a significant decrease in vision up to blindness and disability. To improve the long-term outcomes of patients with DR, early and targeted management of modifiable risk factors – such as elevated HbA1c levels, blood lipids, and blood pressure – along with achieving their target values, is of paramount importance. Therapeutic strategies that target the pathological process in DR include drug therapy, laser treatment, intravitreal injections, and vitrectomy. In addition to widely accepted approaches, innovative fields are rapidly advancing,

including genetically engineered biological therapy, the use of HIF-1 antagonists, senolytic drugs, alpha-receptor agonists, microRNAs, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and antiangiogenic agents. In the field of anti-inflammatory therapies, advancements include interleukin-6 inhibitors, interleukin-6 receptor inhibitors, and integrin inhibitors. As an additional tool for the treatment of diabetes and the prevention of DR, microbiological agents – such as probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics – are being utilized. Furthermore, new laser technologies, such as scanning lasers, are being applied. However, within the framework of modern medicine, achieving the goals of diabetes treatment is impossible without active patient involvement. Even with the use of advanced therapies, success depends on the patient's commitment. Therefore, lifestyle changes – such as adopting a balanced diet, engaging in regular physical activity, and maintaining a healthy gut microbiome – are indispensable components of managing DR. The development of modern treatment methods, the implementation of personalized strategies, and adherence to therapy form the foundation for enhancing long-term outcomes and quality of life in patients with DR. The literature search was carried out in Russian and English in Pubmed, Scopus, eLIBRARY databases and open access on the Internet using the combinations of keywords. Chronological search boundaries: 2010-2025.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, personalized therapy, postbiotics, therapeutic nutrition, physical activity.

Проблема сахарного диабета (СД) и его осложнений не вызывает сомнений ввиду его нарастающего распространения и значимой угрозы общественному здоровью населения России и всего мира [1-6]. Согласно прогнозам, распространенность диабета на планете среди взрослых возрастет с 6,4% в 2003 году до 7,7% в 2025 году [3]. К 2030 году, по данным Международной диабетической федерации, число больных увеличится до 643, а к 2045 году до 738 миллионов человек [4]. СД 2-го типа встречается наиболее часто, что составляет 85-90% и, как правило, выявляется у людей в возрасте 45 лет и старше [3; 5]. Однако в настоящее время СД 2-го типа молодого возраста, определяемый, как диагноз, выставляемый до 45 лет, является все более распространенной и агрессивной формой диабета, ассоциируемой с высоким риском развития осложнений и сокращением на 10 лет ожидаемой продолжительности жизни в сравнении с больными СД 2-го типа, развившегося после 45 лет [6]. Хронические осложнения СД включают диабетическую ретинопатию (ДР), диабетическую нефропатию, диабетическую нейропатию и диабетическую стопу. Эти осложнения часто необратимы и ложатся огромным бременем на пациентов и их близкое окружение. Однако некоторые из них могут быть диагностированы на ранних стадиях заболевания, что позволяет избежать необратимых изменений в организме.

Целью данного обзора является изучение, анализ и систематизация научных данных о настоящем и будущем в лечении ДР у больных с СД 2-го типа. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных Pubmed, Scopus, eLIBRARY и открытом доступе сети Интернет по следующим сочетаниям ключевых слов: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, персонализированная терапия, постбиотики, лечебное питание, физическая активность. Хронологические границы поиска: 2010-2025 годы.

Одним из тяжелых микрососудистых осложнений СД является ДР, которая встречается примерно у 30–40% больных СД и является одной из ведущих причин потери зрения у людей пожилого возраста [7; 8]. По прогнозам, в связи со стремительным ростом общей заболеваемости СД во всем мире, число взрослых с ДР и диабетическим макулярным отеком (ДМО), к 2045 году увеличится примерно до 161 миллиона [9]. Общая заболеваемость ДР, по состоянию на 01.01.2023 г. в Российской Федерации, составила 706407 человек. На долю ранней непролиферативной стадии приходится 80,3%, препролиферативной ДР – 13,8%, пролиферативной ДР – 5,8%. Удельный вес слепоты среди больных ДР, имеющих группу инвалидности по общему заболеванию, составляет в среднем 9,1%, слабовидения – 16,4% [2]. Анализ распространенности ДР выявил значительную вариабельность данного показателя в отдельных субъектах Российской Федерации [1].

Установлено, что гипергликемия и другие метаболические факторы, такие как гипертония и дислипидемия, обуславливают ряд физиологических и биохимических изменений, приводящих к микрососудистым нарушениям сетчатки, ишемии и, как следствие, осложнениям. Известно, что развитие ДР значительно увеличивалось с возрастом ($p < 0,001$), большей продолжительностью диабета ($p < 0,001$), более высокими средними уровнями HbA1c ($p < 0,001$) и сывороточных триглицеридов ($p = 0,013$) [10]. Доказано, что интенсивный гликемический контроль у пациентов с диабетом может замедлить прогрессирование микрососудистых осложнений, включая ретинопатию, нефропатию и нейропатию. Снижение показателя гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на 1% уменьшает риск развития ДР на 35%, риск прогрессирования заболевания на 15-25%, снижения остроты зрения на 25% и развития слепоты на 15% [11]. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, Американской академии офтальмо-

логии и Королевского колледжа офтальмологов, содержащих научно обоснованные рекомендации по ведению пациентов с ДР, включая скрининг, диагностику и лечение, также предлагается поддерживать строгий контроль уровня сахара в крови, артериального давления и липидов крови, чтобы снизить риск развития и прогрессирования ДР [12; 13].

ДР зависит от тяжести заболевания и классифицируется на непролиферативную (НПДР) и пролиферативную (ПДР) формы. НПДР – начальная стадия диабетической ретинопатии. Она проявляется выраженной проницаемостью сосудов сетчатки, образованием микроаневризм, экссудацией, кровоизлияниями. Нейросенсорная атрофия и ишемия сетчатки в таких условиях могут вызвать серьезную потерю зрения. ПДР представляет собой далеко зашедшую стадию, и проявляется инфарктами, неоваскулярной пролиферацией и кровоизлияниями. Данные проявления могут усугубляться отслойкой сетчатки из-за тракции. Патогенез диабетической ретинопатии изучен не полностью и включает в себя множество механизмов, таких как воспаление, активация иммунной системы, окислительный стресс и накопление конечных продуктов гликирования, активация полиоловых, протеинкиназных и гексозаминовых путей, митохондриальная дисфункция, модификация гистонов и метилирование ДНК, а также дисбаланс локальной продукции нейротрофических факторов, приводящих к дегенерации сетчатки. По мере прогрессирования тяжести ДР наблюдается значительное ухудшение показателей качества жизни, связанных со зрением, определенное посредством шкалы VRQoL, а также качеством жизни, связанным с общим состоянием здоровья (шкала HRQoL) [14; 15]. Выше перечисленное свидетельствует о необходимости разработки целевых стратегий управления рисками в профилактике и лечении ДР во избежание неблагоприятного исхода – утраты зрительной функции.

За последние полвека появился ряд перспективных методов лечения, позволяющих воздействовать на патологический процесс до того, как произойдет потеря зрения, связанная с ДР. С этой целью применяют лазерное лечение, интравитреальные инъекции (ИВИ) и витрэктомия. Лазерная терапия чаще используется при ПДР. Обычно применяемые длины волн лазера составляют 532 нм и 577 нм. Лазерная фотокоагуляция сетчатки блокирует ее ишемизированные участки, тем самым уменьшая активацию факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), что снижает вероятность кровоизлияний. Благодаря достижениям в области минимально инвазивных методик лечения у пациентов с запущенными стадиями ДР, проявля-

ющимися кровоизлияниями, отслойкой сетчатки, пролиферацией, применяется микроинвазивная 25 или 27G витрэктомия. Механизм данной терапии заключается в удалении стекловидного тела и временного его замещения перфторорганическими соединениями.

В настоящее время препаратами первой линии лечения ДМО являются ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов – VEGF (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт и др.). Ряд клинических исследований показали преимущество интравитреальных инъекций анти-VEGF в снижении неоваскуляризации сетчатки у пациентов с ДР [16]. Традиционные методы лечения ДР зачастую не могут предупредить и замедлить прогрессирование заболевания, что приводит к неизбежности множественных ИВИ, которые инвазивны и тормозят ухудшение зрения только временно. Повторное лечение зависит от активности заболевания, определяемой на основе изменений остроты зрения с наилучшей коррекцией, и поражений, обнаруживаемых на изображениях оптической когерентной томографии. Приверженность пациентов к терапии имеет существенное значение для целевых результатов лечения, но непредсказуемая частота осмотров и ИВИ для них обременительна, зачастую снижает комплаентность и влияет на качество жизни.

Несмотря на то, что многочисленные механизмы микрососудистых и глиальных изменений уже определены, функциональные и структурные механизмы клеточного повреждения и клеточных адаптивных изменений в сетчатке остаются недостаточно изученными из-за сложного патогенеза ДР. Вышеперечисленные методы лечения не действуют на повреждающий фактор и не затрагивают все этиопатогенетические механизмы развития ДР. Более того, имеют ряд нежелательных последствий, таких, как снижение остроты зрения, повреждение полей зрения при лазеротерапии за счет повреждения прилегающих тканей, вызывающего повышенное рубцевание сетчатки и субретинальный фиброз; развитие эндофтальмита при ИВИ; повреждение почек с последующим нарушением их функций под воздействием ингибиторов VEGF; парацентральная острая средняя макулярная дегенерация, послеоперационное внутриглазное воспаление, вторичная неоваскулярная глаукома и послеоперационное повторное кровотечение из стекловидного тела после витрэктомии; образование катаракты и глаукомы при применении глюкокортикоидов. Исходя из вышеперечисленного, является целесообразным поиск новых стратегий, включающих разработку современных и эффективных подходов к профилактике развития, снижению темпов прогрессирования и лечению диабетического поражения

сетчатки, воздействующих на все факторы и звенья развития патологического процесса.

Многочисленные экспериментальные исследования последних лет определили ряд перспективных терапевтических подходов, нацеленных на предотвращение развития и прогрессирования ДР, однако большинство из них еще не завершены. Так, важным фактором в развитии ДР является гипоксия – предвестник неоваскуляризации сетчатки, поэтому выявление гипоксических участков и раннее ее устранение способно отсрочить начало ДР. Экспериментальные исследования показали, что гипоксией индуцируемый фактор-1 (HIF-1), может снижать экспрессию интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) при ДР, а также экспрессию miR-125b-5p и miR-146a-5p в сетчатке, и повышать экспрессию факторов роста, таких как VEGF и фактор роста тромбоцитов (PDGF). Антагонисты HIF-1, нацеленные на гипоксические ткани, считаются эффективным воздействием, предотвращающим дебют ДР. Так, даунорубин и доксорубин ингибировали транскрипционную активность HIF-1, блокируя его связывание с ДНК, однако они имеют плохую растворимость в воде и осаждаются на поверхности сетчатки после внутриглазной инъекции. Iwase et al. использовали наночастицы полисебадиновой кислоты (ПСК)-полиэтиленгликоля (ПЭГ) для непрерывной доставки даунорубина в сетчатку и наблюдали, что после внутриглазной инъекции антагонист медленно высвобождался контролируемым образом в течение более 105 дней. Кроме того, наночастицы ПСК-ПЭГ непрерывно ингибируют неоваскуляризацию сетчатки в течение более 35 дней. Пролонгированное высвобождение ПСК-ПЭГ способствует предотвращению ДР и нетоксично для сетчатки. Однако до сих пор не сделано заключение относительно того, могут ли наночастицы ПСК-ПЭГ безопасно использоваться в сетчатке человека, поэтому дополнительные клинические исследования еще предстоят [17].

При прогрессировании ДР перициты и эндотелиальные клетки подвергаются непрерывному апоптозу вследствие накопления различных факторов воспаления и роста. Патологическая сосудистая система сетчатки с ДР связана с белком, ингибирующим клеточный цикл p16 INK4A, и антиапоптотическим белком BCL-xL, что ограничивает способность сетчатки очищаться от стареющих клеток (клетки, которые сопротивляются апоптозу и не делятся, но остаются метаболически активными), выделяющих продукты, вызывающие воспаление и гибель нестареющих клеток. Данные секреторные фенотипы, связанные со старением, значительно увеличивают риск прогрессирования ДР [18]. Сенолитические лекар-

ственные средства, удаляющие стареющие клетки из различных тканей организма, не повреждая и не разрушая здоровые ткани, в настоящее время проходят клинические испытания. Среди них комбинации препаратов дазатиниб и кверцетин, фисетин и UBX-1325, ингибитор проапоптотического белка BCL-xL, специально разработанный для борьбы с возрастными заболеваниями, связанными с дисфункцией сосудов глаз, такими, как ДР [19].

Ряд экспериментальных исследований подтвердили благотворное влияние фенофибрата – агониста альфа-рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR α), на уменьшение проницаемости сосудов сетчатки, подавление экспрессии VEGF и уменьшение потери эндотелия и перицитов. Фенофибрат и некоторые новые агонисты PPAR α , такие как пемафибрат и 7-хлор-8-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота (Y-0452), показали удовлетворительные эффекты на животных моделях [20].

Перспективной тактикой лечения ДР у пациентов в будущем, особенно резистентных к терапии анти-VEGF, а их около 15-25% [21], может оказаться новый альтернативный терапевтический подход, связанный с применением микроРНК (miRNA). С помощью одной небольшой молекулы нуклеиновой кислоты miRNA или anti-miRNA или комбинацией несколькими miRNA и anti-miRNA возможно модулировать весь сигнальный путь с регуляцией экспрессии генов VEGF, белка p53 (p53) и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), что способно обеспечить синергический ангиостатический эффект с последующим нивелированием проблемы патологического ангиогенеза при ДР. По данным Perez-Santos et.al., ДР можно лечить введением ингибитора miR-let-7b, который влияет на уровни и функциональную активность miR-let-7b. Тем не менее, новые miRNA и их неинвазивная доставка к патологическому очагу находятся в стадии исследования, вызывая оправданный интерес ученых, но для подтверждения их протективных функций при ДР необходимо ряд дополнительных исследований [22].

В нескольких экспериментальных исследованиях сообщалось, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) могут снизить частоту макрососудистых и микрососудистых осложнений при диабете посредством ревазуляризации. Ингибиторы SGLT2 у мышей с моделью DR значительно ингибировали окислительный стресс, апоптоз и восстановление плотных контактов в сетчатке, подавляли воспалительные и ангиогенные факторы и нивелировали симптомы ДР. Кроме того, перипапиллярные клетки экспрессируют SGLT2, поэтому ингибиторы SGLT2 могут напрямую защищать от набухания и потери

перипапиллярных клеток и предотвращать гиперперфузию сетчатки в условиях высокого уровня глюкозы. Однако долгосрочная эффективность ингибиторов SGLT2 также требует дальнейшего изучения [23].

Несколько инновационных методов лечения диабетической ретинопатии в настоящее время проходят клинические испытания, нацеленные на различные аспекты патофизиологии заболевания. Ярким примером является скваламин, антиангиогенный агент, который ингибирует не только VEGF, но и другие факторы роста, такие как PDGF и основной фактор роста фибробластов (FGFb). В области противовоспалительной терапии ингибиторы интерлейкина-6, ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и ингибиторы интегрина (люминат) появились как многообещающие новые методы лечения диабетической ретинопатии. Наконец, новые лазерные методы, такие, как сканирующие лазеры, в настоящее время изучаются для минимизации побочных эффектов, связанных с традиционными лазерными методами лечения [24].

Длительность диабета и недостаточный гликемический контроль являются двумя наиболее важными факторами в развитии ретинопатии. Однако эти факторы сами по себе не объясняют возникновение сосудистых осложнений. Кроме того, у ряда пациентов с недостаточным гликемическим контролем даже за большой промежуток времени ретинопатия не развивается, в то время как у других, с хорошим гликемическим контролем, ДР развивается стремительно в течение нескольких лет. В этой связи, в развитии высокоспецифичного невроаскулярного поражения, которым, собственно, и является ДР, предполагается важная роль генетических факторов. На сегодняшний день выявлено около 196 полиморфизмов 20 генов, детерминирующих развитие ДР. Среди всех описанных генов, полиморфизм гена AKR1B1 ((A-C)n и rs759853), кодирующего альдозоредуктазу, и гена VEGF (rs2010963), кодирующего фактор роста эндотелия сосудов, признаны наиболее важными наследственными факторами, способствующими развитию ДР [25]. За последние несколько десятилетий генно-инженерная биологическая терапия добилась существенного прогресса, особенно в области офтальмологии. Растущее количество данных клинических исследований демонстрирует эффективность и безопасность генной терапии при лечении наследственных заболеваний глаз. Эти результаты побудили все большее число исследователей изучать возможность использования генной терапии в лечении негенетических заболеваний глаз, таких как ДР [26]. Среди стратегий генной терапии ДР выделяют генную аугментацию, ген-специфическое

таргетирование и редактирование генома. Текущие исследования генной терапии ДР используют 2 подхода генно-специфической таргетной терапии в соответствии с патофизиологией заболевания: нацеленные на неоваскуляризацию и сосудистую гиперпроницаемость, и те, которые направлены на защиту ретинальных кровеносных сосудов и нейронов от повреждения. Таким образом, генно-инженерная биологическая терапия способна защитить сосуды и нейроны сетчатки от повреждения на ранних стадиях ДР, еще до появления явной клинической картины заболевания. Антиангиогенные белки, доставляемые через вирусные или невирусные векторы, эффективно замедляют прогрессирование ДР. В экспериментальном исследовании было показано, что неоваскуляризация сетчатки значительно снижается у экспериментальных животных с ДР после инъекции опосредованного аденоассоциированным вирусом (AAV) анти-VEGF эндорецептора Flt23k [27]. Потенциальной мишенью также является sFlt-1, растворимый сплайсинговый вариант рецептора 1 VEGF [28]. Эффективную ингибицию неоваскуляризации в мышинных моделях продемонстрировало введение AAV-опосредованных ингибиторов эндогенного ангиогенеза: ангиогестина, эндостатина и антиангиогенного домена кальретикулина [29]. Подобного эффекта на животных моделях ДР удалось добиться путем инъекции плазмид экспрессии siRNA, нацеленных на VEGF [30]. Исследование *in vivo* с использованием векторов AAV, кодирующих малые шпилечные РНК, ориентированных на фактор реакции раннего роста 1 (Egr1), приводило к снижению его уровня и уменьшало повреждающее воздействие гипергликемии на функцию сосудов сетчатки посредством ингибирования экспрессии p53 и апоптоза в клетках, расположенных в наружном и внутреннем ядерных слоях сетчатки [31].

В настоящее время генная терапия ДР приближается от экспериментальных исследований и клинических испытаний к интеграции в клиническую практику. В настоящее время завершена 2 фаза открытого контролируемого исследования ALTITUDE, оценивающего эффективность, безопасность и переносимость супрахориоидального ABBV-RGX-314 в двух дозах у пациентов с умеренно тяжелой, тяжелой и легкой ДР, в результате чего 70,8% достигли улучшения по шкале тяжести ДР (DRSS) по сравнению с 25,0% в контрольной группе. А более высокая доза снизила риск развития угрожающих зрению событий при ДР на 89% [32].

Однако вирусные векторы могут вызывать и нецелевые эффекты: иммунный ответ, воспаление и инсерционный мутагенез. Невирусные векторы более безопасны, чем вирусные, но эффектив-

ность трансфекции генов относительно низка. Более того, генная терапия обладает потенциальной генотоксичностью и требует дальнейшего долгосрочного наблюдения после лечения для оценки безопасности. Если будет разработан новый вектор с более безопасным, эффективным действием и меньшей токсичностью, то генная терапия получит более широкое применение при ДР [26].

Стремительное развитие нанотехнологий позволило разработать новые платформы для доставки лекарственных препаратов в сетчатку глаза на основе наноносителей с низкой токсичностью и высокой эффективностью, что помогает достигать цели с более длительным периодом полувыведения и протяженностью контакта лекарства с целевым участком. Наночастицы с лекарственными препаратами имеют множество преимуществ перед традиционными системами доставки, включая малый диаметр, хорошую биосовместимость, способность к модуляции физико-химических свойств, структуры, возможностью контактировать со специфическими рецепторами фоторецепторных клеток, что способствует прохождению лекарственного препарата через гемато-ретиальный барьер и достижению эпителиальных клеток. Помимо этого, наноматериал может содержать несколько лекарств, которые могут доставлять два или более препаратов к сетчатке в оптимальном соотношении, обеспечивая тем самым лучший комбинированный терапевтический эффект [26]. Нанолипосомы представляют собой небольшие пузырьки, состоящие из одного или нескольких липидных бислоев с водным ядром в центре, и используются в качестве средств доставки как липофильных (загруженных в бислой), так и гидрофильных (загруженных в ядро) лекарств. В экспериментальном исследовании внутривенная инъекция липидных нанокапсул, нагруженных циклоспорином А, мышам с ДР вызывала активацию микроглии и рекрутирование макрофагов, а также ингибировала высвобождение провоспалительных цитокинов, оказывая противовоспалительный эффект [33].

В парадигме современной медицины большое внимание уделяется методам восстановительного лечения, применяемым наряду с общепринятыми подходами. Так, анализ цитирования 284 релевантных публикаций с 2009 по 2023 годы показывает, что дисбактериоз кишечника участвует в распространенных иммуно- и воспалительно-опосредованных заболеваниях глаз, включая ДР. Терапевтические стратегии, нацеленные на микробиоту кишечника, такие как здоровое питание, пробиотики, трансплантация фекальных микроорганизмов, эффективны и имеют большое значение для лечения и профилактики ДР. Ки-

шечный микробиом человека представлен 1500 различными видами микроорганизмов. Развитие дисбиоза связано с целым рядом заболеваний, включая воспалительные, аутоиммунные (ревматоидный артрит, мышечная дистрофия, СД), различные виды рака и психические расстройства (болезнь Альцгеймера, тревожные и аутистические расстройства). Ряд исследований показал, что пациент с СД 2-го типа характерен дисбиоз кишечной микробиоты, что влияет не только на метаболизм глюкозы в кишечнике, но и вызывает резистентность к инсулину, влияющую на нейроны сетчатки, воспаление, окислительный стресс, дисфункцию эндотелия сосудов и другие патологические повреждения, что потенциально приводит к серьезным осложнениям со стороны глаз [34]. Существует мнение, что дисбиоз кишечника является одной из важных причин развития ДР. В работе Suh et al. было показано, что это возможно путем модуляции секреции VEGF, поскольку макрофаги ворсинок кишечника секретируют VEGF при распознавании микробов. Таким образом был сделан вывод: микробиота кишечника играет важную роль в регуляции локальной выработки VEGF у людей с СД, коррелирующей с развитием ДР [35].

В работе Beli et al. показано, что прерывистое голодание изменяет состав кишечной микробиоты с увеличением Firmicutes и снижает тяжесть ДР за счет увеличения тауроурсодезоксикохола, оказывающего стимулирующее влияние на рецептор TGR5 ганглиозных клеток сетчатки и действующего, как нейропротектор [36]. Исходя из этого, тауроурсодезоксикохолат является возможной фармакологической мишенью для контроля и профилактики ДР посредством влияния на ось кишечник-сетчатка.

Микробиом кишечника больных СД значительно отличается от микробиома здоровых людей. У пациентов с СД и ДР преобладающими микробиомами были четыре филума: Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria. Авторы связали усиление воспаления при ДР с уменьшением численности противовоспалительных бактерий и относительной численности двух пробиотических бактерий *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и пришли к выводу, что изменения при СД и ДР можно объяснить изменением баланса между провоспалительными, противовоспалительными и патогенными кишечными бактериями [37]. К системной воспалительной реакции, связанной со снижением барьерной функции кишечника, свойственной дисбиозу, приводит ограничение выработки органических масляной и молочной кислот, противовоспалительных интерлейкина 10 и белка микробной противовоспалительной молекулы (МММ) в ки-

шечнике, а также избыточная продукция оксида триметиламина, липополисахаридов, холина и метаболитов аминокислот, приводящих к повышению проницаемости слизистой кишечника, нарушению гематоретинального барьера, инициации иммунного ответа, а также ускоренному повреждению эндотелиальных клеток сетчатки у больных СД за счет повышенного уровня сывороточного эндотоксина [34; 38], что способствует развитию и прогрессированию ДР. Таким образом, данные, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, подтверждают существование оси кишечник–сетчатка при ДР. Более того, существует прогностический потенциал для использования изменений кишечной флоры в качестве предиктора ДР. С этой целью используется соотношение *Bacteroidetes* к *Firmicutes* (B/F). При угрожающей зрению ДР имело место более высокое соотношение B/F при пороговом значении 1,05 с чувствительностью и специфичностью почти 60% [39].

Микробиологические агенты, такие как пробиотики, пребиотики и синбиотики, играют решающую роль в поддержании баланса микробиоты кишечника и способствуют нормализации уровня глюкозы в крови. Однако использование пробиотиков ограничено за счет низкой биодоступности живых бактерий, нестабильных эффектов и потенциальной передачи генов резистентности. Данных недостатков лишены препараты бактериального происхождения. В отличие от пробиотиков, основными агентами воздействия на организм являются не живые клетки микроорганизмов, а их метаболиты и отдельные элементы клеток – фрагменты мембран, клеточные компоненты. Будучи побочными продуктами кишечной микробиоты, постбиотики могут выполнять широкий спектр функций в кишечном тракте и в организме человека в целом.

Экспериментальное исследование, нацеленное на изучение влияния метаболитов кишечного микробиома, в частности, короткоцепочечной жирной кислоты – бутирата, при ДР показал снижение уровня глюкозы в крови. Было сглажено истончение сетчатки, активированы микроглиальные клетки, улучшена электроретинографическая зрительная функция [40]. Исследования Valague F., et al подтвердили потенциальную пользу постбиотиков при лечении ожирения и диабета [41]. К настоящему времени обоснованы их противовоспалительный, антимикробный, противоопухолевый, гипогликемический и гиполипидемический эффекты. В связи с этим постбиотики стали использовать в качестве дополнительного инструмента в лечении и профилактике метаболических заболеваний и их осложнений.

Многочисленные работы показали, что витамины А, В1, фолиевая кислота, В12, С, D и лютеин могут улучшить функцию эндотелия, оказать нейропротективное действие, снизить артериальное давление и улучшить остроту зрения при ДР. В метаанализе 35 исследований сравнивали 1056 участников с ДР с 920 здоровыми лицами. У пациентов с ДР были обнаружены более низкие уровни циркулирующих витаминов С, D и E, чем в контрольной группе. Объединенная взвешенная средняя разница (WMD) содержания витамина С составила – 11,01 (95% доверительный интервал (ДИ): от – 19,35 до – 2,67); витаминов D и E, объединенная WMD составила – 3,06 (95% ДИ: от – 5,15 до – 0,96) и – 3,03 (95% ДИ: от – 4,24 до – 1,82) соответственно. Однако, не было выявлено никакой связи между ДР и циркулирующим витамином А или каротиноидами [42].

Витамин D представлен двумя формами – витамином D₂ (эргокальциферолом) и витамином D₃ (холекальциферолом). Источниками данного витамина являются крупы, грибы, различная рыба (лосось, сардина, сельдь, скумбрия, рыбий жир и др.), яичный желток, красное мясо и печень. Воздействие солнечного света – важный неорганический ресурс. Известно, что витамин D снижает экспрессию VEGF, препятствует неоваскуляризации, повышает число инсулиновых рецепторов и усиливает их чувствительность к инсулину, а его дефицит в сыворотке крови у пациентов с СД связан с более высоким риском развития и тяжестью течения ДР. Пациенты, в сыворотке крови которых уровень витамина D был менее 20 мг/дл, чаще страдали ПДР. Прием витамина D подавляет свободные радикалы и снижают уровень окислительного стресса в сетчатке, способствует восстановлению целостности гематоретинального барьера, подавляет апоптоз клеток сетчатки, а его ежедневное потребление не менее 1800 МЕ способно улучшить в ней микроциркуляцию крови [43]. Несмотря на очевидную связь между витамином D и ДР, клинические исследования, которые доказали эффективность добавок витамина D при лечении ДР, точные патофизиологические механизмы, лежащие в ее основе, недостаточно изучены. Поэтому, необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить более глубокое понимание этой взаимосвязи и определить, действительно ли прием витамина D эффективен в профилактике и лечении больных с ДР.

Витамин А является предшественником синтеза родопсина. Его дефицит снижает уровни фактора роста нервов (NGF) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), которые обычно защищают сетчатку от повреждений, вызванных окислительным стрессом. Пополнение запасов витамина А восстанавливает NGF и

BDNF в мозге и сетчатке. Исследования показали, что уровни ретиноидов в сыворотке крови ниже у животных с диабетом, а однократная внутрибрюшинная инъекция изомеров 9-цис-ретиноевой кислоты сетчатки может улучшить зрительную функцию за счет уменьшения апоптоза и окислительного стресса при ДР. Malechka VV. et al. описали корреляционную связь между высоким потреблением 9-цис-ретиноевой кислоты сетчатки с пищей и снижением риска развития ДР [44].

Существенное влияние на зрительные, нервные и сосудистые функции оказывают витамины группы В (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, фолиевая кислота и В₁₂), а их недостаточность является одной из причин многих хронических заболеваний. У пациентов с СД концентрации витамина В в сыворотке ниже, возможно, из-за более высокого почечного клиренса и более низкого уровня их тубулярной реабсорбции. В экспериментальном исследовании Reddy SS et al. диета с добавлением витамина В₁₂ предотвращала истончение сетчатки, апоптоз, диабетический глиоз и сверхэкспрессию VEGF и HIF1 α у крыс с ДР. Уровни витаминов В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты в плазме были ниже у экспериментальных животных с диабетом по сравнению с контрольной группой [45]. Водорастворимый витамин С (аскорбиновая кислота) необходим для регенерации других антиоксидантов, таких как витамин Е и глутатион. Его пероральный прием снижает уровень артериального давления, уменьшая дисфункцию капиллярного эндотелия. У пациентов с ПДР концентрация аскорбата в стекловидном теле в 10 раз меньше, что увеличивает риск развития ДМО [46]. В ретроспективном обзоре 479 пациентов с НПДР анализировали прием статинов и витамина С. Значительно реже наблюдался ДМО (p=0,07) и гемофтальм (p=0,018) у пациентов, принимавших статины, по сравнению с теми, кто ранее их не принимал. Результаты данного исследования позволили авторам сделать вывод, что потребление витамина С со статинами снижает прогрессирование НПДР дозозависимым образом эффективнее, чем изолированный прием только статинов [47]. В клиническом исследовании с участием больных СД более низкий риск развития ДР коррелировал с более высокими уровнями содержания витамина С в сыворотке крови; более того, у пациентов с ДР уровень витамина С был ниже по сравнению с контрольной группой [48].

Первичная и вторичная профилактика ДР должна включать адекватный контроль гликемии, артериального давления и липидов сыворотки крови, но не только за счет фармакологического лечения, а, прежде всего, путем пропаганды здорового образа жизни, изменения пищевых привычек и увеличения физической активности. Не-

сомненно, здоровый образ жизни, рациональное питание, способны предотвратить возникновение и прогрессирование хронических заболеваний, ДР не является исключением. Влияние средиземноморской диеты (СзД), признанной одной из самых здоровых моделей питания, доступных при ДР, была описана в исследовании Brgul et al. Она характеризуется в основном потреблением рыбы, морепродуктов и продуктов растительного происхождения: фруктов, овощей, цельнозернового хлеба, бобовых, орехов. Оливковое масло является основным источником жира. СзД предполагает употребление молочных продуктов, преимущественно сыра и йогурта, ежедневно в умеренных количествах, красного мяса – иногда, вина – ежедневно во время еды. Авторы обобщили и представили данные о влиянии СзД на течение СД 2-го типа, потенциальных механизмах и защитном действии некоторых компонентов этой диеты на развитие ДР [49]. В проспективном шестилетнем исследовании, включившем более 3600 человек, было показано, что высокая приверженность к СзД, наряду с высоким потреблением оливкового масла первого отжима, снизило риск ДР на 40%. Diaz-Lopez et al. считают, что добавление в питание оливкового масла с преимущественно высоким содержания мононенасыщенной олеиновой, а также полиненасыщенной линолевой (до 21%) и насыщенной пальмитиновой (до 20%) жирных кислот способно снизить уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Наличие в оливковом масле полифенолов и витаминов К и Е приводило к снижению окислительного стресса, воспаления и резистентности к инсулину. По данным клинического исследования PREDIMED, СзД, обогащенная оливковым маслом, приводила к снижению развития ДР на 60% у пациентов с СД 2-го типа в сравнении с 37% при употреблении СзД, обогащенной орехами [49]. В орехах, особенно арахисе, содержится ресвератрол – полифенольный фитоалексин, производное транс-стильбена, который оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, нейропротекторное, противоканцерогенное, антигликационное действие за счет модулирования внутриклеточных ферментов, таких как киназы, липоксигеназы, циклооксигеназы и антиоксиданты. Применение ресвератрола подавляет повышенную капиллярную проницаемость, потерю перицитов, регулирует уровень белка VEGF в сетчатке. В экспериментальном исследовании было показано, что обработанные ресвератролом клетки ретинального пигментного эпителия дозозависимо подавляли секрецию VEGF, TGF- β 1, циклооксигеназы-2, IL-6 и IL-8 [50]. Ресвератрол, помимо орехов, содержится в кожуре винограда и других фруктов, какао, вине.

У пациентов с СД 2-го типа потребление не менее 500 мг/день длинноцепочечных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, легко получаемых из двух порций жирной рыбы в неделю, коррелирует с 60%-ным снижением риска развития ДР [51]. Так, например, в Японии заболеваемость и скорость прогрессирования ДР значительно ниже, чем в западных странах, что связывают с более чем пятикратным превышением потребления в пищу рыбы [52]. Высокое содержание в фруктах и овощах, являющихся основой СЗД, флавоноидов приводило к снижению риска развития ДР за счет ингибирования молекулярных путей, участвующих в ее развитии. Потребление фруктов, эквивалентного примерно 173,2 г в день (например, большое яблоко или два банана), было связано с более чем 50% снижением риска ДР по сравнению с людьми, которые потребляли менее 53,2 г фруктов в день. Низкое потребление клетчатки коррелировало с 41% увеличением развития ДР у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с пациентами с СД 2-го типа, более приверженными диете с высоким содержанием клетчатки [53].

По мнению Rondanelli M., et al. идеальной пищевой пирамидой для профилактики и поддержки лечения ДР является ежедневное потребление 3-х порций зерновых с низким гликемическим индексом, 5 порций (каждая порция: ≥ 200 г/день) фруктов и овощей, оливкового масла первого отжима (почти 20 мг/день по содержанию витамина Е и полифенолов), орехов или масличных семян (20–30 г/день по содержанию цинка $\geq 15,8$ мг/день); еженедельно: рыба (4 порции, по содержанию омега-3, эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты – 0,35–1,4 г/день), белое мясо (3 порции по содержанию витамина В₁₂), бобовые (2 порции по содержанию растительных белков), яйца (2 порции по содержанию лютеина/зеаксантина), легкие сыры (2 порции по содержанию витамина В₆) и почти 3–4 раза в неделю микрозелень и специи (шафран и куркумин). Если ежедневные потребности не могут быть удовлетворены с помощью диеты, то авторы предлагают использовать персонализированные добавки, например, омега-3 и L-метилфолата [54].

Известно, что низкий уровень физической активности (ФА) является независимым предиктором смертности от всех причин у пациентов с СД 2-го типа. В контексте рассматриваемой патологии известно, что увеличение ФА снижает риск развития ДР. Kuwata H. et al. в крупномасштабном проспективном исследовании по оценке влияния ФА на развитие ДР у пациентов с СД 2-го типа, включавшее 1814 пациентов, показали, что более высокие уровни ФА, оцениваемой посредством короткой версии Международного опросника по ФА (IPAQ), были независимо связаны с более низ-

кой частотой ДР у пациентов с СД 2 типа [55]. Риск прогрессирования ДР может быть снижен на 40%, если ФА составляет не менее 30 минут ежедневно в течение пяти дней в неделю [56]. Систематический обзор 125 рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние ФА на изменение уровня глюкозы натощак и HbA1c при ограничении анализа субъектами с СД 2-го типа и преддиабетом (56 исследований) показал, что среднее изменение глюкозы натощак составило – 4,71 мг/дл (95% ДИ – 7,42; – 2,01). Увеличение ФА на 100 мин в неделю было связано со средним изменением HbA1, что составило – 0,16% (95% ДИ – 0,21; – 0,11) [57]. Проведенный метаанализ позволил предположить, что вероятным механизмом воздействия ФА на развитие ДР является улучшение гликемического контроля. Увеличение массы скелетных мышц – резервуара глюкозы, за счет регулярной физической нагрузки, особенно силового характера, приводит к мощной стимуляции усвоения глюкозы, повышению их окислительной способности и чувствительности к инсулину [58].

Помимо этого, известно, что при занятиях ФА увеличивается уровень 25-гидроксивитамина D, снижение которого в сыворотке крови связано с повышенным риском макрососудистых и микрососудистых событий, включая ДР. ФА способна модулировать окислительный стресс. Исследования на животных моделях показали, что физические упражнения снижают окислительный стресс в сетчатке мышей с ДР [59].

Таким образом, течение СД 2-го типа характеризуется высоким риском развития ДР, существенно ухудшающей качество жизни пациентов из-за значительного снижения зрения, вплоть до слепоты и инвалидизации. Для улучшения долгосрочных результатов пациентов с ДР крайне важно раннее целенаправленное управление модифицируемыми факторами риска, такими, как высокие уровни HbA1c, липидов крови, артериального давления с достижением их целевых значений. Индивидуальные терапевтические стратегии, позволяющие воздействовать на патологический процесс до того, как произойдет потеря зрения, связанная с ДР, включают медикаментозное лечение, лазерное лечение, интравитреальные инъекции и витрэктомию. Наряду с общепринятыми подходами стремительно развиваются инновационные направления такие, как генно-инженерная биологическая терапия, применение антагонистов HIF-1 (даунорубицин и доксорубицин), сенолитических лекарственных средств (дазатиниб и кверцетин, фисетин и UBX-1325, ингибитор проапоптотического белка BCL-xL), агонистов альфа-рецепторов (фенофибрат, пемафибрат и 7-хлор-8-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновая

кислота), микроРНК, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, антиангиогенных агентов (скваламин). В области противовоспалительной терапии – ингибиторов интерлейкина-6, ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и ингибиторов интегрин (люминат). В качестве дополнительного инструмента в лечении СД и профилактике ДР применение микробиологических агентов – пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и постбиотиков. А также новых лазерных методов – сканирующих лазеров. Однако, в парадигме современной медицины, без вовлеченности пациента, даже при внедрении современной терапии, цели лечения диабета достигнуты не будут, поэтому неотъемлемой частью лечения всех пациентов с ДР является изменение образа жизни – рациональное питание, адекватная физическая активность, оптимальное время и качество сна, избегание стрессовых ситуаций, поддержание микробиома кишечника. Развитие современных методов лечения, персонализированные стратегии их применения и приверженность лечению – основа улучшения долгосрочных результатов и качества жизни у больных ДР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Мартусевич Я. А., Кобякова О. С., Люцко В. В. Диабетическая ретинопатия и её социальная значимость (обзор литературы). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;3:877-902. doi:10.24412/2312-2935-2023-3-877-902.
3. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Zimmet P., Alberti K. G., Shaw J. *Nature*. 2001;414:782-787. doi:10.1038/414782a.
4. Hong Sun, Pouya Saeedi, Suvi Karuranga, Moritz Pinkepank, Katherine Ogurtsova, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119.
5. WHO Global Report on Diabetes: A Summary. 2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. (Accessed on 15.03.2025).
6. Dhadse R., Yadav D., Thakur L., Chavan S., Padhiyar R., Karatela S., Mulkalwar A. Clinical Profile, Risk Factors, and Complications in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024;16(9):684-97. doi:10.7759/cureus.68497.
7. Fung T. H., Patel B., Wilmot E. G., Amoaku W. M. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin. Med.* 2022;22(2):112-116. doi:10.7861/clinmed.2021-0792.
8. Tan T. E., Wong T. Y. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1077669. doi:10.3389/fendo.2022.1077669.
9. Teo Z. L., Tham Y. C., Yu M., Chee M. L., Rim T. H., Cheung N., et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
10. Dhadse R., Yadav D., Thakur L., Chavan S., Padhiyar R., Karatela S., Mulkalwar A. Clinical Profile, Risk Factors, and Complications in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024;3;16(9):e68497. doi:10.7759/cureus.68497.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-983. doi:10.2337/diab.44.8.968.
12. World Health Organization. Diabetic Retinopathy Screening: A Short Guide. Increase Effectiveness, Maximize Benefits and Minimize Harm; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289055321>. (Accessed on 15.03.2025).
13. Diabetic Retinopathy Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. URL: <https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/diabetic-retinopathy-guidelines/>. (Accessed on 15.03.2025).
14. Zayed M. G., Karsan W., Peto T., Saravanan P., Virgili G., Preiss D. Diabetic Retinopathy and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(3):199-207. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.6435.
15. Каялиева Э. З., Халилова С. Р., Калиберденко В. Б. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения диабетической ретинопатии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(4):615-22. doi:10.47407/kr2024.5.4.00415.
16. Moshfeghi A. A., Khurana R. N., Moini H., Sherman S., Reed K., Boucher N., Rahimy E. Impact of anti-VEGF treatment on development of proliferative diabetic retinopathy in routine clinical practice. *BMC Ophthalmol*. 2024;24(1):229. doi:10.1186/s12886-024-03491-w.
17. Liu Y., Wu N. Progress of Nanotechnology in Diabetic Retinopathy Treatment. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:1391-1403. doi:10.2147/IJN.S294807.

18. Crespo-Garcia S., Tsuruda P. R., Dejda A., Ryan R. D., Fournier F., Chaney S. Y. et al. Pathological angiogenesis in retinopathy engages cellular senescence and is amenable to therapeutic elimination via BCL-xL inhibition. *Cell Metab.* 2021;33:818-832.e7. doi:10.1016/j.cmet.2021.01.011.
19. Hassan J. W., Bhatwadekar A. D. Senolytics in the treatment of diabetic retinopathy. *Front Pharmacol.* 2022;13:896907. doi:10.3389/fphar.2022.896907.
20. Tomita Y., Lee D., Miwa Y., Jiang X., Ohta M., Tsubota K., et al. Pemafibrate protects against retinal dysfunction in a murine model of diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6243. doi:10.3390/ijms21176243.
21. Busch C., Fraser-Bell S., Igllicki M., et al. Real-world outcomes of non-responding diabetic macular edema treated with continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant: 2-year results. *Acta Diabetol* 2019;56:1341-50. doi:10.1007/s00592-019-01416-4.
22. Smit-McBride Z., Morse L. S. MicroRNA and diabetic retinopathy-biomarkers and novel therapeutics. *Ann Transl Med.* 2021;9(15):1280. doi:10.21037/atm-20-5189.
23. Gong Q., Zhang R, Wei F., Fang J., Zhang J., Sun J. et al. SGLT2 inhibitor-empagliflozin treatment ameliorates diabetic retinopathy manifestations and exerts protective effects associated with augmenting branched chain amino acids catabolism and transportation in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2022;152:113222. doi:10.1016/j.biopha.2022.113222.
24. Sinclair S. H., Schwartz S. Diabetic retinopathy: New concepts of screening, monitoring, and interventions. *Surv. Ophthalmol.* 2024;69:882-892. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.07.001.
25. Исхакова А. Г., Тороповский А. Н., Павлова О. Н., Гуленко О. Н., Комарова М. В., Балкар С. Ш., Варфоломеева Л. Г., Девяткин А. А. Оценка взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов без предварительного диагноза «диабетическая ретинопатия». *Вестник новых медицинских технологий.* 2023;17(2):116-123. doi:10.24412/2075-4094-2023-2-3-3023-2-3-3.
26. Wang Z., Zhang N., Lin P., Xing Y., Yang N. Recent advances in the treatment and delivery system of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1347864. doi:10.3389/fendo.2024.1347864.
27. Zhang X., Das S. K., Passi S. F., Uehara H., Bohner A., Chen M. et al. AAV2 delivery of Flt23k intraceptors inhibits murine choroidal neovascularization. *Mol Ther.* 2015;23:226-34. doi:10.1038/mt.2014.199.
28. Rakoczy E. P., Magno A. L., Lai C. M., Pierce C. M., Degli-Esposti M. A., Blumenkranz M. S. et al. Three-year follow-up of phase 1 and 2a rAAV.sFLT-1 subretinal gene therapy trials for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2019;204:113-23. doi: 10.1016/j.ajo.2019.03.006.
29. Tu L., Wang J. H., Barathi V. A., Prea S. M., He Z., Lee J. H. et al. AAV-mediated gene delivery of the calreticulin anti-angiogenic domain inhibits ocular neovascularization. *Angiogenesis.* 2018;21:95-109. doi:10.1007/s10456-017-9591-4.
30. Jiang J., Xia X. B., Xu H. Z., Xiong Y., Song W. T., Xiong S. Q., et al. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1alpha and VEGF. *J Cell Physiol.* 2009;218:66-74. doi:10.1002/jcp.21566.
31. Ao H., Liu B., Li H., Lu L. Egr1 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus via promoting p53 transcription. *J Cell Mol Med.* 2019;23:3345-56. doi:10.1111/jcmm.14225.
32. Rowe L. W., Ciulla T. A. Gene Therapy for Non-Hereditary Retinal Disease: Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Beyond. *Genes (Basel).* 2024;15(6):720. doi:10.3390/genes15060720.
33. Bohley M., Dillinger A. E., Braunger B. M., Tamm E. R., Goepferich A. Intravenous injection of cyclosporin A loaded lipid nanocapsules fights inflammation and immune system activation in a mouse model of diabetic retinopathy. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(11):2807-18. doi:10.1007/s13346-023-01350-7.
34. Liu K., Zou J., Fan H., Hu H., You Z. Causal effects of gut microbiota on diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front. Immunol.* 2022;13:930318. doi:10.3389/fimmu.2022.930318.
35. Suh S. H., Choe K., Hong S. P. Jeong S. H., Mäkinen T., Kim K. S. et al. Gut microbiota regulates lacteal integrity by inducing VEGF-C in intestinal villus macrophages. *EMBO Rep.* 2019;20(4):e46927. doi:10.15252/embr.201846927.
36. Beli E., Yan Y., Moldovan L., Vieira C. P., Gao R., Duan Y., et al. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes.* 2018;67(9):1867-1879. doi:10.2337/db18-0158.
37. Das T., Jayasudha R., Chakravarthy S., Prashanthi G.S. et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2021;11(1):2738. doi:10.1038/s41598-021-82538-0.
38. Xue L., Huang L., Tian Y., Cao X., Song Y. Trimethylamine-N-oxide promotes high-glucose-induced dysfunction and NLRP3 Inflammasome activation in retinal microvascular

- endothelial cells. *J. Ophthalmol.* 2023;1:8224752. doi:10.1155/2023/8224752.
39. Khan R., Sharma A., Ravikumar R., Parekh A., Srinivasan R., George R. J., Raman R. Association between gut microbial abundance and sight-threatening diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(7):19. doi:10.1167/iovs.62.7.19.
40. Huang Y., Wang Z., Ye B., Ma J. H., Ji S., Sheng W. et al. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids. *J. Transl.* 2023;21:451. doi:10.1186/s12967-023-04259-4.
41. Balaguer F., Enrique M., Llopis S., Barrera M., Navarro V., Álvarez B., et al. Lipoteichoic acid from *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1: a novel postbiotic that reduces fat deposition via IGF-1 pathway. *Microb. Biotechnol.* 2022;15:805-816. doi:10.1111/1751-7915.13769.
42. Xiong R., Yuan Y., Zhu Z., Wu Y., Ha J., Han X., Wang W., He M. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:141-156. doi:10.1016/j.ajo.2022.01.005.
43. Mrugacz M., Pieńczykowska K., Bryl A. The Role of Vitamin D3 in Ocular Diseases. *Nutrients.* 2024;16(12):1878. doi:10.3390/nu16121878.
44. Malechka V. V., Chen J., Cheng R., Ma J. X., Moiseyev G. The Single Administration of a Chromophore Alleviates Neural Defects in Diabetic Retinopathy. *Am J Pathol.* 2020;190(7):1505-1512. doi:10.1016/j.ajpath.2020.03.009.
45. Reddy S. S., Prabhakar Y. K., Kumar C. U., Reddy P. Y., Reddy G. B. Effect of vitamin B12 supplementation on retinal lesions in diabetic rats. *Mol Vis.* 2020;26:311-325.
46. Ruamviboonsuk V., Grzybowski A. The Roles of Vitamins in Diabetic Retinopathy: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(21):6490. doi:10.3390/jcm11216490.
47. Gurreri A., Pazzaglia A., Schiavi C. Role of Statins and Ascorbic Acid in the Natural History of Diabetic Retinopathy: A New, Affordable Therapy? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2019;50(5):23-S27. doi:10.3928/23258160-20190108-06.
48. Xiong R., Yuan Y., Zhu Z., Wu Y., Ha J., Han X., Wang W., He M. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:141-156. doi:10.1016/j.ajo.2022.01.005.
49. Bryl A., Mrugacz M., Falkowski M., Zorena K. A Mediterranean Diet May Be Protective in the Development of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11145. doi:10.3390/ijms241311145.
50. Losso J. N., Truax R. E., Richard G. Trans-resveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. *J. Agric. Food Chem.* 2010;58:8246-8252. doi:10.1021/jf1012067.
51. Sala-Vila A., Díaz-López A., Valls-Pedret C., Cofan M., Garcia-Layana A., Lamuela-Raventos R. M. et al. Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Investigators. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:1142-1149. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.2906.
52. Kawasaki R., Tanaka S., Tanaka S., Yamamoto T., Sone H., Ohashi Y., Akanuma Y., Yamada N., Yamashita H., Japan Diabetes Complications Study Group. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) *Diabetologia.* 2011;54:2288-2294. doi:10.1007/s00125-011-2199-0.
53. Dow C., Mancini F., Rajaobelina K., Boutron-Ruault M.C., Balkau B., Bonnet F., Fagherazzi G. Diet and risk of diabetic retinopathy: A systematic review. *Eur. J. Epidemiol.* 2018;33:141-156. doi:10.1007/s10654-017-0338-8.
54. Rondanelli M., Gasparri C., Riva A., Petrangolini G., Barrile G. C., Cavioni A., Razza C., Tartara A., Perna S. Diet and ideal food pyramid to prevent or support the treatment of diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and cataracts. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1168560. doi:10.3389/fmed.2023.1168560.
55. Kuwata H., Okamura S., Hayashino Y., Tsujii S., Ishii H., Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Higher levels of physical activity are independently associated with a lower incidence of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study, Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT15) *PLoS ONE.* 2017;12:e0172890. doi:10.1371/journal.pone.0172890.
56. Dirani M., Crowston J., van Wijngaarden P. Physical inactivity as a risk factor for diabetic retinopathy? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014;42:574-581. doi:10.1111/ceo.12306.
57. Boniol M., Dragomir M., Autier P., Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol.* 2017;54:983-91. doi:10.1007/s00592-017-1037-3.
58. Irvine C., Taylor N. F. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Austral J Physiother.* 2009;55:237-46. doi:10.1016/S0004-9514(09)70003-0.
59. Allen R. S., Hanif A. M., Gogniat M. A., Prall B. C., Haider R., Aung M. H. et al. TrkB

signalling pathway mediates the protective effects of exercise in the diabetic rat retina. *Eur J Neurosci*. 2018;47(10):1254-1265. doi:10.1111/ejn.13909.

REFERENCES

1. Neroev V. V., Zaytseva O. V., Mikhailova L.A. Diabetic retinopathy prevalence in the Russian Federation according to all-Russia statistics. *Russian ophthalmological journal*. 2023;16 (3):7-11 (In Russ.). doi:10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11
2. Martusevich I.A., Kobyakova O.S., Liutsko V.V., Diabetic retinopathy and its social significance (literature review). *Scientific journal «Current problems of health care and medical statistics»*. – 2023;3:877-902. doi 10.24412/2312-2935-2023-3-877-902. (In Russ.). URL: <http://healthproblem.ru/magazines?textEn=1127>. (Accessed on 15.03.2025).
3. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Zimmet P., Alberti K. G., Shaw J. *Nature*. 2001;414:782-787. doi:10.1038/414782a.
4. Hong Sun, Pouya Saeedi, Suvi Karuranga, Moritz Pinkepank, Katherine Ogurtsova, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119.
5. WHO Global Report on Diabetes: A Summary. 2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. (Accessed on 15.03.2025).
6. Dhadse R., Yadav D., Thakur L., Chavan S., Padhiyar R., Karatela S., Mulkalwar A. Clinical Profile, Risk Factors, and Complications in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024;16(9):684-97. doi:10.7759/cureus.68497.
7. Fung T. H., Patel B., Wilmot E. G., Amoaku W. M. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin. Med*. 2022;22(2):112-116. doi:10.7861/clinmed.2021-0792.
8. Tan T. E., Wong T. Y. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
9. Teo Z. L., Tham Y. C., Yu M., Chee M. L., Rim T. H., Cheung N., et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
10. Dhadse R., Yadav D., Thakur L., Chavan S., Padhiyar R., Karatela S., Mulkalwar A. Clinical Profile, Risk Factors, and Complications in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024;3;16(9):e68497. doi:10.7759/cureus.68497.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-983. doi:10.2337/diab.44.8.968.
12. World Health Organization. Diabetic Retinopathy Screening: A Short Guide. Increase Effectiveness, Maximize Benefits and Minimize Harm; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289055321>. (Accessed on 15.03.2025).
13. Diabetic Retinopathy Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. URL: <https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/diabetic-retinopathy-guidelines/>. (Accessed on 15.03.2025).
14. Zayed M. G., Karsan W., Peto T., Saravanan P., Virgili G., Preiss D. Diabetic Retinopathy and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(3):199-207. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.6435.
15. Kayalieva E.Z., Khalilova S.R., Kaliberdenko V.B. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and treatment of diabetic retinopathy. Clinical review for general practice. 2024;5(4):15-22 (In Russ.). doi:10.47407/kr2024.5.4.00415.
16. Moshfeghi A. A., Khurana R. N., Moini H., Sherman S., Reed K., Boucher N., Rahimy E. Impact of anti-VEGF treatment on development of proliferative diabetic retinopathy in routine clinical practice. *BMC Ophthalmol*. 2024;24(1):229. doi:10.1186/s12886-024-03491-w.
17. Liu Y., Wu N. Progress of Nanotechnology in Diabetic Retinopathy Treatment. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:1391-1403. doi:10.2147/IJN.S294807.
18. Crespo-Garcia S., Tsuruda P. R., Dejda A., Ryan R. D., Fournier F., Chaney S. Y. et al. Pathological angiogenesis in retinopathy engages cellular senescence and is amenable to therapeutic elimination via BCL-xL inhibition. *Cell Metab*. 2021;33:818-832.e7. doi:10.1016/j.cmet.2021.01.011.
19. Hassan J. W., Bhatwadekar A. D. Senolytics in the treatment of diabetic retinopathy. *Front Pharmacol*. 2022;13:896907. doi:10.3389/fphar.2022.896907.
20. Tomita Y., Lee D., Miwa Y., Jiang X., Ohta M., Tsubota K., et al. Pemaflibrate protects against retinal dysfunction in a murine model of diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21:6243. doi:10.3390/ijms21176243.
21. Busch C., Fraser-Bell S., Igllicki M., et al. Real-world outcomes of non-responding diabetic macular edema treated with continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant: 2-year results. *Acta Diabetol* 2019;56:1341-50. doi:10.1007/s00592-019-01416-4.
22. Smit-McBride Z., Morse L. S. MicroRNA and diabetic retinopathy-biomarkers and novel

- therapeutics. *Ann Transl Med.* 2021;9(15):1280. doi:10.21037/atm-20-5189.
23. Gong Q., Zhang R, Wei F., Fang J., Zhang J., Sun J. et al. SGLT2 inhibitor-empagliflozin treatment ameliorates diabetic retinopathy manifestations and exerts protective effects associated with augmenting branched chain amino acids catabolism and transportation in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2022;152:113222. doi:10.1016/j.biopha.2022.113222.
24. Sinclair S. H., Schwartz S. Diabetic retinopathy: New concepts of screening, monitoring, and interventions. *Surv. Ophthalmol.* 2024;69:882-892. doi:10.1016/j.survophthal.2024.07.001.
25. Ishakova AG, Toropovskij AN, Pavlova ON, Gulenko ON, Komarova MV, Balkar SSh. et al. Evaluation of the relationship of the progression of diabetic retinopathy with genotypes of polymorphic genes in patients without preliminary diagnosis of «diabetic retinopathy». *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2023;2:116-123. (in Russ.). doi:10.24412/2075-4094-2023-2-3-3.
26. Wang Z., Zhang N., Lin P., Xing Y., Yang N. Recent advances in the treatment and delivery system of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1347864. doi:10.3389/fendo.2024.1347864.
27. Zhang X., Das S. K., Passi S. F., Uehara H., Bohner A., Chen M. et al. AAV2 delivery of Flt23k intraceptors inhibits murine choroidal neovascularization. *Mol Ther.* 2015;23:226-34. doi:10.1038/mt.2014.199.
28. Rakoczy E. P., Magno A. L., Lai C. M., Pierce C. M., Degli-Esposti M. A., Blumenkranz M. S. et al. Three-year follow-up of phase 1 and 2a rAAV. sFLT-1 subretinal gene therapy trials for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2019;204:113-23. doi:10.1016/j.ajo.2019.03.006.
29. Tu L., Wang J. H., Barathi V. A., Prea S. M., He Z., Lee J. H. et al. AAV-mediated gene delivery of the calreticulin anti-angiogenic domain inhibits ocular neovascularization. *Angiogenesis.* 2018;21:95-109. doi:10.1007/s10456-017-9591-4.
30. Jiang J., Xia X. B., Xu H. Z., Xiong Y., Song W. T., Xiong S. Q., et al. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1 α and VEGF. *J Cell Physiol.* 2009;218:66-74. doi: 10.1002/jcp.21566.
31. Ao H., Liu B., Li H., Lu L. Egr1 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus via promoting p53 transcription. *J Cell Mol Med.* 2019;23:3345-56. doi:10.1111/jcmm.14225.
32. Rowe L. W., Ciulla T. A. Gene Therapy for Non-Hereditary Retinal Disease: Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Beyond. *Genes (Basel).* 2024;15(6):720. doi:10.3390/genes15060720.
33. Bohley M., Dillinger A. E., Braunger B. M., Tamm E. R., Goepferich A. Intravenous injection of cyclosporin A loaded lipid nanocapsules fights inflammation and immune system activation in a mouse model of diabetic retinopathy. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(11):2807-18. doi:10.1007/s13346-023-01350-7.
34. Liu K., Zou J., Fan H., Hu H., You Z. Causal effects of gut microbiota on diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front. Immunol.* 2022;13:930318. doi:10.3389/fimmu.2022.930318.
35. Suh S. H., Choe K., Hong S .P. Jeong S. H., Mäkinen T., Kim K. S. et al. Gut microbiota regulates lacteal integrity by inducing VEGF-C in intestinal villus macrophages. *EMBO Rep.* 2019;20(4):e46927. doi:10.15252/embr.201846927.
36. Beli E., Yan Y., Moldovan L., Vieira C. P., Gao R., Duan Y. et al. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes.* 2018;67(9):1867-1879. doi:10.2337/db18-0158.
37. Das T., Jayasudha R., Chakravarthy S., Prashanthi G.S. et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2021;11(1):2738. doi:10.1038/s41598-021-82538-0.
38. Xue L., Huang L., Tian Y., Cao X., Song Y. Trimethylamine-N-oxide promotes high-glucose-induced dysfunction and NLRP3 Inflammasome activation in retinal microvascular endothelial cells. *J. Ophthalmol.* 2023;1:8224752. doi:10.1155/2023/8224752.
39. Khan R., Sharma A., Ravikumar R., Parekh A., Srinivasan R., George R. J., Raman R. Association between gut microbial abundance and sight-threatening diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(7):19. doi:10.1167/iovs.62.7.19.
40. Huang Y., Wang Z., Ye B., Ma J. H., Ji S., Sheng W. et al. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids. *J. Transl.* 2023;21:451. doi:10.1186/s12967-023-04259-4.
41. Balaguer F., Enrique M., Llopis S., Barrena M., Navarro V., Álvarez B., et al. Lipoteichoic acid from *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1: a novel postbiotic that reduces fat deposition via IGF-1 pathway. *Microb. Biotechnol.* 2022;15:805-816. doi:10.1111/1751-7915.13769.
42. Xiong R., Yuan Y., Zhu Z., Wu Y., Ha J., Han X., Wang W., He M. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:141-156. doi:10.1016/j.ajo.2022.01.005.

43. Mrugacz M., Pieńczykowska K., Bryl A. The Role of Vitamin D3 in Ocular Diseases. *Nutrients*. 2024;16(12):1878. doi:10.3390/nu16121878.
44. Malechka V. V., Chen J., Cheng R., Ma J. X., Moiseyev G. The Single Administration of a Chromophore Alleviates Neural Defects in Diabetic Retinopathy. *Am J Pathol*. 2020;190(7):1505-1512. doi:10.1016/j.ajpath.2020.03.009.
45. Reddy S. S., Prabhakar Y. K., Kumar C. U., Reddy P. Y., Reddy G. B. Effect of vitamin B12 supplementation on retinal lesions in diabetic rats. *Mol Vis*. 2020;26:311-325.
46. Ruamviboonsuk V., Grzybowski A. The Roles of Vitamins in Diabetic Retinopathy: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(21):6490. doi:10.3390/jcm11216490.
47. Gurreri A., Pazzaglia A., Schiavi C. Role of Statins and Ascorbic Acid in the Natural History of Diabetic Retinopathy: A New, Affordable Therapy? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019;50(5):23-S27. doi:10.3928/23258160-20190108-06.
48. Xiong R., Yuan Y., Zhu Z., Wu Y., Ha J., Han X., Wang W., He M. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2022;238:141-156. doi:10.1016/j.ajo.2022.01.005.
49. Bryl A., Mrugacz M., Falkowski M., Zorena K. A Mediterranean Diet May Be Protective in the Development of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):11145. doi:10.3390/ijms241311145.
50. Lusso J. N., Truax R. E., Richard G. Trans-resveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. *J. Agric. Food Chem*. 2010;58:8246-8252. doi:10.1021/jf1012067.
51. Sala-Vila A., Díaz-López A., Valls-Pedret C., Cofan M., Garcia-Layana A., Lamuela-Raventos R. M. et al. Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Investigators. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:1142-1149. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.2906.
52. Kawasaki R., Tanaka S., Tanaka S., Yamamoto T., Sone H., Ohashi Y., Akanuma Y., Yamada N., Yamashita H., Japan Diabetes Complications Study Group. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) *Diabetologia*. 2011;54:2288-2294. doi:10.1007/s00125-011-2199-0.
53. Dow C., Mancini F., Rajaobelina K., Boutron-Ruault M.C., Balkau B., Bonnet F., Fagherazzi G. Diet and risk of diabetic retinopathy: A systematic review. *Eur. J. Epidemiol*. 2018;33:141-156. doi:10.1007/s10654-017-0338-8.
54. Rondanelli M., Gasparri C., Riva A., Petrangolini G., Barrile G. C., Cavioni A., Razza C., Tartara A., Perna S. Diet and ideal food pyramid to prevent or support the treatment of diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and cataracts. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1168560. doi:10.3389/fmed.2023.1168560.
55. Kuwata H., Okamura S., Hayashino Y., Tsujii S., Ishii H., Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Higher levels of physical activity are independently associated with a lower incidence of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study, Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT15) *PLoS ONE*. 2017;12:e0172890. doi:10.1371/journal.pone.0172890.
56. Dirani M., Crowston J., van Wijngaarden P. Physical inactivity as a risk factor for diabetic retinopathy? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2014;42:574-581. doi:10.1111/ceo.12306.
57. Boniol M., Dragomir M., Autier P., Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol*. 2017;54:983-91. doi:10.1007/s00592-017-1037-3.
58. Irvine C., Taylor N. F. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Austral J Physiother*. 2009;55:237-46. doi:10.1016/S0004-9514(09)70003-0.
59. Allen R. S., Hanif A. M., Gogniat M. A., Prall B. C., Haider R., Aung M. H. et al. TrkB signalling pathway mediates the protective effects of exercise in the diabetic rat retina. *Eur J Neurosci*. 2018;47(10):1254-1265. doi:10.1111/ejn.13909.