

## МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ (огляд літератури)

**Водяник В.В.** <https://orcid.org/0009-0002-2923-8453>

**Зяблицев С.В.** <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

*zsv1965@gmail.com*

**Актуальність.** Не дивлячись на значні досягнення у розумінні механізмів діабетичної ретинопатії (ДР), на сьогодні продовжується активний пошук нових підходів та випробування напрямків її лікування.

**Ціль:** Визначити сучасний стан уявлень про механізми розвитку та напрямки лікування діабетичної ретинопатії.

**Матеріали та методи.** Інформаційний пошук результатів наукових досліджень проведено в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за ключовими словами. Глибина пошуку – 10 років. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 178 джерел, з яких використано 53, які відповідали критеріям пошуку.

**Результати.** З патофізіологічної точки зору ДР є комплексом прогресуючих змін у мікроциркуляторному руслі, які призводять до ішемії, неоваскуляризації, збільшення проникності гематоретинального бар'єру і макулярного набряку. При цьому встановлений переважно запальний характер пошкоджень з млявим хронічним перебігом та ушкодженням нейронів сітківки і мікросудинними порушеннями. Універсальним механізмом ДР можна вважати окислювальний стрес, що зв'язує всі біохімічні та молекулярні шляхи, індуковані гіперглікемією. Важливими механізмами є втрата перичитів, зміна експресії генів, активація сигнальних каскадів Ras/Raf-1/MEK/ERK, p38-MAPK, ендотеліальна дисфункція та залучення лейкоцитів і моноцитів, активації шляхів NF-κB, HIF-1 і VEGF, активація апоптозу та піроптозу. Існуючі методи лікування ДР потребують суттєвого розширення з використанням таргетної терапії, спрямованої на конкретні патогенетичні шляхи.

**Висновок.** Відкриття нових механізмів ДР та пошук нових напрямків таргетної терапії є актуальною задачею сучасної офтальмології.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична ретинопатія, механізми, патогенез, біомаркери, лікування.

**Актуальність.** Діабетична ретинопатія (ДР) є основним ускладненням цукрового діабету (ЦД), яке залишається основною причиною втрати зору серед населення працездатного віку [1]. Сучасна діагностика ДР ґрунтується на наявності судинних аномалій сітківки [2]. Клінічно ДР поділяють на дві стадії: непроліферативну ДР (НПДР) і проліферативну ДР (ПДР). На ранній стадії ДР переважне значення має пошкодження судинної мережі сітківки, що включає підвищену проникність судин і оклюзію капілярів. На судинному дні наявні мікроаневризми, крововиливи та тверді ексудати, що тривалий час не має клінічних проявів. Більш розвинута стадія ДР – ПДР, характеризується неоваскуляризацією. У па-

цієнтів спостерігається серйозне погіршення зору, крововиливи у склоподібне тіло, наявні тракційні відшарування сітківки. Найчастішою причиною втрати зору у пацієнтів з ДР є діабетичний макулярний набряк, який може виникнути на будь-якій стадії ДР та характеризується потовщенням макули внаслідок субтаінтраретинального накопичення рідини [1].

Сучасні напрямки лікування ДР спрямовані на лікування мікросудинних ускладнень, включаючи інтравітреальні фармакологічні засоби, лазерну фотокоагуляцію та хірургію скловидного тіла. Серед цих методів основним є інтравітреальне введення агентів проти васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та його рецепторів, що застосовується як на

ранніх, так і на пізніх стадіях ДР [2]. У той час як звичайна лазерна терапія забезпечує лише стабілізацію гостроти зору, анти-VEGF терапія може призвести до покращення зору з меншими побічними ефектами для очей. Натомість, відкриття нових механізмів ДР та пошук нових напрямків таргетної терапії є актуальною задачею сучасної офтальмології [2].

**Ціль:** Визначити сучасний стан уявлень про механізми розвитку та напрямки лікування діабетичної ретинопатії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Інформаційний пошук результатів наукових досліджень проведено в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за ключовими словами. Глибина пошуку – 10 років. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 178 джерел, з яких використано 53, які відповідали критеріям пошуку.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Розповсюдженість цукрового діабету та діабетичної ретинопатії, визначення та класифікації

ЦД є серйозною соціальною проблемою та суттєво знижує якість життя [1]. Він входить до десятки основних причин смерті серед дорослого населення – лише у 2017 році у всьому світі загинуло близько чотирьох мільйонів людей, майже половина з яких молодша за 60 років [2]. Світова поширеність ЦД становила 9,3% (463 млн.) у 2019 р., очікується, що вона зросте до 10,2% (578 млн.) до 2030 р. та 10,9% (700 млн.) до 2045 р. [2].

Офіційна поширеність ЦД в Україні зросла приблизно на 25% з 2007 по 2019 рік, досягнувши 8,4% у 2019 році [2]. Оскільки в Україні майже така сама кількість людей мають недіагностований ЦД, рівень поширеності в реальному житті може бути вдвічі вищим [3]. За даними ВООЗ, в Україні ЦД є однією з основних причин поганого стану здоров'я та високих витрат на лікування [4]. Так, із майже 40 тис. дорослих, які отримують лікування від ЦД,

лише близько 25% досягли сталого контролю рівня глюкози, що для України, як і для багатьох інших країн з доходом нижче середнього, створює значне навантаження на і без того тендітні системи охорони здоров'я [4].

Одним із найчастіших мікросудинних ускладнень хронічної гіперглікемії є ДР, яка вражає майже третину пацієнтів із ЦД і є основною причиною сліпоти серед дорослого працездатного населення, що становить серйозну соціально-економічну проблему в усьому світі [2, 5]. У період з 2015 по 2019 рік глобальна поширеність ДР становила 27,0%, у тому числі 25,2% – непроліферативна ДР (НПДР), 1,4% – проліферативна ДР (ПДР) та 4,6% – діабетичний макулярний набряк (ДМН). У 2020 році кількість дорослих з ДР у всьому світі оцінювалася в 103,12 мільйона, найвищою захворюваністю була в Африці (35,90%), Північній Америці та Карибському басейні (33,30%), а найнижчою в Південній та Центральній Америці (13,37%) [6]. Очікується, що глобальний тягар ДР залишатиметься високим до 2045 р., непропорційно торкаючись країн Близького Сходу, Північної Африки та західної частини Тихого океану [6].

В даний час ДР вважають прогресуючим тканеспецифічним нейроваскулярним ускладненням ЦД зі складним багатофакторним патогенезом, яке характеризується дисфункцією нейронів, що супроводжується мікросудинним ураженням сітківки і призводить до слабобачення або сліпоти [7, 8].

Поточний вимір стадій ДР заснований на клінічно видимих мікросудинних змінах сітківки, за даними Міжнародної ради офтальмологів ДР поділяють на НПДР і ПДР [7]. Відповідно до міжнародного стандарту клінічної оцінки ДР поділяють на шість стадій [9]: НПДР включає стадію I: мікроангіоми та невеликі точки кровотечі, стадію II: тверді ексудати і стадію III: ватно-подібні м'які ексудати; ПДР включає стадію IV: неоваскуляризацію, крововиливи у склоподібне тіло, стадію V: фіброваскулярну проліферацію, організацію склоподібного тіла та стадію VI: відшарування сітківки та подальшу сліпоту.

У класичному описі ДР є комплексом про-

гресуючих змін у мікроциркуляторному руслі, які призводять до ішемії, неоваскуляризації, зміни проникності сітківки і макулярного набряку [10]. Внутрішня мікроциркуляторна мережа сітківки позбавлена вегетативної іннервації, тому вазодилатація у разі високого метаболічного стресу гарантується гліально-опосередкованими ауторегуляторними сигналами від нейронів [11].

### **Патогенетичні механізми діабетичної ретинопатії**

На даний час відмічено зростання інтересу наукової спільноти до вивчення механізмів як ЦД, так і ДР. Так, на час підготовки до друку даної статті (вересень 2023 р.) загальна кількість публікації за фондами PubMed тільки по ЦД 2-го типу склала 232 713 статей, по ДР – 44 454 статей. У 2002 р. кількість публікацій по ДР склала 645, у 2012 р. – 1436, у 2022 р. – 2924.

Встановлено, що патофізіологічні механізми, які ушкоджують  $\beta$ -клітини підшлункової залози (запалення, епігенетичні зміни, інсулінорезистентність, надлишок глюкози та аномальне метаболічне середовище) також призводять до пошкодження інших клітин та тканин, викликаючи поліорганну дисфункцію і, у тому числі, ДР [12]. У зв'язку з цим ДР, будучи запальним нервово-судинним ускладненням з ушкодженням нейронів та мікросудин, значною мірою може бути прогностичним маркером розвитку інших цереброваскулярних порушень: інфаркту міокарда та серцевої недостатності [12, 13].

Згідно з єдиною теорією діабетичних ускладнень Браунлі, ці пошкодження відбуваються за рахунок модулювання окисно-відновних регуляторів та епігенетичних змін у сприйнятливих клітинах та тканинах [14]. При цьому нестійка гіперглікемія веде до надвиробництва мітохондріями супероксиду і посилення потоку по чотирьох шляхах: поліоловому, гексозаміновому, протеїназному, кінцевих продуктів посиленого глікування, що призводить до окислювального стресу з утворенням активних форм кисню (АФК) та факторів транскрипції, зміни експресії генів та епігенетичних змін, що, в кінцевому підсумку, викликає клітинну дисфункцію, гіпертрофію,

проліферацію, ремодельовання та апоптоз у сприйнятливих типах клітин та тканин ( $\beta$ -клітини, клітини сітківки, ендотелій, нейрони, гладкі м'язи, ниркові клітини, тощо) [14]. У зв'язку з тим, що ці патогенні механізми керують продукцією супероксиду електрон-транспортним ланцюгом, окислювальний стрес можна вважати об'єднуючим механізмом ДР, що зв'язує всі біохімічні та молекулярні шляхи, індуковані гіперглікемією.

### **Значення пошкодження нейроваскулярної одиниці сітківки**

При ДР ушкодження клітин та нейронів у нейроваскулярній одиниці сітківки призводить до розвитку взаємозалежних патологічних процесів гліальної, нервової та мікросудинної дисфункції [15]. Багато клінічних та експериментальних досліджень ДР зосереджені на судинній дисфункції (порушення ендотеліальних клітин, загибель перицитів, потовщення капілярної базальної мембрани сітківки). Основною причиною втрати чи погіршення зору є порушення цілісності гематоретинального бар'єру (ГРБ) і деградація нейроваскулярної одиниці [16].

Сітківка має широкі можливості для неоваскуляризації через високу метаболічну потребу, що може швидко вийти з-під контролю під впливом високої експресії VEGF. При ДР нормальний кровообіг у сітківці порушується і впливає на функцію нейроваскулярної одиниці, знижуючи гіперемічну реакцію, у зв'язку з чим є припущення про те, що дезорганізація нейроваскулярної одиниці може бути ключовим фактором цього захворювання [15].

На ранній стадії НПДР відбуваються початкові морфологічні зміни: зменшення числа перицитів та спричинене гіперглікемією потовщення базальної мембрани судин через надмірне накопичення її компонентів [17]. Ці зміни призводять до дисфункції нервово-судинного блоку та сприяють таким мікросудинним змінам, як мікроаневризми, мікрокрововиливи, інфаркти нервових волокон (ватні плями), відкладення ексудату (тверді ексудати), безклітинні та неперфузовані капіляри, зміни калібру вен; зниження цілісності та збільшення проникності судин сітківки, і, як

правило, протікають безсимптомно навіть на пізніх стадіях [18].

При прогресуванні захворювання виникають оклюзії мікросудин сітківки, що призводить до утворення неперфузійних зон з наступною ішемією, гіпоксією та інфарктами у шарах нервових волокон. Згодом активуються асоційовані з гіпоксією проангіогенні фактори: VEGF та прозапальні агенти, що призводять до нейрозапалення, судинної гіперпроникності та неоваскуляризації сітківки/склоподібного тіла, що клінічно відповідає ПДР [19]. На пізній стадії захворювання повторні крововиливи в склоподібне тіло призводять до утворення волокнистих тягучих вітреальних мембран, які відшаровують сітківку, що проявляється втратою зору.

### **Пошкодження перицитів**

Перицити, що покривають мікроциркуляторне русло є першими судинними клітинами, ураженими при ЦД, їх відшарування є ключовим механізмом пошкодження ГРБ і важливим фактором, що прискорює прогресування ДР та призводить до подальшої дестабілізації ендотеліальних клітин судин сітківки [20]. Втрата перицитів викликає просочування судин і призводить до руйнування мікроциркуляторного русла [20].

На втрату перицитів впливають різні фактори: спричинений гіперглікемією стрес ендоплазматичного ретикулуму; надмірна аутофагія; високі рівні АФК можуть сприяти цьому процесу у вигляді мітохондріального апоптозу; надекспресія розчинної епоксидгідролази ініціює втрату перицитів за рахунок утворення діол-19,20-дигідроксидокозапентаєнової кислоти (19,20-DHDP); стресовий білок TRIB3 (tribbles pseudokinase) ініціює формування безклітинних капілярів та подальшу втрату перицитів; на взаємодію перицит/ендотеліальні клітини істотно впливає Ephrin-B2, що надекспресується при ЦД [21].

### **Значення епігенетичних змін**

Епігенетичні зміни стимулюються зовнішніми факторами (токсини, поживні речовини тощо), які трансдукуються всередині клітин, викликаючи метилювання ДНК, модифікацію гістонів і призводять до зміни експресії генів

[22]. Змінена експресія генів у результаті епігенетичних змін призводить до гіпертрофії, проліферації, ремоделювання, апоптотичної передачі сигналів клітин і є ключовим фактором розвитку та прогресування діабетичних ускладнень, у тому числі ДР [22]. Так, виявлено, що експресія багатьох генів, що беруть участь у метаболічних шляхах, пов'язаних з розвитком ДР, підвищується або знижується, спостерігалися також зміни в експресії мікроРНК і довгих РНК, що не кодують [23].

Будучи джерелом мітохондріального дихання та енергії, лактат у процесі гліюконеогенезу може безпосередньо модифікувати гістонові білки та епігенетично модифікувати активність генів [24]. Існує тісний взаємозв'язок генів з процесами регулювання аутофагії, позитивною регуляцією катаболічного процесу, макроаутофагією та іншими сигнальними шляхами [25]. Ідентифіковано 23 диференціально експресованих генів, потенційно пов'язаних з ДР і 10 вузлових генів, прямо пов'язаних з ДР: TSC1, RAF1, RB1, ITPR1, CDKN1B, MAPK1, FOXO3, DAPK1, MAPK3 і BCL2L1.

При вивченні функції цих генів у виникненні ДР було показано, що сигнальний каскад Ras/Raf-1/MEK/ERK сприяє активації матриксної металопротеїнази MMP-9; Raf кіназа може взаємодіяти з VEGF, сприяючи загибелі капілярних клітин сітківки [26]. Надекспресія білка, що інгібує кіназу Raf-1, може запобігти виникненню діабетичної нейродегенерації сітківки шляхом інгібування шляху p38-MAPK [27].

### **Залучення імунних клітин**

На ранніх стадіях ДР активуються кілька типів імунних клітин, включаючи посилену лейкоцитарно-ендотеліальну взаємодію в судинній мережі сітківки, що призводить до лейкостазу зі злипанням циркулюючих нейтрофілів та моноцитів з активованим ендотелієм судин [28]. Під час розвитку та прогресування ДР спостерігається збільшення числа циркулюючих нейтрофільних лейкоцитів із зменшенням кількості Т-клітин [29]. Посилення процесів лейкостазу відбуваються паралельно зі збільшенням рівня глюкози в крові, але деякі автори пов'язують це зі змінами в ендотелії, а не з лейкоцитами, що циркулюють.

Ці процеси провокують пошкодження су-динного ендотелію сітківки і навколишніх тка-нин як в результаті фізичної оклюзії капілярів, так і за рахунок вивільнення запальних цитоки-нів і супероксиду, активації мікроглії, а також моноцитарної інфільтрації [30]. Активовані лейкоцити індукують продукцію VEGF кліти-нами Мюллера; позитивні ефекти блокування VEGF за ДР чітко вказують на цей механізм.

При ЦД, ожирінні та розсіяному склеро-зі циркулюючі лейкоцити виявляють ознаки активації, пов'язані з хронічним системним запаленням, що проявляється у підвищених рівнях АФК, індукбельної NO-синтази та ін-тегрину CD11b [31]. Збільшення циркулюючих АФК безпосередньо пошкоджує поверхню ен-дотелію судин, особливо його багатий на гіа-луранову кислоту захисний глікокалікс, який деполімеризується і витончується, зрештою піддаючи мембрану плазматичних клітин пря-мому контакту з активованими лейкоцитами.

#### **Роль запалення та гіпоксії**

Підвищена продукція прозапальних цито-кінів мюллеровою глією, включаючи VEGF і фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), що інду-кується гіперглікемією, сприяє розвитку за-палення на різних фазах судинної дисфункції [32]. Ці процеси діють узгоджено, створюючи запальне середовище, що сприяє прогресу-ванню ДР [10]. Механізми VEGF-індукованої проникності судин сітківки включають фос-форилування, убіквітинування і деграда-цію оклюдина, білка щільних контактів, що регулює бар'єрні властивості, в той час як TNF- $\alpha$ -індукована проникність відбувається за рахунок активації ядерного фактору NF- $\kappa$ B і включає Claudin-5 та білок Zonula occludens 1 [33]. При цьому проникність ендотеліальних клітин, індукована VEGF, TNF- $\alpha$  або комбіна-цією VEGF і TNF- $\alpha$ , блокується інгібуванням атипової протеїнкінази C, що робить її потен-ційною мішенню для контролю проникності судин, викликаній різними цитокінами [32].

Гіпоксія тканин сітківки є найважливішим фактором у патогенезі ДР, гіперглікемія та гі-поксія взаємодіють та надають адитивний вплив на початок та прогресування ДР [34]. В результаті гіпоксично-ішемічного пошкожден-

ня сітківки відбувається накопичення кисню в її артеріях і венах, посилюється насичення крові киснем, що призводить до загибелі фо-торецепторних клітин, недостатньої перфузії крові та постачання сітківки киснем; при цьо-му АФК і прозапальні цитокіни проникають через ГРБ, також викликаючи ушкодження тканин [35]. Як наслідок запускається патоло-гічний каскад ушкоджень кровеносних судин та виникає оксидативний стрес з прогресуван-ням порушення проникності ГРБ.

Клітинна відповідь на гіпоксію опосеред-кована активацією гіпоксія-індуцибельного фактору-1 (HIF-1), який складається з чут-ливих до кисню субодиниць HIF-1 $\alpha$  і HIF-1 $\beta$  [36]. У нормоксичних умовах транскрипційна активність HIF-1 інактивується шляхом дисо-ціації комплексу HIF-1 $\alpha$ /HIF-1 $\beta$ , але в умовах гіпоксії HIF-1 $\alpha$  димеризується з HIF-1 $\beta$ , а по-тім переміщується в ядро, що призводить до подальшої активації експресії прозапальних цитокинів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) та багатьох проангі-огенних факторів: фактора росту фібробластів (FGF), VEGF та фактора зростання тромбоци-тів (PDGF) [37]. VEGF взаємодіє з тирозинкі-назами клітинних рецепторів, Flt-1 (VEGFR-1) і Flk-1/KDR (VEGFR-2), викликаючи каскад подій, що стимулюють ангіогенну активність.

При тяжкій гіпоксії експресія як гіпоксич-них (HIF-1 $\alpha$ ), так і ангіогенних факторів (VEGF) підвищена в тканині сітківки гризунів [38]. Більш того, при тяжкій гіпоксії в резуль-таті пошкодження мітохондрій апоптоз від-бувається в гангліозних клітинах і гліальних клітинах Мюллера, що призводить до підви-щеного вивільнення цитохрому C з мітохон-дріальної пори в цитозоль і подальшої акти-вації цитозольної каспази-3, що, в свою чергу, призводить до індукції апоптозу [38].

#### **Роль апоптозу**

Центральне місце в реалізації апоптозу займає клас цистеїн-аспартат-специфічних протеаз сімейства інтерлейкін-1 $\beta$ -перетворю-вальних ферментів, відомих як каспази [39]. Сімейство каспаз опосередковує багато клі-тинних реакцій: аберантну загибель клітин, клітинне диференціювання, імунні відповіді, аксональну передачу та проліферацію [40]. У

процесі апоптозу активована каспаза-3 розщеплює широкий спектр нижчих субстратів, що призводить до типових морфологічних змін в апоптотичних клітинах (конденсації хроматину та фрагментації ДНК). Виявлення активованої каспази-3 є дуже надійним способом ідентифікації клітин, схильних до апоптозу навіть ще до появи багатьох морфологічних ознак, таких як фрагментація ДНК [41]. Каспаза-3 бере участь в апоптотичній загибелі гангліозних клітин, спричиненої ішемією, ексайтотоксичністю, аксотомією та хронічною очною гіпертензією, а її пригнічення зменшувало апоптозну загибель клітин, спричинену цими процесами [39].

Розщеплення цитозольного білка газдерміну D (GSDMD), опосередковане каспазою-1, сприяє утворенню мембранних пор та лізису клітин у процесі механізмів піроптозу, що часто збігається з секрецією IL-1 $\beta$  та IL-18 і вивільненням асоційованих з пошкодження молекулярних патернів (DAMP) [42]. Запальні каспази-4 і -5 нездатні розщеплювати proIL-1 $\beta$  і proIL-18 на біоактивні цитокіни, але кожна з них розщеплює GSDMD і викликає піроптоз. Каспаза-12 філогенетично поєднується з підродиною запальних каспаз, функції каспаз-2 і -14 до кінця не вивчені, можливо, вони відіграють роль й у процесах запалення.

На відміну від зовнішнього шляху, внутрішній шлях апоптозу описується як активація Вах-Вак-залежної проникності мітохондріальної зовнішньої мембрани, при цьому цитохром С вивільняється з мітохондрій, тим самим стимулюючи активацію каспази-9 та нижчестоящих виконавців каспаз-3 і -7 [43]. При діабеті сітківки показують цитоплазматичну імунореактивність до каспази-3, Fas і Вах в гангліозних клітинах, в GFAP-позитивних клітинах виявлена імунореактивність цитотоксичної ефекторної молекули (FasL), а індукція антиапоптотичного маркера Bcl-2 констатована у відростках клітин Мюллера; клітини пігментного епітелію у діабетичній та недіабетичній сітківці експресують антиапоптотичний білок сурвівін [39]. Сильна імунореактивність щодо захисного сигнального шляху ERK1/2 також спостерігалася в багатьох клітинах внутрішнього ядерно-

го шару, в GFAP-позитивних клітинах в шарах нервових волокон і гангліозних клітин, а також у численних відростках клітин Мюллера [39]. Загалом, члени сімейства каспаз індукуються при різних нейродегенеративних захворюваннях, але їхня участь у патологічних процесах залишається остаточно невивченою [41].

Крім каспази-3 і -9, репрезентативними регуляторними білками апоптозу є Вах і позаклітинний цитохром С. Вах є проапоптотичним членом генетичної програми та основним ефектором загибелі клітин в сітківці після ішемії, ексайтотоксичності, аксотомії та дегенерації; констатовано підвищення рівнів його експресії у гангліозних клітинах діабетичної сітківки [39]. Дослідження показали підвищення рівнів запальних маркерів, збільшення каспази-3, Fas та Вах у гангліозних клітинах та GFAP у сітківці людини та експериментальних щурів; констатовано також підвищені рівні експресії білків Вах, Fas, Fas/FasL, активних каспаз-3, -8 та -9 у клітинах пігментного епітелію [40].

#### **Перспективні напрямки лікування діабетичної ретинопатії**

Можливості лікування ДР багато в чому залежать від тяжкості захворювання, при цьому контроль гіперглікемії та артеріальної гіпертензії має вирішальне значення [41]. Сучасні методи лікування ДР в основному спрямовані на вирішення мікросудинних проблем та включають лазерну фотокоагуляцію, хірургію склоподібного тіла та інтравітреальні фармакологічні препарати (анти-VEGF-препарати) [1].

Лазерна фотокоагуляція при своєчасному та обґрунтованому проведенні блокує ішемізовані області навколо сітківки, інгібує дифузії фіброваскулярної тканини в навколишнє середовище, знижуючи тим самим можливість інтравітреального крововиливу та неоваскуляризації сітківки. Однак цей метод має ряд обмежень і ускладнень: для підтримки сітківки необхідно більше двох операцій, лазерне лікування може ускладнюватися крововиливом у склоподібне тіло, можливе руйнування деяких клітин сітківки та поява постійних скотом в полі зору [9].

Вітректомія вважається найбільш ефектив-

ним методом лікування запущеної ДР за рахунок ослаблення розтягування та відновлення нормального анатомічного співвідношення сітківки, що дозволяє зберегти цілісність очного яблука та створити умови для лазерної фотокоагуляції чи конденсації [9]. Механізм цієї терапії полягає у видаленні крові зі склоподібного тіла та запобіганні відшарування сітківки, проте такі серйозні ускладнення, як ятрогенний розрив сітківки та післяопераційна катаракта стали основною проблемою, що обмежує її клінічне застосування [42].

Всі ці втручання мають значні побічні ефекти та застосовні для пацієнтів з пізнішими стадіями ДР, коли вже відбулися порушення зору та нейродегенерація, у зв'язку з чим перспективнішими варіантами лікування можуть бути методи інгібування запальних та проангіогенних шляхів розвитку ДР [9].

Вданий час інтравітреальні анти-VEGF-препарати стали стандартом терапії та препаратами першої лінії при лікуванні як ранніх, так і важких стадій ДР, на відміну від минулого, коли фотокоагуляція і хірургія склоподібного тіла при ПДР були єдиними варіантами лікування. Препарати анти-VEGF, які зазвичай використовуються при лікуванні ДР, включають ранібізумаб та бевацизумаб, при помірній та тяжкій ДР велику ефективність демонструє інфліксімаб [7].

При цьому існує популяція пацієнтів з діабетичним макулярним набряком, які страждають на зниження гостроти зору, викликаного стійкими ексудативними змінами в макулі, що не піддаються анти-VEGF-терапії навіть незважаючи на часті ін'єкції [43]. Цей факт свідчить про те, що ДР є багатофакторним захворюванням і деякі патологічні зміни лежать в основі незалежних від VEGF механізмів. Дослідження інтравітреального ALG-1001 (Luminate, Allegro Ophthalmics), інгібітора інтегрину, показало, що він може стати альтернативою лікуванню діабетичного макулярного набряку з меншою кількістю ін'єкцій у склоподібне тіло, що дає надію пацієнтам, резистентним до анти-VEGF-терапії [44].

Ангіопоетини, запальні фактори росту, зв'язуються з рецептором тирозинкінази Tie2 та

вважаються важливими регуляторами ГРБ [45]. Підшкірні ін'єкції АКВ-9778 (активатора Tie-2) у поєднанні з анти-VEGF-терапією у клінічних випробуваннях фази II для ДР продемонстрували значне зменшення діабетичного макулярного набряку та покращення гостроти зору порівняно з монотерапією анти-VEGF [45].

Незважаючи на те, що думки про наявність взаємозв'язку ДР та кардіометаболічних порушень, включаючи ожиріння, гіпертонію та ішемічну хворобу серця (ІХС), розходяться, гіперліпідемія розглядається як фактор ризику прогресування ДР [46]. Це підтверджується благотворним впливом одночасного застосування статинів, що знижують частоту твердих ексудатів та мікроаневризм, а також гіполіпідемічного препарату фенофібрату, що запобігає прогресуванню ДР [47]. У клінічних і доклінічних дослідженнях фенофібрат, який зазвичай використовується для зниження рівня триацилгліцеролів у сироватці, сповільнював швидкість прогресування ДР, можливо, за рахунок підвищення рівня циркулюючих гемопоетичних стовбурових клітин/клітин-попередників у пацієнтів з ДР, а також послаблював оксидативний стрес шляхом модулювання експресії Nrf2 та активації запалення через інфламмосому NLRP3 [48].

В останні роки з'явилося кілька нових класів антигіперглікемічних засобів, що використовуються як монотерапія або у поєднанні з більш відомими агентами та інсуліном: інкретини (агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1), інгібітори дипептидилпептидази 4 (DPP4), інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру-2 (SGLT-2), тiazолідиндіони та інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази [19].

Успішне застосування акарбози у хворих на ДР продемонструвало зменшення або запобігання діабетичним змінам у сітківці та кришталику внаслідок запобігання потовщенню базальної мембрани та зниження швидкості кровотоку у сітківці, зниження активності альдозоредуктази більш ніж на 50% та підвищення рівня кришталикового білка та глютатіону [1]. Акарбоза інгібує ферменти  $\alpha$ -глюкозидази в проксимальному відділі тонкої кишки, збільшуючи час перетравлення вуглеводів,

знижуючи таким чином всмоктування глюкози і покращуючи глікемічний статус [1].

Велике значення має і антиоксидантна терапія. Вітамін В1 є потужним антиоксидантом, що регулює внутрішньоклітинну глюкозу і запобігає активації поліольного шляху, що індукується гіперглікемією [49]. Його застосування у високих дозах (50–100 мг/день) має нейропротекторний ефект для діабетичної сітківки, а при сумісному застосуванні з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою у пацієнтів спостерігалася нормалізація кількох шляхів, що викликають ускладнення, включаючи зниження утворення АФК, зменшення білків, модифікованих гексозаміном, та нормалізацію окисної інактивації [49]. Антиоксидантний ефект мають також вітаміни В6 і В12, оскільки вони знижують рівень гомоцистеїну, у людей вітамін В6 також збільшує синтез L-метилфолату, знижує рівень глюкози та артеріального тиску [49]. Однак введення високих доз деяких вітамінів, таких як вітамін В3, може посилити ЦД та збільшити ризик кістозної дегенерації жовтої плями [49].

При дефіциті вітаміну D3 відбувається зниження чутливості до інсуліну, підвищується ризик розвитку атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії, а його застосування в лікуванні ЦД показало значне поліпшення чутливості до інсуліну та зниження глікованого гемоглобіну (HbA1c), зниження ризику та тяжкості ЦД [49].

Добезилат кальцію — єдиний визнаний антиоксидант, який використовується в клінічній терапії ДР у США, покращує мікроциркуляцію, чинить вазопротекторну дію за рахунок зниження високої проникності судин сітківки [8].

Роль натуральної медицини у профілактиці та у складі комплексної терапії ДР останнім часом привертає дедалі більшу увагу [50]. Доведено, що лютеїн, природний каротиноїд та потужний антиоксидант, зменшує гліоз та вироблення прозапальних факторів клітинами Мюллера, покращує контрастну чутливість, але значного покращення гостроти зору у пацієнтів з ДР він не продемонстрував. Було доведено, що флавоноїди мають значну антиоксидантну та протизапальну дію [51]. Троксерутин – флавоноїд, отриманий із *Saphora*

*japonica*, характеризується здатністю блокувати вільні радикали, що забезпечує цитопротекторний ефект у різних типах клітин [52]. У сітківці діабетичних щурів він знижує неоваскуляризацію та продукцію VEGF, у людей, при введенні у високій дозі, ефективно протидіє оклюзії вен сітківки завдяки своїм реологічним властивостям.

У доклінічних дослідженнях для лікування ДР знаходяться безліч інших перспективних природних речовин: азійська кислота, берберин, кофеїн, хлорогенова кислота, куркумін, дигідротаншинон, гінзенозиди Rg1, гіпенозид XVII, геніпозид, лютеїн, лікопін, кемпферол, кверцетин, ресвератрол, сульфорафан [8].

Схвалені для терапії ДР препарати не мають достатньої ефективності, а більшість з них лише уповільнюють прогресування захворювання, сучасні методи лікування ДР ефективні тільки на запущених стадіях, не завжди враховують вікові особливості пацієнтів і часто пов'язані з несприятливим прогнозом, тоді як рання діагностика та профілактичні заходи мають велике значення для запобігання ДР, що диктує необхідність розробки нових методів профілактики та лікування ранніх стадій захворювання [23, 53].

## ВИСНОВКИ

Поширеність ЦД в усьому світі останніми роками суттєво збільшується та у 2019 р. становила 9,3% (463 млн. осіб). Очікується, що вона зросте до 10,9% (700 млн.) до 2045 р. Одним із найчастіших ускладнень ЦД є ДР, у 2020 р. кількість дорослих з ДР у всьому світі оцінювалася в 103,12 млн. осіб. З патофізіологічної точки зору ДР є комплексом прогресуючих змін у мікроциркуляторному руслі, які призводять до ішемії, неоваскуляризації, збільшення проникності ГРБ і макулярного набряку. При цьому встановлений переважно запальний характер пошкоджень з млявим хронічним перебігом та ушкодженням нейронів сітківки і мікросудинними порушеннями. Універсальним механізмом ДР можна вважати окислювальний стрес, що зв'язує всі біохімічні та молекулярні шляхи, індуковані гіперглі-

кемією. Важливим початковим механізмом є втрата періцитів, що викликає просочування судин і руйнує мікроциркуляторне русло. Має значення й зміна експресії генів, активація сигнальних каскадів Ras/Raf-1/MEK/ERK, p38-МАРК та інших, ендотеліальна дисфункція та залучення лейкоцитів і моноцитів, активації шляхів NF-κB, HIF-1 і VEGF, активація апоптозу та піроптозу. Існуючі методи лікування ДР потребують суттєвого розширення з використанням таргетної терапії, спрямованої на конкретні патогенетичні шляхи.

**Конфлікт інтересів.** Автори статті стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

**Джерела фінансування.** Автори заявляють, що дане дослідження виконано за ініціативи кафедри патофізіології НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

## REFERENCES

1. Al Zabadi H, Taha I, Zagha R. Clinical and Molecular Characteristics of Diabetic Retinopathy and Its Severity Complications among Diabetic Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2022 Jul 7;11(14):3945. DOI: 10.3390/jcm11143945.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
3. Mankovsky B. Diabetes Care at the Times of Transition and COVID-19 Pandemics (Ukrainian Experience). *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jul;14(4):754-755. DOI: 10.1177/1932296820930031.
4. Twigg J. Ukraine's Health Sector – Sustaining momentum for reform. 2017: CSIS Global Health Policy Center, August 2017. Available on: <https://www.csis.org/analysis/ukraines-health-sector>.
5. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):9-20. DOI: 10.1159/000502387.
6. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
7. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. DOI: 10.3390/ijms19061816.
8. Ren J, Zhang S, Pan Y, Jin M, Li J, Luo Y, Sun X, Li G. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 9;13:953691. DOI: 10.3389/fphar.2022.953691.
9. Liu Y, Wu N. Progress of Nanotechnology in Diabetic Retinopathy Treatment. *Int J Nanomedicine*. 2021 Feb 24;16:1391-1403. DOI: 10.2147/IJN.S294807.
10. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017 Jul 20;2(14):e93751. DOI: 10.1172/jci.insight.93751.
11. Newman EA. Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Nov;33(11):1685-95. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.145.
12. Sinclair SH, Schwartz SS. Diabetic Retinopathy-An Underdiagnosed and Undertreated Inflammatory, Neuro-Vascular Complication of Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Dec 13;10:843. DOI: 10.3389/fendo.2019.00843.
13. Modjtahedi BS, Wu J, Luong TQ, Gandhi NK, Fong DS, Chen W. Severity of Diabetic Retinopathy and the Risk of Future Cerebrovascular Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. *Ophthalmology*. 2021 Aug;128(8):1169-1179. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.12.019.
14. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
15. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018 Sep;61(9):1902-1912. DOI: 10.1007/s00125-018-4692-1.
16. Simó R, Simó-Servat O, Bogdanov P, Hernández C. Neurovascular Unit: A New Target for Treating Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 23;13(8):1320. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081320.

17. Roy S, Kim D. Retinal capillary basement membrane thickening: Role in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2021 May;82:100903. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100903.
18. Arboleda-Velasquez JF, Valdez CN, Marko CK, D'Amore PA. From pathobiology to the targeting of pericytes for the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2015 Feb;15(2):573. DOI: 10.1007/s11892-014-0573-2.
19. Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, De Falco S, Jousseaume AM, Sennlaub F, Brunck LR, Johnson KT, Lambrou GN, Rittenhouse KD, Langmann T. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res.* 2021 Sep;84:100954. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100954.
20. Park DY, Lee J, Kim J, Kim K, Hong S, Han S, Kubota Y, Augustin HG, Ding L, Kim JW, Kim H, He Y, Adams RH, Koh GY. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun.* 2017 May 16;8:15296. DOI: 10.1038/ncomms15296.
21. Pitale PM, Gorbatyuk MS. Diabetic Retinopathy: From Animal Models to Cellular Signaling. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 27;23(3):1487. DOI: 10.3390/ijms23031487.
22. Goyal D, Limesand SW, Goyal R. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *J Endocrinol.* 2019 Jul 1;242(1):T105-T119. DOI: 10.1530/JOE-19-0009.
23. Zhao X, Ling F, Zhang GW, Yu N, Yang J, Xin XY. The Correlation Between MicroRNAs and Diabetic Retinopathy. *Front Immunol.* 2022 Jul 25;13:941982. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941982.
24. Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol.* 2020 Aug;35:101454. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101454.
25. Wang N, Wei L, Liu D, Zhang Q, Xia X, Ding L, Xiong S. Identification and Validation of Autophagy-Related Genes in Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 29;13:867600. DOI: 10.3389/fendo.2022.867600.
26. Mohammad G, Kowluru RA. Diabetic retinopathy and signaling mechanism for activation of matrix metalloproteinase-9. *J Cell Physiol.* 2012 Mar;227(3):1052-61. DOI: 10.1002/jcp.22822.
27. Wu C, Xu K, Liu W, Liu A, Liang H, Li Q, Feng Z, Yang Y, Ding J, Zhang T, Liu Y, Liu X, Zuo Z. Protective Effect of Raf-1 Kinase Inhibitory Protein on Diabetic Retinal Neurodegeneration through P38-MAPK Pathway. *Curr Eye Res.* 2022 Jan;47(1):135-142. DOI: 10.1080/02713683.2021.1944644.
28. Van Niekerk G, Davis T, Patterton HG, Engelbrecht AM. How Does Inflammation-Induced Hyperglycemia Cause Mitochondrial Dysfunction in Immune Cells? *Bioessays.* 2019 May;41(5):e1800260. DOI: 10.1002/bies.201800260.
29. Obasanmi G, Lois N, Armstrong D, Lavery NJ, Hombrebueno JR, Lynch A, Wright DM, Chen M, Xu H. Circulating Leukocyte Alterations and the Development/Progression of Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetic Patients - A Pilot Study. *Curr Eye Res.* 2020 Sep;45(9):1144-1154. DOI: 10.1080/02713683.2020.1718165.
30. Kanter JE, Hsu CC, Bornfeldt KE. Monocytes and Macrophages as Protagonists in Vascular Complications of Diabetes. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Feb 14;7:10. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00010.
31. Akhter N, Madhoun A, Arefanian H, Wilson A, Kochumon S, Thomas R, Shenouda S, Al-Mulla F, Ahmad R, Sindhu S. Oxidative Stress Induces Expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Metabolic Inflammation. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53(1):1-18. DOI: 10.33594/000000117.
32. Murakami T, Frey T, Lin C, Antonetti DA. Protein kinase c $\beta$  phosphorylates occludin regulating tight junction trafficking in vascular endothelial growth factor-induced permeability in vivo. *Diabetes.* 2012 Jun;61(6):1573-83. DOI: 10.2337/db11-1367.
33. Lin CM, Titchenell PM, Keil JM, Garcia-Ocaña A, Bolinger MT, Abcouwer SE, Antonetti DA. Inhibition of Atypical Protein Kinase C Reduces Inflammation-Induced Retinal Vascular Permeability. *Am J Pathol.* 2018 Oct;188(10):2392-2405. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.06.020.
34. Ekberg NR, Eliasson S, Li YW, Zheng X, Chatzidionysiou K, Falhammar H, Gu HF, Catrina SB. Protective Effect of the HIF-1A Pro582Ser Polymorphism on Severe Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2019 May 12;2019:2936962. DOI: 10.1155/2019/2936962.
35. Saw M, Wong VW, Ho IV, Liew G. New anti-hyperglycaemic agents for type 2 diabetes and their effects on diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2019 Dec;33(12):1842-1851. DOI: 10.1038/s41433-019-0494-z.
36. Sada K, Nishikawa T, Kukidome D, Yoshinaga T, Kajihara N, Sonoda K, Senokuchi T, Motoshima H, Matsumura T, Araki E. Hyperglycemia Induces Cellular Hypoxia through Production of Mitochondrial ROS Followed by Suppression of Aquaporin-1. *PLoS One.* 2016 Jul 6;11(7):e0158619. DOI: 10.1371/journal.pone.0158619.
37. Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-in-

- duced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer*. 2011 Dec;2(12):1117-33. DOI: 10.1177/1947601911423654.
38. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS. Early response of neurons and glial cells to hypoxia in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Mar;47(3):1126-41. DOI: 10.1167/iovs.05-0518.
39. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Al-Jadaan IA, Geboes K. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Aug;45(8):2760-6. DOI: 10.1167/iovs.03-1392.
40. Colón Ortiz CK, Potenski AM, Johnson KV, Chen CW, Snipas SJ, Jean YY, Avrutsky MI, Troy CM. Quantification of Immunostained Caspase-9 in Retinal Tissue. *J Vis Exp*. 2022 Jul 25;(185):10.3791/64237. DOI: 10.3791/64237.
41. Troy CM, Jean YY. Caspases: therapeutic targets in neurologic disease. *Neurotherapeutics*. 2015 Jan;12(1):42-8. DOI: 10.1007/s13311-014-0307-9.
42. De Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, Parthoens E, Lamkanfi M. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture. *Cell Death Differ*. 2019 Jan;26(1):146-161. DOI: 10.1038/s41418-018-0106-7.
43. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity*. 2019 Jun 18;50(6):1352-1364. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.020.
40. Wang T, Zhang Z, Song C, Sun L, Sui X, Qu Q, Liu J. Astragaloside IV protects retinal pigment epithelial cells from apoptosis by upregulating miR 128 expression in diabetic rats. *Int J Mol Med*. 2020 Jul;46(1):340-350. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4588.
41. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*. 2022 Mar;22(2):112-116. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0792.
42. Naruse Z, Shimada H, Mori R. Surgical outcomes of 27-gauge and 25-gauge vitrectomy day surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2019 Sep;39(9):1973-1980. DOI: 10.1007/s10792-018-1030-z.
43. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 16;10(10):CD007419. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub6.
44. Singh A, Sharma I, Das GK, Sahu PK, Rohatgi J. Commentary: Recent concepts of pathophysiology and advancements in treatment strategies of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Nov;69(11):3050-3051. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_2606\_21.
45. Rüksam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 22;19(4):942. DOI: 10.3390/ijms19040942.
46. Busik JV. Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy. *J Lipid Res*. 2021;62:100017. DOI: 10.1194/jlr.TR120000981.
47. Elkjaer AS, Lynge SK, Grauslund J. Evidence and indications for systemic treatment in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2020 Jun;98(4):329-336. DOI: 10.1111/aos.14377.
48. Bonora BM, Albiero M, Morieri ML, Cappellari R, Amendolagine FI, Mazzucato M, Zambon A, Iori E, Avogaro A, Fadini GP. Fenofibrate increases circulating haematopoietic stem cells in people with diabetic retinopathy: a randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2021 Oct;64(10):2334-2344. DOI: 10.1007/s00125-021-05532-1.
49. Shi C, Wang P, Airen S, Brown C, Liu Z, Townsend JH, Wang J, Jiang H. Nutritional and medical food therapies for diabetic retinopathy. *Eye Vis (Lond)*. 2020 Jun 18;7:33. DOI: 10.1186/s40662-020-00199-y.
50. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy-A Review of the Literature. *Nutrients*. 2022 Mar 16;14(6):1252. DOI: 10.3390/nu14061252.
51. Fahmideh F, Marchesi N, Campagnoli LIM, Landini L, Caramella C, Barbieri A, Govoni S, Pascale A. Effect of troxerutin in counteracting hyperglycemia-induced VEGF upregulation in endothelial cells: a new option to target early stages of diabetic retinopathy? *Front Pharmacol*. 2022 Aug 15;13:951833. DOI: 10.3389/fphar.2022.951833.
52. Panat NA, Maurya DK, Ghaskadbi SS, Sandur SK. Troxerutin, a plant flavonoid, protects cells against oxidative stress-induced cell death through radical scavenging mechanism. *Food Chem*. 2016 Mar 1;194:32-45. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.07.078.
53. Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic Retinopathy in the Aging Population: A Perspective of Pathogenesis and Treatment. *Clin Interv Aging*. 2021 Jul 15;16:1367-1378. DOI: 10.2147/CIA.S297494.

---

## MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND MODERN DIRECTIONS OF TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY (literature review)

*Vodianyuk V.V., Ziablitzev S.V.*

*National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine*

*zsv1965@gmail.com*

**Background.** Despite the significant achievements in understanding the mechanisms of diabetic retinopathy (DR), the active search for new approaches and testing directions for its treatment continues today.

**Aim:** To determine the current state of understanding of the mechanisms of development and directions of treatment of diabetic retinopathy.

**Materials and methods.** An information search for the results of scientific research was conducted in the online databases PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar using keywords. The search depth is 10 years. The search was performed by two independent authors. 178 sources were selected for analysis, of which 53 that met the search criteria were used.

**Results.** From a pathophysiological point of view, DR is a complex of progressive changes in the microcirculatory channel, which lead to ischemia, neovascularization, increased permeability of the hemoretinal barrier, and macular edema. At the same time, the predominantly inflammatory nature of the damage with a sluggish chronic course and damage to retinal neurons and microvascular disorders was established. The universal mechanism of DR can be considered oxidative stress, which connects all biochemical and molecular pathways induced by hyperglycemia. Important mechanisms are loss of pericytes, changes in gene expression, activation of signaling cascades Ras/Raf-1/MEK/ERK, p38-MAPK, endothelial dysfunction and recruitment of leukocytes and monocytes, activation of NF- $\kappa$ B, HIF-1 and VEGF pathways, activation of apoptosis and pyroptosis. Existing methods of DR treating require significant expansion with the use of targeted therapy aimed at specific pathogenetic pathways.

**Conclusion.** The discovery of new mechanisms of DR and the search for new directions of targeted therapy is an urgent task of modern ophthalmology.

**Key words:** diabetes, diabetic retinopathy, mechanisms, pathogenesis, biomarkers, treatment.