

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Мужи-Эмилия Комилжоновна Мустафаева
Фазилат Арифовна Бахритдинова
Ташкентская Медицинская Академия, Узбекистан.

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

For citation: Muji-Emiliya Komiljonovna MUSTAFAEVA, Fazilat Arifovna BAHRITDINOVA NEUROPROTECTION AS A THERAPEUTIC TARGET IN DIABETIC RETINOPATHY. Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 1, pp.140-147

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-1-20>

АННОТАЦИЯ

Диабетическая ретинопатия (ДР) считается микроциркуляторным заболеванием сетчатки. Однако появляются новые данные, позволяющие предположить, что нейродегенерация сетчатки является ранним событием в патогенезе ДР, которое может предшествовать развитию микроциркуляторных нарушений, возникающих при ДР, а также участвовать в них. Следовательно, изучение основных механизмов, которые приводят к нейродегенерации, будет иметь важное значение для выявления новых терапевтических целей на ранних стадиях ДР. Повышенный уровень глутамата, окислительный стресс, избыточная экспрессия ренин-ангиотензиновой системы и активация рецепторов конечных продуктов гликирования играют важную роль в нейродегенерации сетчатки, вызванной диабетом. Наконец, баланс между нейротоксическими и нейропротективными факторами имеет решающее значение для определения выживаемости нейронов сетчатки. В этом обзоре мы сосредоточимся на нейротрофических факторах, уже синтезируемых сетчаткой в физиологических условиях, а также мы обсудим современные нейропротекторные стратегии и будущие направления лечения ДР.

Ключевые слова: Диабетическая ретинопатия. Нейродегенерация. Нейропротекция. Лечение диабетической ретинопатии. Нервно-сосудистая связь.

Muji-Emiliya Komiljonovna Mustafaeva
Fazilat Arifovna Bahritdinova
Tashkent Medical Academy, Uzbekistan.

NEUROPROTECTION AS A THERAPEUTIC TARGET IN DIABETIC RETINOPATHY

ANNOTATION

Diabetic retinopathy (DR) is considered a microcirculatory disease of the retina. However, new data are emerging that suggest that retinal neurodegeneration is an early event in the pathogenesis of DR, which may precede the development of microcirculatory disorders that occur in DR, as well as

participate in them. Therefore, studying the underlying mechanisms that lead to neurodegeneration will be essential for identifying new therapeutic targets in the early stages of DR. Elevated glutamate levels, oxidative stress, overexpression of the renin-angiotensin system, and activation of glycation end-product receptors play important roles in diabetic-induced retinal neurodegeneration. Finally, the balance between neurotoxic and neuroprotective factors is critical in determining the survival of retinal neurons. In this review, we focus on neurotrophic factors already synthesized by the retina under physiological conditions, and we also discuss current neuroprotective strategies and future directions for the treatment of DR.

Key words: Diabetic retinopathy. Neurodegeneration. Neuroprotection. Diabetic retinopathy treatment. Neurovascular connection.

Muji-Emiliya Komiljonovna Mustafaeva
Fazilat Arifovna Bahritdinova
Toshkent tibbiyot akademiyasi, O'zbekiston.

DIABETIK RETINOPATIYADA TERAPEVTIK MAQSAD SIFATIDA NEYROPROTEKTSIYA

ANNOTATSIYA

Diyabetik retinopatiya (DR) to'r pardaning mikrosirkulyator kasalligi hisoblanadi. Shu bilan birga, to'r pardaning neyrodegeneratsiyasi DR patogenezidagi dastlabki hodisa bo'lib, u DRda yuzaga keladigan mikrosirkulyator buzilishlar rivojlanishidan oldin, shuningdek ularda qatnashishi mumkin degan yangi ma'lumotlar paydo bo'lmoqda. Shu sababli, neyrodegeneratsiyaga olib keladigan asosiy mexanizmlarni o'rganish DRning dastlabki bosqichlarida yangi terapevtik maqsadlarni aniqlash uchun juda muhimdir. Glyutamat darajasining ko'tarilishi, oksidlanish stressi, renin-angiotenzin tizimining haddan tashqari ekspressi va glykirlanish natijasida paydo bo'lgan yakuniy maxsulotlar retseptorlari faollashishi diabet bilan bog'liq to'r pardaning neyrodegeneratsiyasida muhim rol o'ynaydi. Shuningdek, retinal neyronlarning hayotiyiligini aniqlashda neyrotoksik va neyroprotektiv omillar o'rtasidagi muvozanat juda muhimdir. Ushbu sharxda biz fiziologik sharoitda to'r pardada sintez qilingan neyrotrofik omillarga e'tibor qaratamiz va DRni davolashning hozirgi neyroprotektiv strategiyalari va kelajakdagi yo'nalishlarini muhokama qilamiz.

Kalit so'zlar: Diabetik retinopatiya. Neyrodegeneratsiya. Neyroproteksiya. Diyabetik retinopatiyani davolash. Neyrovaskulyar birikma.

Введение

ДР - наиболее частое осложнение диабета и одна из ведущих причин предотвратимой слепоты в мире. Популяционные исследования показывают, что около одной трети людей, страдающих диабетом, имеют признаки ДР и примерно у каждого десятого человека с диабетом выявляются угрожающие зрению стадии ретинопатии, такие как диабетический макулярный отек и пролиферативная ретинопатия [1]. ДР связана со значительными затратами, связанными с лазерной коагуляцией, витрэктомией в тяжелых случаях и, в конечном итоге, с затратами на социальную поддержку, когда зрение теряется полностью [2]. В связи с этим сообщалось, что потребление ресурсов здравоохранения у пациентов с диабетом 2 типа с микрососудистыми осложнениями почти вдвое выше, чем у пациентов без таких осложнений [3]. Примечательно, что средние расходы на здравоохранение значительно увеличиваются с увеличением тяжести ДР, и это предполагает, что предотвращение прогрессирования ДР может снизить расходы на здравоохранение [2].

Современное лечение диабетической ретинопатии

Жесткий контроль уровня глюкозы в крови и контроль артериального давления имеет важное значение для предотвращения или остановки развития ДР. Однако эти терапевтические цели трудно достижимы, и даже при строгом контроле гликемии ДР все еще может развиваться в ходе эволюции заболевания. При появлении пролиферативной ДР современный стандарт лечения опирается на лазерную фотокоагуляцию, которая по своей

сути деструктивна, связана с неизбежными побочными эффектами (например, потерей поля зрения и нарушением либо темновой адаптации, либо цветового зрения) и не всегда эффективна для обращения вспять или предотвращения потери зрения [4].

Интравитреальные кортикостероиды успешно применялись в некоторых глазах с Диабетическим Макулярным Отеком (ДМО) и потерей зрения после неэффективности традиционного лечения. Однако обычно необходимо проведение повторных инъекции, но существуют серьезные побочные эффекты, такие как инфекция, глаукома и образование катаракты. В последние годы появились интравитреальные анти-VEGF-агенты в качестве новых методов лечения ДМО и более продвинутых стадий ДР. Однако эта инвазивная процедура, которая может иметь такие осложнения, как эндофтальмит, отслойка сетчатки и длительное ингибирование VEGF, теоретически, может иметь пагубные последствия для оставшейся здоровой сетчатки, учитывая роль VEGF в нормальном развитии сосудистой сети сетчатки. Это особенно важно у больных сахарным диабетом, нуждающихся в длительном приеме препарата. Помимо местных побочных эффектов, анти-VEGF-агенты могут также вызывать системные осложнения (например, гипертонию, ишемическую болезнь сердца) из-за их способности проникать в системный кровоток. Таким образом, специфические исследования долгосрочной эффективности и безопасности интравитреальных агентов против VEGF у больных диабетом все еще необходимы. Витреоретинальная хирургия - дорогостоящее и сложное лечение, которое должно выполняться только специалистами, имеющими опыт в этой процедуре, может иметь сопутствующие осложнения, включая эндофтальмит и отслоение сетчатки, и не всегда помогает сохранить или улучшить зрение [5]. Таким образом, современные методы лечения ДР применимы только на поздних стадиях заболевания и связаны со значительными побочными эффектами. Следовательно, необходимы новые фармакологические методы лечения на ранних стадиях заболевания.

Нейродегенерация: Раннее появление в патогенезе ДР и новая терапевтическая мишень.

ДР классически считается микроциркуляторным заболеванием сетчатки. Однако появляется все больше свидетельств того, что нейродегенерация сетчатки является ранним событием в патогенезе ДР, которое может предшествовать, а также участвовать в микроциркуляторных нарушениях, возникающих при ДР [6]. Таким образом, нормальное офтальмоскопическое исследование не исключает возможности того, что нейродегенерация сетчатки уже присутствует в диабетическом глазу. Повреждение нейроретины приводит к функциональным аномалиям, к потере как хроматической дискриминации, так и контрастной чувствительности. Эти изменения могут быть обнаружены с помощью электрофизиологических исследований у больных сахарным диабетом с длительностью диабета менее двух лет, то есть до того, как при офтальмологическом исследовании могут быть обнаружены микрососудистые поражения [7]. Кроме того, отсроченное мультифокальное эрг-имплицитное время предсказывает развитие ранних микрососудистых аномалий [8]. Эти данные подтверждают концепцию о том, что нейроретинальная дегенерация предшествует и может инициировать и/или активировать несколько метаболических и сигнальных путей, которые будут участвовать в микроангиопатическом процессе, а также в разрушении геморетинального барьера (важнейший элемент в патогенезе ДР).

Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в сетчатке и участвует в нейромедиации от фоторецепторов к биполярным клеткам и от биполярных клеток к ганглиозным клеткам. Однако повышенный уровень глутамата связан с так называемой эксцитотоксичностью, которая приводит к нейродегенерации. Помимо глутамата, окислительный стресс, повышенная регуляция рецепторов конечных продуктов гликирования и активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играют существенную роль в нейродегенерации сетчатки, индуцированной диабетом. Наконец, появляются новые данные, указывающие на то, что баланс между нейротоксическими и нейропротективными факторами будет определять судьбу нейронов сетчатки [9]. Исходя из этого, разумно предположить, что терапевтические стратегии, основанные на нейропротекции, будут эффективны для

предотвращения или остановки развития ДР. Однако необходимы интенсивные исследования для дальнейшего выяснения основных механизмов, приводящих к нейродегенерации сетчатки и ее взаимосвязи с нарушением микроциркуляции. В настоящее время для достижения прогресса в этой области необходимо преодолеть два важнейших препятствия. Во-первых, необходима полная морфологическая и функциональная характеристика нейродегенерации в спонтанной диабетической модели. Во-вторых, необходимо изучить влияние нейропротекции как на структуру, так и на функцию микрососудов.

Разрешение противоречий между нейродегенерацией и сосудистыми аномалиями.

Есть несколько свидетельств, которые предполагают, что нейродегенерация сетчатки не только предшествует, но также участвует в ранних микрососудистых изменениях, которые происходят при ДР, таких как нарушение гемато-ретиального барьера (ГРБ), вазорегрессия и нарушение нейроваскулярного взаимодействия [6]. Связь между эксцитотоксичностью, опосредованной глутаматом, и разрушением ГРБ, индуцированным VEGF, является одним из наиболее интересных путей, связывающих нейродегенерацию с сосудистыми нарушениями. НМДА -рецепторы (ионотропные рецепторы глутамата) оказывают тоническое ингибирование секреции VEGF в культурах очищенных клеток крыс Мюллера, что указывает на то, что в здоровой сетчатке глутаматергическая стимуляция может играть защитную роль [10]. Эти результаты предполагают, что гипергликемия вызывает увеличение внеклеточного глутамата, а последующая сверхактивация рецепторов НМДА опосредует продукцию VEGF, распад ГРБ и повреждение ганглионарных клеток сетчатки, наблюдаемое при ДР. В связи с этим недавно сообщалось, что ослабление активности НМДА -рецепторов сетчатки бримонидином (агонистом альфа-2-адренергических рецепторов) приводит к заметному снижению витреоретинального VEGF и ингибированию распада ГРБ у крыс с диабетом.

Нейроваскулярное соединение — это процесс, который позволяет сетчатке регулировать кровоток в ответ на нервную активность. В ряде исследований показано, что гемодинамический ответ сетчатки может регулироваться в соответствии с активностью внутренних нейронов сетчатки, а также в ответ на активацию глиальных клеток. Однако мало что известно о влиянии нейродегенерации сетчатки на нейроваскулярное соединение или о задействованных механизмах. Еще один интересный момент — это способность эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) способствовать восстановлению сосудов, предотвращая тем самым ишемическое повреждение различных тканей, включая сетчатку. Считается, что ЭКП происходят как из гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), так и из самого эндотелия. В последнее десятилетие было признано, что ЭКП рекрутируются в участки, требующие восстановления, где эти клетки вносят вклад в жизнеспособность сосудистой сети. В связи с этим было замечено, что ЭКП, полученные из костного мозга (КМ) от пациентов с диабетом, являются дисфункциональными, производя меньше эндотелиальных клеток с пониженным пролиферативным и миграционным потенциалом [11]. Увеличение окислительного стресса при диабете, по-видимому, является основным фактором этой дисфункции предшественников.

Факторы нейропротекции при ДР

Как упоминалось ранее, баланс между нейротоксическими и нейропротективными факторами будет иметь решающее значение для учета гибели нейрональных клеток в сетчатке при диабете. В этом обзоре мы сосредоточимся на потенциальных терапевтических средствах «естественных» нейротрофических факторов, которые уже синтезируются сетчаткой в физиологических условиях. Среди этих нейропротективных факторов наиболее актуальными представляются фактор пигментного эпителия (PEDF), соматостатин (ССТ), эритропоэтин (ЭПО) и нейропротектин D1 (NPD-1).

Пигментный фактор (PEDF)

PEDF был впервые выделен из клеток пигментного эпителия сетчатки человека и описан как нейротрофический фактор с нейропротекторными свойствами. Помимо своих нейротрофических и нейропротекторных свойств, PEDF является одним из наиболее важных естественных ингибиторов ангиогенеза, и его активность подавляется при ДР. Кроме того,

недавно сообщалось, что PEDF увеличивает экспрессию глутамин синтетазы на ранней стадии экспериментальной ДР. Внутриглазной перенос гена PEDF значительно увеличивает выживаемость нейроретинальных клеток после ишемического реперфузионного повреждения и чрезмерного воздействия света. Кроме того, PEDF защищает нейроны от нейродегенерации, опосредованной глутаматом. Эти многообещающие результаты предполагают, что усиление экспрессии и функции этого белка может быть терапевтической мишенью при ДР. Однако нейропротекторная роль PEDF не изучалась на моделях диабета, что должно стимулировать дальнейшие исследования потенциальной терапевтической роли PEDF[12].

Соматостатин (ССТ)

Первоначально ССТ был идентифицирован как гипоталамический пептид, ответственный за ингибирование высвобождения гормона роста (ГР) из передней доли гипофиза. Последующие исследования показали, что ССТ имеет гораздо более широкий спектр ингибирующих действий и что он гораздо более широко распространен в организме, возникая не только во многих областях центральной нервной системы, но также во многих тканях пищеварительного тракта и сетчатке. Основным источником ССТ в сетчатке человека являются клетки пигментного эпителия сетчатки. Количество ССТ, продуцируемого сетчаткой человека, является значительным, о чем можно судить по поразительно высоким уровням, обнаруженным в стекловидном теле. Помимо ССТ, рецепторы ССТ (ССТр) также экспрессируются в сетчатке, причем ССТр1 и ССТр2 экспрессируются наиболее широко. Производство как ССТ, так и его рецепторов одновременно предполагает аутокринное действие на сетчатку человека. ССТ действует как нейромодулятор и ангиостатический фактор. Кроме того, ССТ участвует в переносе воды и ионов. Различные ионно-водные транспортные системы расположены на апикальной стороне клеток пигментного эпителия, рядом с субретинальным пространством, и действительно, высокая экспрессия ССТ-2 была показана в этой апикальной мембране. Следовательно, ССТ, по-видимому, важен для предотвращения ДМО. На ранних стадиях ДР наблюдается подавление ССТ, связанное с нейродегенерацией сетчатки. Фактически, недавно сообщалось, что интравитреально вводимые ССТ и аналоги ССТ защищают сетчатку от нейротоксичности, вызванной аминокислотой (АМРА). По всем этим причинам заместительная терапия ССТ может рассматриваться как новая цель не только для предотвращения нейродегенеративного процесса, но и для лечения более поздних стадий ДР, таких как ДМО и ПДР[13].

Эритропоэтин (ЭПО)

ЭПО — это гликопротеин, который действует как главный регулятор эритропоэза и в основном вырабатывается почками. Однако экспрессия ЭПО также была обнаружена в мозге человека [14] и в сетчатке человека, где он обладает мощным нейропротекторным действием. Сверхэкспрессия ЭПО была обнаружена как в клетках пигментного эпителия, так и в нервной сетке диабетических глаз. Это согласуется с повышенными концентрациями ЭПО, обнаруженными в стекловидном теле пациентов с диабетом (в ~ 30 раз выше, чем в плазме и в ~ 10 раз выше, чем у субъектов, не страдающих диабетом). Гипоксия является основным стимулом как для системной, так и для внутриглазной продукции ЭПО. Фактически, высокие уровни ЭПО в стекловидном теле недавно были зарегистрированы при ишемических заболеваниях сетчатки, таких как ПДР [15]. Кроме того, ЭПО имеет ангиогенный потенциал, эквивалентный VEGF, и, как следствие, может быть важным фактором, участвующим в стимуляции ангиогенеза сетчатки при ПДР. Однако интравитреальные уровни ЭПО были обнаружены в аналогичном диапазоне как при ПДР, так и при ДМО (состояние, при котором гипоксия не всегда является преобладающим явлением). Более того, уровни ЭПО в стекловидном теле не повышаются у пациентов, не страдающих диабетом, с макулярным отеком, вторичным по отношению к окклюзии вены сетчатки. Наконец, более высокая экспрессия ЭПО была обнаружена в сетчатке от диабетических доноров на ранних стадиях ДР по сравнению с недиабетическими донорами. Следовательно, стимулирующие агенты, отличные от гипоксии ишемии, участвуют в повышении регуляции ЭПО, который существует

в диабетическом глазу. Последствия сверхэкспрессии ЭПО при ДР еще предстоит выяснить, но большая часть доступной информации указывает на защитный эффект, а не на патогенный эффект, по крайней мере, на ранних стадиях ДР. Кроме того, ЭПО является мощным физиологическим стимулом для мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) и, следовательно, он может играть важную роль в регулировании движения циркулирующих ЭКП к поврежденным участкам сетчатки. В целом увеличение внутриглазного синтеза ЭПО, которое происходит при ДР, можно рассматривать как компенсаторный механизм для восстановления повреждений, вызванных диабетической средой. Кроме того, ЭПО защищает пигментные эпителиальные клетки сетчатки от увеличения проницаемости, вызванного диабетическими состояниями. Тем не менее, на поздних стадиях повышенные уровни ЭПО могут усиливать эффекты VEGF, тем самым способствуя неоваскуляризации и, как следствие, ухудшению ПДР. Фактически, недавно было сообщено о возможности интравитреальных инъекций ЭПО людям, а также о краткосрочной положительной реакции в пилотном исследовании пациентов с хроническим ДМО, которые не реагировали на доступные в настоящее время методы лечения [15].

Докозагексаеновая кислота (ДГК) и Нейропротектин D1 (NDP-1)

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 (ПНЖК) представляют собой незаменимые жирные кислоты, которые не могут быть синтезированы человеком в достаточных количествах и поэтому должны быть получены с пищей. Сетчатка имеет самую высокую концентрацию омега-3-ПНЖК из всех тканей (20%) и помимо своей жизненно важной функции в нормальной архитектуре сетчатки проявляет нейропротекторное действие. Докозагексаеновая кислота (ДГК), омега-3-ПНЖК, также является основным структурным липидом мембран внешнего сегмента фоторецепторов сетчатки. Тканевый статус ДГК влияет на сигнальные механизмы клеток сетчатки, участвующие в фототрансдукции. ДГК является предшественником NPD-1, докозатриена, который необходим для функциональной целостности пигментных клеток сетчатки. NPD-1 защищает клетки пигментного эпителия сетчатки от окислительного стресса и оказывает антиапоптотическое действие [16].

Другие факторы нейропротекции

Другие нейропротективные факторы, такие как нейротрофический фактор головного мозга (НТФГМ), нейротрофический фактор линии глиальных клеток (НТФГК), цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ), фактор роста нервов (ФРН) и адреномедуллин (АМ) также могут быть вовлечены в процесс нейродегенерации, который происходит при ДР, но специфические исследования их терапевтического потенциала при ДР все еще необходимы. Недавно сообщалось о низкой экспрессии и низком содержании интерстициального ретинол-связывающего белка (ИРСБ) в сетчатке от диабетических доноров на очень ранних стадиях ДР, и это подавление было связано с нейродегенерацией сетчатки [17-19]. Существенная роль ИРСБ в зрительном цикле и как поставщик жирных кислот для фоторецепторов указывает на его замену как серьезную новую цель для лечения ДР. Помимо нейропротективного фактора, синтезируемого сетчаткой, нейропротектор также участвует в механизме действия некоторых лекарств, таких как блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), фенофибрат и бримонидин. Однако клинических исследований, специально посвященных этому вопросу, все еще нет.

Заключение

Дальнейшее исследование механизмов, вовлеченных в нейродегенерацию, и ее взаимосвязи с нарушением микрососудов необходимо для выяснения потенциальных терапевтических стратегий, основанных на нейропротекции, которые могут быть эффективными в предотвращении или остановке развития ДР. Однако, когда терапевтической целью являются ранние стадии ДР, было бы неправильно рекомендовать агрессивное лечение, такое как интравитреальные инъекции. В последние годы появляются новые данные о том, что глазные капли способны достигать сетчатки в фармакологических концентрациях, по крайней мере, в моделях на животных, а нейропротекторные эффекты местного применения

бримонидина уже описаны в экспериментальных моделях [20]. Эти открытия дают возможность разработки местной терапии для ранних стадий ДР, при которых использование единственных в настоящее время установленных методов лечения, таких как лазерная фотокоагуляция или интравитреальные инъекции кортикостероидов или агентов против VEGF, является неадекватно инвазивным. Кроме того, местное введение лекарств ограничивает их действие на глаза и сводит к минимуму связанные с ними системные эффекты, что приводит к более высокой приверженности пациентов [21]. Таким образом, местные методы лечения являются более безопасными в лечении пациентов с диабетом.

Выводы

Нейропротекторные препараты могут открыть новую стратегию лечения ранних стадий ДР. В связи с вышеизложенным одним из препаратов, вызывающих интерес, является препарат нового поколения Медотилин (холина альфосцерат), важнейшей особенностью которого, в отличие от других нейропротекторных препаратов, является более легкое проникновение через гематоэнцефалический барьер, как при парентеральном, так и при пероральном применении. Способность препарата нормализовать кровоток и биоэлектрическую активность нервных клеток, а также улучшение пластичности мембран нервных клеток путем синтеза мембранных фосфолипидов может, в свою очередь, иметь положительное влияние на восстановление зрительных функций при ДР. Целенаправленная профилактика может быть более рентабельной, чем допущение значительных затрат, связанных с лазерной фотокоагуляцией, витрэктомией или интравитреальной терапией анти-VEGF, не говоря уже о социальных издержках, связанных с юридической слепотой. Однако необходимы дальнейшие исследования путей, которые приводят к нейродегенерации или защите при диабете, а также стандартизация методов мониторинга нейропротекции, чтобы можно было проводить дальнейшие клинические испытания для определения долгосрочной эффективности и безопасности этого подхода.

Литература

1. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376:124–36.
2. Javitt JC. Cost savings associated with detection and treatment of diabetic eye disease. *Pharmacoeconomics*. 1995;8
3. Matthews D.R., Stratton I.M., Aldington S.J. et al. UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related. *Arch. Ophthalmol*. 2004; 12 (11): 1631–40.
4. Астахов Ю.С., А.Б. Лисочкина, Ф.Е. Шадричев. Современные направления медикаментозного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии // *Клин. Офтальмология: РМЖ*. - 2003. - Т.4, №3. - С. 96-101.
5. Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008;51:1574–80.
6. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA, Penn State Retina Research Group. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28:3–8.
7. Shirao Y, Kawasaki K. Electrical responses from diabetic retina. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17:59–76.
8. Bearse jr MA, Adams AJ, Han Y, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25:425–48
9. Wilkinson-Berka JL. Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38:752–65.
10. Shen X, Xie B, Cheng Y, et al. Effect of pigment epithelium derived factor on the expression of glutamine synthetase in early phase of experimental diabetic retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19:246–54.
11. Hernández C, Simó R. Strategies for blocking angiogenesis in diabetic retinopathy: from basic science to clinical practice. *Expert Opin Invest Drugs*. 2007;16:1209–26.

12. Castillo M., Bellot J.L., Garcia-Cabanes C. et al. Effects of hypoxia on retinal pigmented epithelium cells: protection by antioxidants. *Ophthalmol. Res.* 2002; 6: 338–42.
13. Smith S.C. Focus on diabetes. *Insight.* 2006; 31 (1): 21–2.
14. Cervia D, Casini G, Bagnoli P. Physiology and pathology of somatostatin in the mammalian retina: a current view. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286:112–22.
15. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:782–92.
16. Eljarrat-Binstock E, Pe'er J, Domb AJ. New techniques for drug delivery to the posterior eye segment. *Pharm Res.* 2010;27:530–43.
17. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24:87–138.
18. Villarroel M, Ciudin A, Hernández C, Simó R. Neurodegeneration: an early event of diabetic retinopathy. *World J Diabetes.* 2010;1:57–64
19. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. 2007; 298:902–16.
20. Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia.* 2001;44:791–804.
21. Jousseaume AM, Joeres S. Benefits and limitations in vitreoretinal surgery for proliferative diabetic retinopathy and macular edema. *Dev Ophthalmol.* 2007;39:69–87.
22. Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;106:13469–74