

РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ



© Т.Н. Сафонова, Г.В. Зайцева

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой значимый фактор риска развития патологии глазной поверхности, с распространенностью синдрома сухого глаза, дисфункции мейбомиевых желез и хронического блефарита, превышающей таковую в общей популяции в 2–3 раза. В обзоре проведен комплексный анализ роли дисбаланса микроэлементов в формировании и прогрессировании заболеваний глазной поверхности при СД2. Особое внимание уделено аспектам влияния дефицита или избытка цинка, меди, селена, магния и железа на ключевые патогенетические звенья: оксидативный стресс, хроническое воспаление, микроангиопатию, нейропатию и нарушение репаративных процессов. Систематизированы современные данные об изменениях микроэлементного профиля в системном кровотоке, слезной жидкости, секрете мейбомиевых желез у пациентов с СД2. Рассмотрены взаимосвязи между специфическими нарушениями микроэлементного гомеостаза и клиническими фенотипами поражения глазной поверхности. Представлены доказательства, указывающие на то, что микроэлементный дисбаланс выступает не пассивным маркером, а активным участником патологического каскада, определяющего характер и тяжесть офтальмологических проявлений СД2. Определены перспективные направления исследований, включая разработку методов неинвазивной оценки микроэлементного статуса глазной поверхности, создание таргетных средств коррекции и интеграцию микроэлементного подхода в персонализированные алгоритмы ведения пациентов с диабетическим поражением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроэлементы; медь; селен; магний; железо; сахарный диабет 2 типа; глазная поверхность; мейбомиевы железы; дисфункция мейбомиевых желез; мейбум.

THE ROLE OF TRACE ELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF OCULAR SURFACE DISEASES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CURRENT CONCEPTS AND CLINICAL PERSPECTIVES

© Tatiana N. Safonova, Galina V. Zaitseva

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents a significant risk factor for the development of ocular surface pathology, with the prevalence of dry eye syndrome, meibomian gland dysfunction, and chronic blepharitis exceeding that in the general population by 2–3 times. This review provides a comprehensive analysis of the role of trace element imbalance in the formation and progression of ocular surface diseases in T2DM. Particular attention is paid to the aspects of the influence of deficiency or excess of zinc, copper, selenium, magnesium, and iron on key pathogenetic links: oxidative stress, chronic inflammation, microangiopathy, neuropathy, and impaired reparative processes. Modern data on changes in the trace element profile in the systemic bloodstream, tear fluid, and meibomian gland secretion in patients with T2DM are systematized. The relationships between specific disorders of trace element homeostasis and clinical phenotypes of ocular surface damage are considered. Evidence is presented indicating that trace element imbalance acts not as a passive marker, but as an active participant in the pathological cascade, that determines the nature and severity of ophthalmic manifestations of T2DM. Promising research directions are outlined, including the development of methods for non-invasive assessment of the ocular surface trace element status, the creation of targeted correction tools, and the integration of the trace element approach into personalized algorithms for managing patients with diabetic eye involvement.

KEYWORDS: trace elements; copper; selenium; magnesium; iron; type 2 diabetes mellitus; ocular surface; meibomian glands; meibomian gland dysfunction; meibum.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и его офтальмологические осложнения остаются ведущей причиной ухудшения зрения и снижения качества жизни пациентов [1]. В то время как диабетическая ретинопатия традиционно находится в фокусе внимания клиницистов и исследователей, поражения глазной поверхности — синдром сухого глаза (ССГ), дисфункция мейбомиевых желез

(ДМЖ), рецидивирующие эрозии роговицы и хронический блефарит — стали все чаще признаваться значимыми и клинически сложными составляющими диабетической офтальмопатии [1, 2]. Распространенность ССГ среди пациентов с СД2 колеблется от 15% до 50%, что в 2–3 раза выше, чем в группах без диабета [2]. Эти состояния не только вызывают значительный дискомфорт,

фотофобию, колебания остроты зрения и снижение толерантности к зрительным нагрузкам, но и создают значительные риски при проведении офтальмохирургических вмешательств, ухудшают приверженность к местной терапии глаукомы и могут служить маркерами системного контроля диабета.

Патогенез поражения глазной поверхности при СД2 является мультифакторным и интегрирует в себе как локальные, так и системные механизмы [3]. К основным звеньям патогенеза относят: развитие микроангиопатии конъюнктивальной и краевой сосудистой сети, приводящей к хронической тканевой гипоксии, нарушению доставки питательных веществ и удалению метаболитов [4–5]; диабетическую нейропатию, затрагивающую тройничный и лицевой нервы, что проявляется снижением роговичной чувствительности, нарушением афферентной и эфферентной составляющей рефлекса моргания и слезообразования, а также трофической дисфункцией [3]; наличие хронического системного и локального воспаления низкой степени активности, характеризующееся повышенным уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости [6, 7], и персистирующего оксидативного стресса, обусловленного гипергликемией, гликированием белков и активацией полиолового пути [8, 9]. На функцию экзокринных желез напрямую влияют гормональные и метаболические сдвиги, включая инсулинорезистентность [9, 10].

Роль микроэлементов в патогенезе развития поражения глазной поверхности при СД2 изучена недостаточно, но потенциально важным следует считать дисбаланс микроэлементов. Это обусловлено тем, что микроэлементы (Zn, Cu, Se, Mg, Fe и др.) являются незаменимыми структурными компонентами или кофакторами для ферментов, участвующих в основных клеточных процессах: антиоксидантной защите, синтезе и репарации ДНК, клеточной пролиферации, апоптозе, иммунном ответе и передаче сигналов [11–13]. Их гомеостаз тонко регулируется, и его нарушение при СД2 является установленным фактом [14, 15]. Однако, как именно этот системный дисбаланс оказывает влияние на специфические повреждения структур глазной поверхности (конъюнктивы, роговицы, мейбомиевых и слезных желез), и может ли коррекция микроэлементного статуса стать новым терапевтическим вектором, требует детального анализа.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Систематизировать современные данные о роли дисбаланса основных биогенных микроэлементов в патогенезе заболеваний глазной поверхности при СД2. Для этого будет охарактеризована физиологическая роль основных микроэлементов (Zn, Cu, Se, Mg, Fe) в поддержании гомеостаза глазной поверхности; проанализированы механизмы развития и проявления микроэлементного дисбаланса при СД2; обобщены данные об изменении концентраций микроэлементов в слезной жидкости и, по возможности, в секрете мейбомиевых желез у пациентов с СД2; описаны патогенетические пути, посредством которых дефицит или избыток конкретных микроэлементов способствует развитию и прогрессированию ССГ, ДМЖ и блефарита при СД2.

Для подготовки данного аналитического обзора был проведен систематический поиск научной литературы в международных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science Core Collection за период с января 2000 г. по июль 2024 г. Дополнительный поиск выполняли в Google Scholar и научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru (ПИНЦ) для выявления публикаций на русском языке. Использовали ключевые слова и их комбинации: «trace elements», «zinc», «copper», «selenium», «type 2 diabetes mellitus», «ocular surface», «dry eye disease», «meibomian gland dysfunction». Критерии включения: оригинальные клинические и экспериментальные исследования, систематические обзоры, метаанализы, непосредственно затрагивающие взаимосвязь микроэлементов с патологией глазной поверхности на фоне СД2. Всего было отобрано и проанализировано 98 релевантных источников. Глазная поверхность — это сложная интегрированная система, включающая эпителий роговицы, конъюнктивы, слезных желез, слезную пленку, веки с их железистым аппаратом, находящихся под общим контролем иннервации и кровоснабжения. Микроэлементы участвуют практически во всех аспектах ее функционирования [13, 16, 17].

Так, микроэлемент цинк выполняет структурную и каталитическую роль. Он является кофактором более 300 металлоферментов, включая Cu/Zn-супероксиддисмутазу (Cu/Zn-SOD) — ключевой фермент антиоксидантной защиты глазной поверхности [16, 18]. Кроме того, цинк участвует в структуре «цинковых пальцев» транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию генов [19, 20]. Ингибируя активацию ядерного фактора, каппа-В (NF-κB), главного регулятора синтеза провоспалительных цитокинов, цинк проявляет противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [21–23]. Он регулирует баланс между пролиферацией и апоптозом клеток и необходим для активности металлопротеиназ, играющих центральную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса при заживлении ран роговицы [24].

Медь, как и цинк, относится к компонентам антиоксидантной защиты глазной поверхности. Она входит в состав Cu/Zn-SOD и является составляющей церулоплазмينا — белка-переносчика, обладающего феррооксидазной активностью [11, 25]. Следует отметить, что в физиологических концентрациях медь является незаменимым антиоксидантом. Однако в избыточном количестве она становится прооксидантом, участвуя в реакциях Фентона с генерацией гидроксильных радикалов [22, 26]. Медь необходима также для синтеза соединительной ткани, поскольку выступает как кофактор лизилоксидазы для образования поперечных сшивок в коллагене и эластине [27].

К ключевым антиоксидантам можно отнести и селен. В форме селеноцистеина этот микроэлемент входит в активный центр глутатионпероксидаз (GPx) и тиоредоксинредуктаз (TrxR) [28, 29]. GPx катализирует восстановление перекиси водорода и липидных гидропероксидов, защищая тем самым клеточные мембраны [27]. Помимо антиоксидантного действия, селен выполняет противовоспалительную функцию, которая реализуется через регуляцию NF-κB [30, 31].

Универсальным кофактором, участвующим в более чем 600 ферментативных реакций, включая все процессы, связанные с синтезом и использованием АТФ, является микроэлемент магний [5, 32]. Он способствует стабилизации мембран и ионных каналов за счет влияния на проницаемость мембран, транспорт ионов и возбудимость нейронов, что имеет непосредственное отношение к функции роговичных нервов [33–35].

Микроэлемент железо входит в состав гемоглобина и множества ферментов дыхательной цепи, обеспечивая кислородный транспорт и метаболизм [5, 22, 36]. Известна опасность избытка данного микроэлемента. Свободное двухвалентное железо (Fe^{2+}) является мощным катализатором реакций Фентона, приводящих к образованию гидроксильных радикалов и развитию оксидативного стресса на глазной поверхности [37–39].

При СД2 нарушение гомеостаза микроэлементов носит системный характер [14]. Постоянно повышенный уровень глюкозы в крови приводит к осмотическому диурезу. С мочой в избытке выводятся многие микроэлементы, и, в первую очередь, магний и цинк [40].

Диабетическая нейропатия может стать причиной изменения желудочно-кишечной абсорбции и нарушать всасывание нутриентов, включая цинк и магний [13]. В настоящее время СД2 признан состоянием системного хронического воспаления. Повышенные уровни IL-6 стимулируют синтез церулоплазмينا, что приводит к повышению уровня сывороточной меди (гиперкупремии) [9]. Параллельно воспалительный процесс может вызывать перераспределение цинка, создавая состояние функционального дефицита [23]. Роль цинка в передаче сигнала инсулина доказана, и его дефицит может усугублять инсулинорезистентность, замыкая порочный круг. И, наконец, оксидативный стресс истощает запасы антиоксидантных ферментов, создавая повышенную потребность в цинке, селене и меди (табл. 1) [24].

Количественный и качественный состав слезной жидкости при СД2 претерпевает значительные изменения, что послужило возможностью использовать исследование слезной жидкости в качестве диагностического теста при СД2. Эти изменения обусловлены как системными,

Таблица 1. Изменение микроэлементного статуса при сахарном диабете 2 типа (системные и локальные нарушения)

Микроэлемент	Изменения при СД2 (системные)	Изменения в слезной жидкости при СД2 (локальные)	Основные патогенетические последствия на глазной поверхности
Цинк	Снижение уровня (гипоцинкемия) за счет потери с мочой, нарушения всасывания, перераспределения при воспалении [19–24]	Данные ограничены. Предполагается снижение [12].	Снижение активности Cu/Zn-SOD → усиление оксидативного стресса. Нарушение регуляции NF-κB → усиление воспаления. Нарушение функции металлопротеиназ → замедление репарации роговицы [24].
Медь	Повышение уровня (гиперкупремия) из-за стимуляции синтеза церулоплазмينا воспалительными цитокинами (например, IL-6) [25–27]	Данные противоречивы [26]	Избыток → прооксидантный эффект (реакции Фентона) [20]. Изменение соотношения Cu/Zn → маркер дисбаланса и риска поражения глазной поверхности [26]. Нарушение синтеза коллагена [21].
Селен	Может быть снижен из-за повышенного расхода на антиоксидантную защиту при оксидативном стрессе [28–31]	Изучен недостаточно [30]	Дефицит → снижение активности глутатионпероксидазы (GPx) → накопление перекисных соединений и повреждение клеточных мембран [31].
Магний	Снижение уровня (гипомагниемия) вследствие потери с мочой (осмотический диурез) и возможного нарушения всасывания [32–35]	Данные ограничены. Предполагается снижение.	Дефицит → нарушение энергетического обмена (АТФ), стабильности мембран и функции ионных каналов → нарушение нейрональной функции, проводимости в нервах, замедление клеточной пролиферации [33].
Железо	Нарушения обмена могут приводить к накоплению свободного железа в тканях [36–39]. Сидероз не является типичным, но возможен.	Данные ограничены.	Избыток свободного Fe^{2+} → катализ реакций Фентона → генерация гидроксильных радикалов и интенсификация оксидативного стресса [38].

Примечание. СД2 — сахарный диабет 2 типа; Cu/Zn-SOD — Cu/Zn-супероксиддисмутаза; NF-κB — ядерный фактор каппа-В; GPx — глутатионпероксидазы; АТФ — аденозинтрифосфат.

так и локальными факторами (микроангиопатия, воспаление). При СД2 изменяется проницаемость гематоконъюнктивального барьера. Диабетическая микроангиопатия приводит к повышенной проницаемости капилляров конъюнктивы [41].

Большинство исследований указывают на снижение уровня цинка в слезной жидкости у пациентов с СД2, особенно при наличии ССГ [12]. Данные по содержанию меди и уровня селена в слезной жидкости противоречивы и изучены недостаточно [30]. Важно отметить, что дефицит цинка и селена ассоциирован с развитием хронического блефарита, а перспективным направлением терапии ССГ являются комбинированные антиоксидантные нанопрепараты на основе меди и селена.

Следует подчеркнуть, что микроэлементный состав мейбума при СД2 практически не изучен, что представляет собой серьезный пробел в знаниях, поскольку на практике у большинства пациентов с СД выявляют либо изолированную форму ДМЖ, либо задний блефарит в сочетании с ДМЖ. Это можно объяснить измене-

нием морфофункционального состояния мейбомиевых желез, окружающих их тканей, а также нарушением трофики вследствие развития нейропатии. Можно предположить, что микроэлементы могут оказывать влияние на состав секрета мейбомиевых желез [41].

Изменение состава микроэлементов в слезной жидкости на фоне СД2 приводит к синергическому усилению оксидативного стресса на глазной поверхности. Детализированный патогенез этого процесса, следующий: гипергликемия ведет к генерации супероксид-аниона ($O_2^{\cdot-}$) [6]. Этому же способствует дефицит цинка/меди из-за снижения активности Cu/Zn-SOD [12]. Недостаток селена снижает активность глутатионпероксидазы (GPx) и приводит к накоплению перекиси водорода (H_2O_2) [29], а избыток меди/железа катализирует реакции Фентона с последующим образованием гидроксильных радикалов ($OH^{\cdot}$) (табл. 2) [28, 20]. Вышеописанные механизмы лежат в основе повреждения мейбомиевых желез и развития их дисфункции с изменением качественного и количественного состава мейбума и дестабилизации слезной пленки [42].

Таблица 2. Патогенетическая роль дисбаланса микроэлементов в развитии заболеваний глазной поверхности при сахарном диабете 2 типа

Патогенетическое звено	Роль дисбаланса микроэлементов	Клинический результат
Оксидативный стресс	Гипергликемия → генерация $O_2^{\cdot-}$ Дефицит Zn/Cu → снижение активности Cu/Zn-SOD → накопление $O_2^{\cdot-}$. Дефицит Se → снижение активности GPx → накопление H_2O_2 и липидных гидропероксидов. Избыток Cu/Fe → катализ реакций Фентона → образование $OH^{\cdot}$ [19, 25, 36].	Синергетическое усиление оксидативного стресса → повреждение клеточных мембран, липидов, белков, ДНК [6, 23].
Хроническое воспаление	Оксидативный стресс + Дефицит Zn → активация пути NF-κB → синтез провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6).	Воспаление краев век, подавление функции мейбомиевых желез, апоптоз клеток, усиление симптомов ССГ и блефарита.
Нарушение репарации эпителия	Дефицит Zn → дисбаланс MMP/TIMP → нарушение ремоделирования внеклеточного матрикса при заживлении. Дефицит Mg → нарушение синтеза АТФ → дефицит энергии для пролиферации и миграции клеток [23, 33]. Хроническое воспаление и оксидативный стресс (опосредованные дисбалансом микроэлементов) напрямую повреждают эпителий.	Замедление заживления дефектов роговицы, нарушение целостности эпителиального барьера, рецидивирующие эрозии [16].
Нейропатия	Оксидативный стресс и воспаление (усиленные дисбалансом) → прямое повреждение аксонов роговичных нервов. Дефицит Mg → нарушение функции ионных каналов и стабильности мембран нейронов → нарушение проведения нервных импульсов [6, 33–35].	Снижение роговичной чувствительности, нарушение рефлекса моргания и слезообразования, трофическая дисфункция [7].
Дисфункция мейбомиевых желез	Оксидативный стресс и воспаление → прямое повреждение ацинарных клеток и протоков желез, изменение состава липидов мейбума. Нарушение нейротрофической регуляции (нейропатия) → нарушение иннервации и трофики желез. Предполагаемая роль изменения микроэлементного состава мейбума в нарушении его физико-химических свойств [6, 42].	Изменение качества и количества мейбума, дестабилизация слезной пленки, развитие или усугубление ССГ и заднего блефарита [2, 42].

Примечание. СД2 — сахарный диабет 2 типа; ССГ — синдром сухого глаза; Cu/Zn-SOD — Cu/Zn-супероксиддисмутаза; NF-κB — ядерный фактор каппа-В; GPx — глутатионпероксидазы; АТФ — аденозинтрифосфат; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; IL-1β — интерлейкин 1β; IL-6 — интерлейкин 6; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; MMP/TIMP — матриксные металлопротеиназы /тканевые ингибиторы металлопротеиназ.

Наличие оксидативного стресса активирует сигнальный путь NF-κB, который усиливается на фоне дефицита цинка. В свою очередь активированный NF-κB запускает синтез провоспалительных цитокинов: факторе некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкинов 1β и 6 (IL-1β и IL-6) [43]. Эти цитокины потенцируют воспаление краев век, подавляют функцию мейбомиевых желез, вызывают апоптоз клеток. Клиническим результатом является развитие хронического блефарита, ДМЖ и усиление симптомов ССГ [44].

Изменение микроэлементного состава оказывает существенное влияние на поддержание целостности эпителия глазной поверхности и сохранности его репаративных функций. Дефицит цинка нарушает баланс системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, что ведет к нарушению регенерации роговицы. Дефицит магния лишает клетки энергии, необходимой для пролиферации и миграции в ходе реэпителизации. В совокупности это замедляет процесс восстановления эпителиального пласта.

Оксидативный стресс и воспаление, усиленные дисбалансом микроэлементов, непосредственно повреждают аксоны роговичных нервов. Дефицит магния нарушает функцию ионных каналов, влияя на проведение нервных импульсов. Вследствие развития нейропатии происходит снижение роговичной чувствительности, нарушение рефлекса моргания и процесса слезообразования, развитие трофической дисфункции [6, 10, 32].

С точки зрения диагностической ценности определение соотношения Cu/Zn в сыворотке крови может быть простым интегральным показателем риска тяжелого поражения глазной поверхности. Анализ микроэлементов в слезной жидкости — это неинвазивный метод прямой оценки локального дисбаланса. Особый интерес представляет микроэлементный анализ мейбума — новое направление для понимания патогенеза развития ДМЖ

при СД2 и разработке индивидуализированного подхода к лечению поражения глазной поверхности с учетом микроэлементного статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисбаланс микроэлементов является важным звеном в патогенезе заболеваний глазной поверхности при СД2. Нарушение гомеостаза цинка, меди, селена и магния способствует развитию и поддержанию оксидативного стресса, хронического воспаления и структурных изменений глазной поверхности, что в конечном итоге приводит к ДМЖ, ССГ и блефариту. Особое значение имеет исследование микроэлементного состава не только системных биологических жидкостей, но и локальных сред — слезной жидкости и, что особенно перспективно, секрета мейбомиевых желез. Это направление может привести к разработке новых диагностических критериев и терапевтических стратегий, включая инновационные нано-терапевтические подходы, для профилактики и лечения поражений глазной поверхности у пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Сафонова Т.Н. — концепция и дизайн обзорной статьи, внесение в рукопись важных правок, редактирование; Зайцева Г.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста. Оба автора одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Shamsheer RP, Arunachalam C. A Clinical Study of Meibomian Gland Dysfunction in Patients with Diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(4):462–466. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-9233.167827>
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15:438–510. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
- Goydin AP, Shutova SV, Fabrikantov OL. Evaluation of the diagnostic capabilities of nailfold capillaroscopy in diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(1):16–26. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma202313901116>
- Batellier L, Chaumeil C, Moens C. Passage of proteins through the hemato-lacrimal barrier. *Ophthalmologie*. 1988;2(2):111–3.
- Safonova TN, Zaitseva GV, Kintyukhina NP, Timoshenkova EL. Features of eyelid microcirculation in chronic mixed blepharitis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):473–479. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13097>
- Zhou Q, Yang L, Wang Q, et al. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1079541. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079541>
- Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging*. 2018;14:53–63. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S190713>
- Morya AK, Ramesh PV, Kaur K, et al. Diabetes more than retinopathy, it's effect on the anterior segment of eye. *World J Clin Cases*. 2023;11(16):3736–3749. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i16.3736>
- Oshitari T. Advanced Glycation End-Products and Diabetic Neuropathy of the Retina. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2927. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032927>
- Mussi N, Haque W, Robertson DM. The Association Between Risk Factors for Metabolic Syndrome and Meibomian Gland Disease in a Dry Eye Cohort. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:3821–3832. doi: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S322461>
- Aloysius Dhivya M, Sulochana KN, Bharathi Devi SR. High glucose induced inflammation is inhibited by copper chelation via rescuing mitochondrial fusion protein 2 in retinal pigment epithelial cells. *Cell Signal*. 2022;92:110244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110244>
- Cancarini A, Fostinelli J, Napoli L, et al. Trace elements and diabetes: Assessment of levels in tears and serum. *Exp Eye Res*. 2017;154:47–52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.10.020>
- Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, et al. The essential metals for humans: a brief overview. *J Inorg Biochem*. 2019;195:120–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013>
- Ruan S, Guo X, Ren Y, et al. Nanomedicines based on trace elements for intervention of diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115684>
- Sanjeevi N, Freeland-Graves J, Beretvas SN, Sachdev PK. Trace element status in type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2018;12(5):OE01–OE08. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/35026.11541>

16. Ugarte M, Osborne NN. Recent advances in the understanding of the role of zinc in ocular tissues. *Metalomics*. 2014;6(2):189–200. doi: <https://doi.org/10.1039/c3mt00291h>
17. Сафонова Т.Н., Патеюк Л.С. Особенности водно-электролитного компонента слезной жидкости // *Вестник офтальмологии*. — 2023. — Т. 139. — №1. — С. 106–113. [Safonova TN, Pateyuk LS. Features of water-electrolyte component of the tear fluid. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(1):106–113. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139011106>
18. Ugarte M, Osborne NN. Zinc in the retina. *Prog Neurobiol*. 2001;64(3):219–49. doi: [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00057-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00057-5)
19. Burke N, Butler JS, Flitcroft I, Loughman J. The relationship between serum zinc levels and myopia. *Clin Exp Optom*. 2021;104(1):28–34. doi: <https://doi.org/10.1111/cxo.13069>
20. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J, et al. Zinc and Autophagy in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4994. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21144994>
21. Chu A, Foster M, Hancock D, et al. Interrelationships among mediators of cellular zinc homeostasis in healthy and type 2 diabetes mellitus populations. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600838>
22. Skalnaya MG, Skalny AV, Tinkov AA. Serum copper, zinc, and iron levels, and markers of carbohydrate metabolism in postmenopausal women with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;43:46–51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.11.005>
23. Nicolson TJ, Bellomo EA, Wijesekara N, et al. Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants. *Diabetes*. 2009;58(9):2070–83. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-055141>
24. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *J McClain Am J Med*. 1983;75(2):273–7. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91205-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91205-6)
25. Chen L, Xie Y, Yu C, et al. Enhanced fenton-like catalytic activity and stability of g-c3n4 nanosheet-wrapped copper phosphide with strong anti-interference ability: Kinetics and mechanistic study. *J Colloid Interface Sci*. 2021;595:129–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.03.122>
26. Klevay LM. Ocular lesions from copper deficiency. *Indian J Med Res*. 2017;146(3):430–431. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_246_17
27. Ou L, Wu Z, Hu X, et al. A tissue-adhesive F127 hydrogel delivers antioxidative copper-selenide nanoparticles for the treatment of dry eye disease. *Acta Biomater*. 2024;175:353–368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.12.021>
28. Jünemann AGM, Michalke B, Lucio M, et al. Aqueous humor selenium level and open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;50:67–72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.06.010>
29. Al-Bassam L, Shearman GC, Brocchini S, et al. Potential of Selenium-Based Therapies for Ocular Oxidative Stress. *Pharmaceutics*. 2024;16(5):631. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050631>
30. Flohé L. Selenium, selenoproteins and vision. *Dev Ophthalmol*. 2005;38:89–102. doi: <https://doi.org/10.1159/000082770>
31. Wang C, Ran R, Jin X, Zhu X. Plasma and vitreous selenium concentrations in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(39):e30877. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030877>
32. Ugurlu A, Yilmaz H. Influences of Hypomagnesemia on Optic Nerve and Retinal Vascular Structure Determined Using Optical Coherence Tomography (OCT) Angiography. *Curr Eye Res*. 2021;46(4):579–584. doi: <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1857779>
33. Gong H, Takami Y, Kitaoka T, Amemiya T. Corneal changes in magnesium-deficient rats. *Cornea*. 2003;22(5):448–56. doi: <https://doi.org/10.1097/00003226-200307000-00011>
34. Gong H, Amemiya T, Takaya K. Retinal changes in magnesium-deficient rats. *Exp Eye Res*. 2001;72(1):23–32. doi: <https://doi.org/10.1006/exer.2000.0928>
35. Cekic O, Bardak Y. Lenticular calcium, magnesium, and iron levels in diabetic rats and verapamil effect. *Ophthalmic Res*. 1998;30(2):107–12. doi: <https://doi.org/10.1159/000055462>
36. Goralska M, Ferrell J, Harned J, et al. Iron metabolism in the eye: a review. *Exp Eye Res*. 2009;88(2):204–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2008.10.026>
37. Sobieska K, Buczyńska A, Krętownski AJ, Popławska-Kita A. Iron homeostasis and insulin sensitivity: unraveling the complex interactions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(5):925–939. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09908-7>
38. Chen YJ, Chen JT, Tai MC, et al. Serum Iron and Risk of Diabetic Retinopathy. *Nutrients*. 2020;12(8):2297. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082297>
39. Seyyar SA, Tokuç EO, Soysal GG. Effect of diabetic macular oedema on serum iron status indicators. *Clin Exp Optom*. 2024;107(3):313–317. doi: <https://doi.org/10.1080/08164622.2023.2218997>
40. Liu B, Feng W, Wang J, et al. Association of urinary metals levels with type 2 diabetes risk in coke oven workers. *Environ Pollut*. 2016;210:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.11.046>
41. Kuo YK, Shao SC, Lin ET, et al. Tear function in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1036002. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1036002>
42. Nagar S, Ajouz L, Nichols KK, et al. Relationship Between Human Meibum Lipid Composition and the Severity of Meibomian Gland Dysfunction: A Spectroscopic Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(10):22. doi: <https://doi.org/10.1167/jovs.64.10.22>
43. Ho E, Quan N, Tsai YH, et al. Dietary zinc supplementation inhibits NFkappaB activation and protects against chemically induced diabetes in CD1 mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001;226(2):103–11. doi: <https://doi.org/10.1177/153537020122600207>
44. Ghasemi H, Gharebaghi R, Heidary F. Diabetes as a possible predisposer for blepharitis. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(4):485. doi: <https://doi.org/10.3129/i08-074>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зайцева Галина Валерьевна**, к.м.н. [Galina V. Zaytseva, MD, PhD]; адрес: Россия, 119021, г. Москва, ул. Россолимо 11 А, Б [address: 11 A, B Rossolimo street, 119021 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>; WoS Researcher ID: AAO-6881-2021; Scopus Author ID: 57202792897; eLibrary SPIN: 992-854; e-mail: g.zaytseva@niigb.ru

Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н. [Tatiana N. Safonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>; WoS Researcher ID: HIA-059502022; Scopus Author ID: 7005163774; eLibrary SPIN: 5605-8484; e-mail: safotat@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В. Роль микроэлементов в патогенезе заболеваний глазной поверхности при сахарном диабете 2 типа: современные представления и клинические перспективы // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 277–282. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13249>

TO CITE THIS ARTICLE:

Safonova TN, Zaitseva GV. The role of trace elements in the pathogenesis of ocular surface diseases in type 2 diabetes mellitus: current concepts and clinical perspectives. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):277–282. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13249>