

УДК 617.735–002–02:616.379–008.64:617.731–007.23–085(048.8)

НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Э. В. Мальцев, проф., **А. В. Зборовская**, канд. мед. наук, **А. Э. Дорохова**, врач.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса, Украина

В настоящее время происходит пересмотр устоявшейся системы взглядов на патогенез диабетической ретинопатии (ДР) как исключительно микрососудистую патологию [25]. Несколько десятилетий именно эта концепция безраздельно господствовала и в сфере теоретических представлений, и в сфере практических действий офтальмолога [обзоры 10, 11, 17, 23, 25, 36, 44, 61, 65]. Однако в последние годы появился ряд исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что те или иные повреждения нейрональных структур сетчатки при сахарном диабете (СД) имеют место еще до развития сосудистых аномалий в ней и, таким образом, не являются их следствием. Здесь представляется уместным упомянуть, справедливости ради, что еще в 1961 году Wolter J. R. [64] предположил, что постепенная гибель нейронов может быть первичной патологией при ДР, приводящей затем и к сосудистым изменениям. И совершенно необходимо далее привести названия двух наиболее ранних публикаций на эту тему, а именно: Lieth E. et al., 2000 [47] опубликовали работу «Нейродегенерация сетчатки: ранняя патология при диабете», а спустя три года Varber A. J. [27] озаглавил свою статью еще более категорично — «Новый взгляд на диабетическую ретинопатию как нейродегенеративное заболевание глаза». В последней указано, что в сетчатке при диабете имеют место признаки хронического нейродегенеративного заболевания, а именно: апоптозы и постепенная утрата нейронов, изменение экспрессии кислого фибриллярного глиального белка в астроцитах и клетках Мюллера, активация микроглии. И к настоящему времени появился ряд публикаций, подтверждающих эту точку зрения, хотя представление о ДР как сосудистом осложнении СД по-прежнему продолжает доминировать в представлениях офтальмологов [16, 32, 48].

Касательно метаболических нарушений, которые могут быть ответственны за дегенерацию нервных клеток, то в вышеуказанной работе [47], в частности, высказано мнение, что ранние нейрональные изменения в сетчатке при ДР могут являться следствием нарушения обратного превращения клетками Мюллера глутамата в нейротрансмиттер глутамин. Глутамат же является ней-

ротоксином и его накопление в ткани может быть вероятным механизмом раннего повреждения нейронов. Дело в том, что накопление глутамата после освобождения его из синапсов без превращения в глутамин глией (в частности, клетками Мюллера) является фактором, токсичным для нейронов (так называемая excitotoxicity). А как было установлено несколько ранее [46], при стрептозотоциновом диабете крыс дисфункция глиальных клеток приводит к снижению превращения в сетчатке глутамата в глутамин на 65 % по сравнению с контролем еще задолго до развития в ней сосудистой патологии. К тому же было отмечено, что у крыс уже через 4 недели от начала стрептозотоцинового диабета количество астроцитов сетчатки уменьшается [35].

Как показали [56], при стрептозотоциновом диабете крыс активность транспортера глутамата в клетках Мюллера вследствие их окислительного повреждения уменьшается на две трети, что повышает его уровень в сетчатке. А для ее нейронов токсичны уже 5 мкМ глутамата. Если принять во внимание, что уровень глутамата в плазме составляет 100–300 мкМ, то роль клеток Мюллера в его обезвреживании путем превращения в глутамин очевидна.

Еще одним влиятельным механизмом, ведущим к дегенерации нейронов внутреннего слоя сетчатки и самих фоторецепторов, как, впрочем, и эндотелия, по мнению [25], является нарушение функционирования рецепторов инсулина (IRS-2 — insuline receptor substrate). Это связано с тем обстоятельством, что выживаемость нейронов и клеток сосудов зависит от активности таких рецепторов, а оба типа этих клеток подвергаются апоптозированию при диабете человека и лабораторных животных. Происходит это по причине нарушения инсулин-зависимой анаболической активности клеток, в том числе и синтеза белков в них. Однако, кроме того, сам инсулин является трофическим фактором, необходимым, например, для выживания ганглиозных клеток при их культивировании [50].

Что же касается развития дегенеративных изменений нейронов сетчатки из-за дисфункции

© Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова, 2012

IRS-2, то как показано на мышцах линии IRS-2⁻¹ [66], в период их онтогенеза выключение гена IRS-2 приводит к апоптозу 50 % фоторецепторов уже в двухнедельном возрасте и полной их утрате к 16 месяцам жизни. В качестве еще одного фактора нейродегенерации сетчатки Silva K. et al., 2009 [59] рассматривают митохондриальный окислительный стресс, а [39] ранний апоптоз нейронов сетчатки крыс при диабете увязывают с высоким уровнем у них полиольного пути метаболизма углеводов.

Как справедливо указывают Oshitari T. et al., 2008 [54], механизмы нейрональной клеточной смерти в сетчатке при диабете остаются неясными, хотя и очевидно, что без этих сведений невозможно разрабатывать нейропротективную терапию ни для предотвращения от начальных проявлений этого осложнения диабета, ни от его прогрессирования.* Авторы обсуждаемой работы исследовали по пять пар сетчаток глаз больных непролиферативной диабетической ретинопатией, сопоставляя результаты с сетчатками здоровых людей того же возраста. Оказалось, что дегенерация ганглиозных нейронов сетчатки при этом заболевании связана с возрастанием в ней уровня экспрессии активных форм каспаз-9 и 3. При этом они полагают, что молекулярные механизмы смерти васкулярных и нейрональных клеток сетчатки сходны. Интересно, что, по мнению [62], важную роль в предотвращении от повреждений и последующей гибели ганглиозных клеток сетчатки мыши играют металлотронеины (особенно типа 2). Эти белки, имеющие низкий молекулярный вес (6000–7000) и связанные с металлами, содержат много цистеина и выполняют в клетках роль ловушек свободных радикалов при окислительном стрессе. Всего в этом классе белков различают четыре типа.

Установлена и способность тиоредоксинов (белки, содержащие в активном центре триптофан, цистеин, глутамин, пролин, цистеин) как первого типа (цитозольный), так и второго типа (митохондриальный) защищать от окислительного стресса ганглиозные нейроны сетчатки [52]. Аналогичной способностью предотвращать не только нейроны, но и глию сетчатки от функциональных и структурных нарушений при стрептозотоциновом диабете крыс обладает и цитокин эритропоэтин, вырабатываемый в почках в ответ на гипоксию [33]. Кстати, эти авторы также разделяют точку зрения о том, что изменения со стороны нейронов сетчатки происходят гораздо раньше, чем в сосудистом ее русле, опираясь при этом на данные электроретинографии, электронной микроскопии и иммуногистохимии.

* К сказанному уместно от себя добавить, что, естественно, для подобных исследований необходимы и такие модели диабетической ретинопатии, при которых повреждения нейросетчатки выражены максимально и по возможности появляются быстро. Разработка подобной модели нами [12] была успешно предпринята.

Что же касается морфологических доказательств дегенеративных процессов в нейрональных и глиальных структурах сетчатки при СД, предшествующих сосудистым, то такие публикации назвать уже нетрудно. При этом первая из них, хотя методологически весьма и небезупречна, поскольку выполнена всего на трех крысах (получивших стрептозотоцин в дозе 60 мг/кг) и начисто лишена каких-либо морфометрических оценок, принадлежит Armstrong D, Al-Awaldi F., 1991 [26]. Они сообщили, что спустя 22 дня от начала эксперимента в сетчатках было зарегистрировано очаговое повреждение фоторецепторного слоя, уменьшение количества клеток в наружном и внутреннем ядерных слоях. И, более того (правда непонятно на каком основании), они предполагают, что изменения наружного ядерного слоя можно наблюдать через 7–10 дней от начала эксперимента. Здесь следует заметить, что задолго до этой публикации Sorsby A., Harding R., 1962 [60] наблюдали нейродегенеративные явления в сетчатке у кроликов, получавших дитизон, однако, допустив несколько серьезных, по нашему мнению, ошибок в постановке экспериментов, не связали эти изменения с сахарным диабетом. Среди этих ошибок — основные: слишком юный возраст животных, краткий срок наблюдения, недостаточное количество введенного препарата (не была учтена его истинная доза, то есть та, которая могла попасть в клетки организма) и, наконец, отсутствовала фильтрация суспензии дитизона перед его внутривенным введением, что чревато эмболизацией мелких кровеносных сосудов.

Гораздо большего доверия заслуживают результаты [30], полученные на стрептозотоциновой модели диабета крыс. В сетчатках таких животных наблюдались дегенерация нейронов и глии при десятикратном возрастании числа апоптозов, уменьшение толщины сетчатки из-за ее атрофии на 13 %, утрата 10 % ганглиозных клеток. Признаки апоптоза в виде пикнозов и фрагментации ядер нейронов и глии определялись на тотальных препаратах сетчаток по TUNEL-методу уже через 1 месяц появления диабета у этих животных, т.е. тогда, когда еще нет сосудистой окклюзии, а следовательно, — и условий для ишемического некроза. И более того — в сетчатках двух больных СД также наблюдалось увеличение в 1,5–2 раза количества апоптозированных клеток по сравнению с сетчатками здоровых людей. Это позволило авторам трактовать апоптозы нервных клеток сетчатки в качестве раннего признака диабета как такового. И уже здесь было сделано предположение, что ослабление защиты нейронов сетчатки апоптозирующимися глиальными клетками ведет к внеклеточному накоплению глутамата и его вторичному токсическому действию на нейроны с их последующим апоптозом.

Позднее Kern T. S., Barber A. J., 2008 [42] вновь подчеркнули, что апоптозирование ганглиозных клеток при этом заболевании ведет и к истончению слоя нервных волокон. Другие авторы [24] также увязывали 16-процентное истончение внутреннего сетчатого слоя сетчатки крыс-диабетиков с апоптозом нейронов, но уже внутреннего ядерного слоя, а [29] у диабетических мышей определили даже 27-процентное истончение внутреннего сетчатого слоя и потерю 23,4 % ганглиозных клеток.

Согласно данным [40, 49], структурные изменения сетчатки при ДР носят фокальный, а не тотальный характер. К такому заключению авторы первой работы пришли, изучая сетчатку человека и наблюдая в ней истонченные участки. Вторая же группа исследовала сетчатку мышей со стрептозотоциновым диабетом. Во-первых, оказалось, что в ганглиозном слое сетчатки уже через 10–12 недель диабета имеются участки, где эти клетки, апоптозировавшись, в отличие от нормы—отсутствуют, так что их общее количество снижено на 20–25 %. Во-вторых, сетчатка истончена на 30 мкм, а каждый из ее ядерных слоев стал тоньше на 8 мкм. Близкие к этим результаты получили [55], наблюдая у таких же крыс через 4 недели диабета некрозы ганглиозных клеток, а через 24 недели — и истончение наружного ядерного слоя вследствие апоптозирования его клеток.

Учитывая изложенное, трудно не согласиться с мнением Silva K. C. et al., 2009 [59], Villarroel M. et al., 2010 [63], что изучение механизмов, ведущих к нейродегенерации, предшествующей любым микроциркуляторным нарушениям, является важнейшим при определении новых целей для терапии ранних стадий ДР. И некоторые попытки в этом направлении уже предприняты, впрочем без учета того важного обстоятельства, что нейрональные и сосудистые нарушения при ДР могут быть основаны на совершенно разных молекулярных механизмах своего развития, что было сформулировано в самое последнее время [28]. Так, [59] обнаружили, что применение блокатора рецепторов ангиотензина II типа 1 лозартана оказывает нейропротективное действие при лечении ДР у крыс, у которых стрептозотоциновый СД сочетается с гипертензией. По мнению авторов этой работы, такой результат указывает на ключевую роль таких рецепторов в нейропротекции. При этом улучшается окислительный баланс благодаря уменьшению образования супероксида в митохондриях сетчатки, а также снижается и количество апоптозов нейронов и глии, особенно в наружном ядерном слое. А дело в том, что его клетки особенно чувствительны к окислительному повреждению из-за высокого содержания в их мембранах полиненасыщенных жирных кислот. По сути, данные, близкие к этим, получили и Carrasco E. et al., 2008 [37]. В сетчатке больных ДР они также наблюдали усиление апоптоза клеток и

активацию глии вследствие окислительного стресса, но на фоне отсутствия у них каких-либо ее васкулярных изменений.

В качестве препарата, предохраняющего ганглиозные клетки сетчатки при их культивировании от апоптоза под воздействием супероксида, был апробирован трис (2-карбоксиил) фосфин — восстановитель активной сульфгидрильной группы цистеина в активных центрах белков. Эффект оказался положительным [58]. А по мнению [2, 3], прямым нейропротекторным действием, реализующимся на уровне мембраны этих клеток, обладают также препараты из группы блокаторов кальциевых каналов (норваск, амлодипин, бетоптик С). Другие исследователи [6] сообщают о мягком стимулирующем действии на нейроны и фоторецепторы сетчатки биогенного пептида ретиналамина, что, вероятно, и способствует стабилизации ряда офтальмологических показателей у пациентов с ДР [1]. Большие надежды возлагаются на фактор пигментного эпителия (Pigment Epithelium-Derived Factor-PEDF), который является мощным эндогенным ингибитором ангиогенеза [34, 45, 53, 63] и одновременно обладает нейротрофическим и нейропротективным действием, ингибируя естественный и вызванный апоптоз [обзор 19]. В частности, на органотипических культурах сетчатки он проявил именно такое влияние [18].

Определенные ожидания возлагают на новый биологически активный липид 10,17-докозатриен (нейропротектин D-1) как на возможный препарат-нейропротектор. Он является производным докозагексаеновой полиненасыщенной жирной кислоты, имеющей шесть двойных связей. Во всяком случае, он способен предохранять клетки пигментного эпителия сетчатки от апоптозирования, вызываемого окислительным стрессом [31, 51]. Еще одним средством, испытанным в качестве нейропротектора, т.е. средства, способного поддерживать жизнеспособность нервной клетки, является экстракт гинкго билоба. Оказалось, что количество ганглиозных нейронов, сохранившихся в сетчатке после травмирования зрительного нерва у животных, получавших препарат, было достоверно выше, чем у контрольных [41]. Разумеется, это вовсе не означает, что эффект окажется таким же и при диабетической ретинопатии, как и случилось, например, с препаратом-нейропротектором мемантином. Последний задерживал деградацию нервной ткани при болезни Альцгеймера, однако не оказал нейропротективного эффекта при глаукоме [8]. Потенциально перспективным в качестве нейропротектора при ДР может оказаться и производное янтарной кислоты — фенсукцинал (бета-фенилэтиламин 2-оксисукциналаевой кислоты), обладающий выраженным антиоксидантным эффектом и тормозящий развитие экспериментальной инсулинорезистентности

разного генеза [4, 5]. Препарат эффективен при пероральной дозировке 25 мг/кг.

Разумеется, скромное количество названных препаратов несопоставимо с длинным перечнем средств, которые предложены для воздействия на сосудистые структуры при ДРП. Не перечисляя все, мы лишь назовем далее отдельные их представители, группы препаратов либо методы, указав источники, преимущественно обзорные, в которых содержится подробная информация на эту тему. Это: фенофибрат, добезилат кальция, альфа-липовая кислота, аспирин, непафенак, аналог соматостатина октеотрид, интерферон альфа-2а, ингибиторы VEGF и протеин-киназы-С, ингибиторы циклооксигеназы-2 и ренин-ангиотензиновой системы, антиоксиданты, кортикостероиды, ингибиторы конечных продуктов гликозилирования, модификаторы внеклеточного матрикса и альдозоредуктазы, гипербарическая оксигенация, энзиматический витреолиз, адаптогены растительного происхождения и пептидные биорегуляторы [7, 9, 15, 20, 21, 22, 38, 45, 57]. Однако в настоящее время не существует лекарственных средств, эффективность которых в отношении ДР была бы подтверждена с точки зрения доказательной медицины [20].

Завершая, представляется целесообразным подчеркнуть, что изменения со стороны сетчатой оболочки однотипны при сахарном диабете первого и второго типов [42], что упрощает разработку лечебных мероприятий. Затем же возможно и подвести конспективный итог всему выше сказанному словами Kohzaki K. et al., 2008 [43], представившими современный взгляд на развитие диабетической ретинопатии нижеследующим образом. При сахарном диабете повреждаются сначала нейроны и глиа, а затем уже сосудистая ткань сетчатки. О нейрональных повреждениях свидетельствуют апоптозы ганглиозных, амакриновых, фоторецепторных клеток у животных с диабетом. Эта утрата нейронов ведет к истончению сетчатки, что подтверждается гистопатологически, а также оптической когерентной томографией и сканирующей лазерной поляриметрией у животных и человека. Повреждение нейронов сетчатки у пациентов-диабетиков клинически рано манифестируется снижением остроты зрения, цветового зрения, контрастной чувствительности, световой чувствительности и лабильности зрительного анализатора. Последующие сосудистые нарушения широко известны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахритдинова Ф. А. Биохимические параметры оценки эффективности нейропротекторного лечения диабетической ретинопатии / Ф. А. Бахритдинова // Офтальмология. — 2010. — Т. 7, № 3. — С. 46–49.
2. Веселовская Н. Н. Современные аспекты нейропротекции в лечении хронической сосудистой патологии зрительного анализатора / Н. Н. Веселовская, З. Ф. Веселовская // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук, праць. — Київ—Луганськ — 2011. — Вип. 4 (106). — С. 80–86.
3. Веселовська З. Ф. Стан макулярної зони сітківки у хворих на цукровий діабет та гіпертонічну хворобу під впливом фармакологічних препаратів з групи блокаторів кальцієвих каналів / З. Ф. Веселовська, Н. М. Веселовська, І. Б. Жеребко, Р. А. Капелька // Матер. наук — практичн. конф. офтальмол. з міжнародн. участю «Філатовські читання», присв. 75-річчю заснування Інституту ім. В. П. Філатова. 26–27 травня 2011р. Одеса, Україна. — Одеса. — 2011. — С. 322–323.
4. Горбенко Н. І. Вплив оригінального похідного бурштинової кислоти — фенсукцинала на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності у щурів. / Н. І. Горбенко, В. В. Полторака, О. В. Іванова [та ін.] // Фармакологія 2006 — крок у майбутнє. Тези доповідей III Національного з'їзду фармакологів України. 17–20 жовтня 2006 р. — Одеса. — 2006. — С. 44.
5. Горбенко Н. І. Вплив фенсукцинала на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності у щурів. / Н. І. Горбенко, В. В. Полторака, О. В. Іванова, П. О. Нікішін // Матер. наук—практ. конф. «Сучасні напрямки розвитку ендокринології*», (Треті Данилевські читання), 26–27 лютого 2004 року. — Харків. — 2004. — С. 45–47.
6. Егоров Е. А. Возможности применения ретиналамина в терапии дистрофических заболеваний глаза (обзор клинических исследований). / Е. А. Егоров, Ж. Г. Оганезова, Т. Е. Егорова // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 363. — С. 65–66.
7. Кучук О. П. Вплив препарату альфа-ліпоєвої кислоти на функціональний стан сітківки при лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії. / О. П. Кучук // Матер. наук — практичн. конф. офтальмол. з міжнародн. участю «Філатовські читання», 28–29 травня 2009 р. — Одеса. — 2009. — С. 17–118.
8. Ларкин Говард. Нейропротекция при глаукоме: несмотря на трудности поиск продолжается. / Говард Ларкин // Новое в офтальмологии. — 2010. — № 2. — С. 51–53.
9. Липатов Д. В. Новые данные по консервативному лечению и профилактике диабетической ретинопатии при диабете 2 типа. Обзор литературы. / Д. В. Липатов // Офтальмология. — 2009 — Т. 6, № 3 — С. 50–54.
10. Логай И. М. Современные представления о патогенезе диабетических ретинопатий. / И. М. Логай, А. М. Петруня // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук, праць. — 2003. — Вип. 4 (50). — С. 174–182.
11. Мальцев Э. В. Диабетическая ретинопатия: механизмы развития / Э. В. Мальцев, С. С. Родин, Махмуд М. Р. Гхоним // Офтальмол. журн. — 2003. — № 2. — С. 82–88.
12. Мальцев Э. В. Состояние сетчатой и сосудистой оболочки глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 1. Структурные изменения. / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмол. журн. — 2011. — № 6. — С. 20–27.
13. Недзвецкая О. В. Основные фармакотерапевтические тенденции в современном комплексном лечении

- и профилактике диабетической ретинопатии. / О. В. Недзвецкая // Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук, праць. — Київ—Луганськ. — 2011. — Вип. 4 (106). — С 49–57.
14. **Нероев В. В.** Опыт применения ретиналамина в лечении диабетической ретинопатии. / В. В. Нероев, М. В. Рябина // Офтальмол. журнал. — 2011. — № 1. — С. 33–35.
 15. **Петруня О. М.** Эффективность адаптогенов растительного происхождения в лечении ранних стадий диабетических ангио-и ретинопатий. / О. М. Петруня, Ф. Т. Соляник // Офтальмол. журн. — 1999. — № 5. — С.277–283.
 16. **Репкина М. Ю.** О патогенезе диабетической ретинопатии. / М. Ю. Репкина // Российск. педиатрич. офтальмол. — 2010. — № 2. — С. 42–46.
 17. **Салдан Й. Р.** Патогенез диабетичної ретинопатії: сучасний погляд / И. Р. Салдан, О. С. Асачева // Офтальмол. журн. — 2005. — № 4. — С.47–52.
 18. **Тахчиди Х. П.** Сравнительная характеристика влияния фактора пигментного эпителия (PEDF) и Авастина на органоטיפические культуры сетчатки. / Х. П. Тахчиди, Н. А. Гаврилова, Н. И. Ланевская [та ін.] // Офтальмохирургия. — 2009. — № 4. — С. 45–49.
 19. **Тищенко О. Е.** Патологическая неоваскуляризация сетчатки: современные методы лечения, перспективы. / О. Е. Тищенко // Офтальмохирургия. — 2010. — № 4. — С. 34–38.
 20. **Трахтенберг Ю. А.** Антиоксидантная терапия не-пролиферативной диабетической ретинопатии. / Ю. А. Трахтенберг, А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, И. В. Воробьева // Новости медицины фармации. — 2011. — № 363. — С.75–77.
 21. **Трахтенберг Ю. А.** Диабетическая ретинопатия. Современные направления лекарственной терапии. / Ю. А. Трахтенберг, А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Л. К. Мометова // Офтальмология — 2006. — Т. 3, № 3. — С.5–9.
 22. **Хавинсон В. Х.** Влияние пептидных биорегуляторов на течение диабетической ретинопатии у пациентов на фоне туберкулеза легких. / В. Х. Хавинсон, С. В. Трофимова // Офтальмол. журн. — 1999. — № 5. — С.283–288.
 23. **Цисельский Ю. В.** Биохимия глазных осложнений сахарного диабета / Ю. В. Цисельский, А. П. Левицкий // Офтальмол. журн. — 2004. № 3. — С. 11–16.
 24. **Aizu Y.** Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocine-diabetic rats. / Y. Aizu, K. Oyanagi, J. Hu, H. Nakagava // Neuropathology — 2002. — Vol. 22. — P. 161–170.
 25. **Antonetti D. A.** Diabetic retinopathy. Seeing beyond glucose — induced micro vascular disease. / D. A. Antonetti, A. J. Barber, S. K. Bronson, W. M. Freeman [et al] // Diabetes. — 2006. — V. 55. — P.2401–2411.
 26. **Armstrong D.** Lipid peroxidation and retinopathy in streptozotocin — induced diabetes. / D. Armstrong, F. Al-Awalidi // Free Rad. Biol. Med. — 1991. — V.11. — P.433–436.
 27. **Barber A. J.** A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. / A. J. Barber // Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol.27. — P.283–290.
 28. **Barber A. J.,** За развитие диабетической ретинопатии могут отвечать два механизма. / A. J. Barber // Новое в офтальмологии. — 2011. — № 1. — С. 50–52.
 29. **Barber A. J.** The Ins 2 Akita mouse as a model of early retinal complications in diabetes. / A. J. Barber, D. A. Antonetti, T. S. Kern [et al.] // Invest Ophthalmol. Vis. Sci — 2005. — Vol. 46. — P. 2210–2218.
 30. **Barber A. J.** Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. / A. J. Barber, E. Lieth, S. A. Khin, D. Antonetti [et al.] // J. Clin. Invest — 1998. — Vol. 102, № 4 — P. 783–791.
 31. **Bazan H. E.** Cellular and molecular events in corneal wound healing: significance of lipid signaling / H. E. Bazan // Exp. Eye Res. — 2005. — Vol. 80, № 4. — P.453–463.
 32. **Bhatwadekar A.** A new advanced glycation inhibitor, LR-90, prevents experimental diabetic retinopathy in rats. / A. Bhatwadekar, J. V. Glenn, J. L. Figarola [et al.] // Br. J. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 92, N4. — P. 545–547.
 33. **Bijun Zhu.** Erythropoietin protects retinal neurons and glial cells in early-stage streptozotocin-induced diabetic rats. / Zhu Bijun, Wang Weijun, Gu Qing, Xu Xun // Exp. Eye Res. — 2008. — Vol 86, N2. — P. 375–382.
 34. **Boehm B. O.** Low content of the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aquae humor predicts progression of diabetic retinopathy. / B. O.Boehm, G. E. Lang, O. Volpert [et al.] // Diabetologia — 2003. — Vol. 46. — P. 394–400.
 35. **Bringmann A., Reichenbach A.** Role of Muller cells in retinal degenerations. / A. Bringmann, A. Reichenbach // Frontiers in Bioscience — 2001. — V. 6, October 1. — P.77–92.
 36. **Brownelee M.** The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism / M. Brownelee // Diabetes. — 2005. — Vol. 54, № 6. — P. 1615– 1625.
 37. **Carrasko E.** Lowered cortistatin expression is an early event in the human diabetic retina and is associated with apoptosis and glial activation. / E. Carrasko, C. Hernandez, I. de Torres, J. Farres [et al.] // Mol. Vis. — 2008. — Vol. 14. — P.1496–1502.
 38. **Do Carmo A.** Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. / A. Do Carmo, P. Ramos, A. Reis, R. Proenca [et al.] // Exp. Eye Res. — 1998. — Vol. 67. — P. 569–575.
 39. **Feit-Leichman R. A.** Vascular damage in a mouse model of diabetic retinopathy: Relation to neuronal and glial changes. / R. A. Feit-Leichman, M. Takeda [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46, № 11. — P. 4281–4287.
 40. **Gardner T. W.** The retinal depression sign in diabetic retinopathy. / T. W. Gardner, M. L. Miller, Cunningham, G. W. Blankenship // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1995. — V. 233. — P. 617–620.
 41. **Ke Ma** The effect of ginkgo biloba on the rat retinal ganglion cell survival in the optic nerve crush model. / Ma Ke, Hu Liang, Zhang Haijuam [et al.] //Acta Ophthalmol. — 2010. — Vol. 88, N5. — P. 553–557.
 42. **Kern T. S.** Retinal ganglion cells in diabetes. / T. S. Kern, A.J. Barber // J. Physiol. — 2008. — 586. — P. 4401–4408.
 43. **Kohzaki K.** Early inner retinal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. / K. Kohzaki, A. J. Vingrus, B. V. Bui // Invest. Ophthalm. Vis. Sci. — 2008. — Vol.49, № 8. — P. 3595–3604.
 44. **Kroll P.** Pathogenesis and classification of proliferative diabetic vitreoretinopathy / P. Kroll, E. B. Rodrigues, S. Hoerle // Ophthalmologica. — 2007. — Vol. 221, № 2. — P. 78–94.

45. **Lang G. E.** Pharmacological treatment of diabetic retinopathy / G. E. Lang // *Ophthalmologica* — 2007. — Vol. 221, № 2. — P. 112–117.
46. **Lieth E.** Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. / E. Lieth, A. J. Barber, B. Xu, C. Dice [et al.] // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47. — P. 815–820.
47. **Lieth E.** Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. / E. Lieth, T. W. Gardner, A. J. Barber [et al.] // *Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 28(1). — P. 3–8.
48. **Longo-Mbenza B.** Higher pulse pressure, systolic arterial hypertension, duration of diabetes and family history of diabetes in Central Africans. / B. Longo-Mbenza, N. J. Nkondi Mbadi, S. Mbungu Fuele // *Int. J. Diabetes a. Metabolism*. — 2008. — Vol. 16. — P.17–23.
49. **Martin P. M.** Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. / P. M. Martin, P. Roon, T. K. Van Ells [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* — 2004. — Vol. 45. — P. 3330–3336.
50. **Meyer-Franke A. M.** Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. / A. M. Meyer-Franke, M. R. Kaplan, F. W. Pfrieger, B. A. Bures // *Neuron*. — 1995. — Vol. 15. — P. 805–819.
51. **Mukherjee P. K.** Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived decosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. / P. K. Mukherjee, V. L. Marcheselli, C. L. Serhan, N. G. Bazan // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 8491–8496.
52. **Munemasa Y.** Protective effect of thioredoxins 1 and 2 in retinal ganglion cells after optic nerve transection and oxidative stress. / Y. Munemasa, Kim Seok Hwan, Ahn Hong [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2008. — Vol. 49, № 8. — P.3535–3543.
53. **Ogata N.** Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium — derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. / N. Ogata, M. Nishikawa, T. Nishimura [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 134, № 3. — P. 348–353.
54. **Oshitari T.** Mitochondria—and caspase—dependent cell death pathway involved in neuronal degeneration in diabetic retinopathy. / T. Oshitari, S. Yamamoto, N. Hata, S. Roy // *Br. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92, № 4. — P.552–556.
55. **Park S. H.** Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. / S. H. Park, J. W. Park, S. J. Park, K. U. Kim [et al.] // *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46. — P. 1260–1268.
56. **Qing Li** Diabetes—induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Muller cells. / Li Qing, D. G. Rigo // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2002. — Vol. 43, № 9. — P.3109–3116.
57. **Ribeiro M. L.** Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomized double-blind study. / M. L. Ribeiro, A. I. Seres, A. M. Carneiro [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 244, № 12. — P.1591–1600.
58. **Schlieve Ch. R.** Synthesis and characterization of a novel class of reducing agents that are highly neuroprotective for retinal ganglion cells. / Ch. R. Schlieve, A. Tarn, B. L. Nilsson [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2006. — Vol. 83, № 5. — P. 1252–1259.
59. **Silva K. C.** Diabetic retinal neurodegeneration is associated with mitochondrial oxidative stress and is improved by an angiotensin receptor blocker in a model combining hypertension and diabetes. / K. C. Silva, M. A. Rosales, S. K. Biswas [et al.] // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1382–1390.
60. **Sorsby A.** Experimental degeneration of the retina —VIII Dithizone retinopathy: its independence of the diabetogenic effect. / A. Sorsby, R. Harding // *Vision Res.* — 1962. — Vol 2, № 5–6. — P. 149–155.
61. **Stanford M. R.** The pathogenesis of diabetic retinopathy. Sticky blood or sticky vessels, or both / M. R. Stanford // *Br. J. Ophthalmol.* — 2004. — V. 88, № 4. — P. 444–445.
62. **Suemori S.** Metallothionein, an endogenous antioxidant, protects against retinal neuron damage in mice. / S. Suemori, V. Shimazawa, K. Kawase [et al.] // *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* — 2006. — Vol. 47, № 9. — P. 3975–3982.
63. **Villarroel M.** Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. / M. Villarroel, A. Cindin, C. Hernandez, R. Simo // *World J. Diabetes*. — 2010. — May, 15. — 1(2). — P. 57–64.
64. **Wolter J. R.** Diabetic retinopathy. / J. R. Wolter // *Am. J. Ophthalmol.* — 1961. — Vol. 51. — P. 1123–1139.
65. **Yamashita H.** Pathogenesis of Diabetic retinopathy and Strategy to Develop New Therapeutic Modalities / H. Yamashita // *Ophthalmologica*. — 2004. — Vol.18 (suppl. 1). — P.19–28.
65. **Yi X.** Insulin receptor substrate— 2 is essential for maturation and survival of photoreceptor cells. / X. Yi, M. Schubert, N. S. Peachey, K. Suzuma [et al.] // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 240–248.

Поступила 12.12.2011

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Вит

