

УДК 617.735–002–02:616.379–008.64–092.9–091.8

Структурные изменения сетчатой оболочки, концентрации эритропоэтина в стекловидном теле и периферической крови экспериментальных животных со стрептозотоциновым диабетом (промежуточный результат: 1 месяц)

Н. В. Пасечникова член-корр., проф., В. А. Науменко д. м. н., В. В. Вит проф.,
Е. В. Иваницкая к. м. н., Т. С. Пилькевич аспирант

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

E-mail: e.v.ivanitskaya@gmail.com

Актуальність. Цукровий діабет та його ускладнення — одна з найважливіших медико-соціальних та економічних проблем сучасної охорони здоров'я. За даними ВООЗ, до 4 % населення земної кулі страждає на цукровий діабет, причому в деяких країнах кількість таких хворих сягає 15 і навіть 20 % всього населення.

Мета Визначення характеру структурних змін сітківки та концентрації еритропоетину в скловидному тілі та периферичній крові експериментальних тварин з модельованим цукровим діабетом на протязі 1 місяця.

Матеріал та методи. Експеримент проведений на 270 щурах (100 очей) породи Вістар. Цукровий діабет моделювали за допомогою одноразового внутрішньочеревного введення стрептозотоцину в дозі 65 мг на 1 кг ваги. Всі щури розподілялися на три групи. Введення рекомбінантного еритропоетину (рЕПО) починалося на десяту добу в дозі 6 ОД на 100 г маси тіла три рази на тиждень впродовж 1 місяця.

Результати. Введення тваринам з модельованим стрептозотоциновим діабетом підшкірно рекомбінантного ЕПО в дозі 6 ОД на 100 г маси тіла 3 рази на тиждень протягом 1 місяця призводить до достовірного підвищення концентрації ЕПО в периферичній крові до $90,2 \pm 7,9$ і в склоподібному тілі до $545,7 \pm 17,67$, в порівнянні з інтактними тваринами та тваринами з модельованим цукровим діабетом. Через 1 місяць у щурів з модельованим стрептозотоциновим діабетом, яким вводили підшкірно рекомбінантний ЕПО, в склоподібному тілі відбувається достовірне збільшення концентрації ЕПО, в порівнянні з двохтижневим спостереженням.

При відтворенні стрептозотоцинового діабету визначаються структурні зміни сітчастої оболонки, більш виражені при тривалості експерименту 1 місяць, в порівнянні з двохтижневим спостереженням. Спостерігається набряк сітчастої оболонки, вакуольна дегенерація гангліозних клітин, деструкція стінки кровоносних судин, фокальні крововиливи. В сітчастій оболонці тварин з модельованим ЦД, яким вводили рЕПО, через 1 місяць в 6 випадках змін, приведених вище, не встановлено. Виявлені зміни в 4 випадках зводяться к незначному набряку цитоплазми гангліозних клітин. При цьому порушення архітекτονіки їх розташування та клітинного поліморфізму не виявлено. Не зменшується щільність розташування гангліозних клітин. Немає структурних змін кровоносних судин різного калібру, розташованих у внутрішніх шарах сітківки.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, стрептозотоциновый диабет, рекомбинантный эритропоэтин,

Ключові слова: діабетична ретинопатія, стрептозотоциновий діабет, рекомбінантний еритропоетин.

Structural changes of the retina, erythropoietin concentration in the vitreous body and peripheral blood in streptozotocin-induced diabetic rats in experiment (intermediate result)

NV Pasyechnikova, VA Naumenko, VV Vit, EV Ivanitskaya, TS Pilkevich

State Institution The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine, Odessa, (Ukraine)

Introduction. Diabetes with its complications is one of the most important medical, social and economic problems of the health care today. According to the data of the WHO about 4 % of the world population suffer from diabetes, and in some countries it amounts up to 15 % and even to 20 % of population.

© Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, В. В. Вит,
Е. В. Иваницкая, Т. С. Пилькевич, 2014

Purpose. To detect the character of structural changes of the retina and erythropoietin concentration in the vitreous body and peripheral blood, in streptozotocin-induced diabetic rats in experiment during the period of one month.

Methods. Wistar rats were included in the experiment. Diabetes was modeled by using a single intraperitoneal injection of streptozotocin in the dose of 65 mg per 1 kg of the body weight. All rats were divided into three groups. REpo administration started on the 1st day in the dose of 6 units per 100 g of the body weight three times a week for a month.

Results. Subcutaneous REpo administration in the dose of 6 units per 100 g of the body weight three times a week for a month resulted in a significant increase of EPO concentration in the peripheral blood up to 90.2 ± 7.9 and in the vitreous body — up to 545.7 ± 17.67 in comparison with intact rats and rats with modeled diabetes. In a month the EPO concentration in the vitreous body increased significantly in streptozotocin-induced diabetic rats receiving REpo subcutaneously comparing with 2 weeks' follow-up. In rats with modeled diabetes the structural changes of the retina were noted, and the changes were more significant in 1 month term in comparison with 2 weeks' term. There was edema of the retina, vacuolar degeneration of the ganglion cells, blood vessel wall destruction, and focal hemorrhages. In the retina of diabetic rats receiving rEpo there were no changes mentioned above in 6 cases in 1 month.

The changes detected in 4 cases consisted only in mild edema of the ganglion cell cytoplasm. Herewith disorders of their position architectonics and cell polymorphism were not noted. Distribution density of the ganglion cells was not decreased. There were no structural changes of blood vessels of different size located in the inner retinal layers.

Key-words: streptozotocin-induced diabetes, recombinant erythropoietin, diabetic retinopathy.

Введение. Сахарный диабет и его осложнения — одна из важнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения. По данным ВОЗ, до 4 % населения земного шара страдают сахарным диабетом, причем в некоторых странах количество таких больных достигает 15 и даже 20 % всего населения [1, 2]. В структуре инвалидности и смертности пациентов, страдающих диабетом, лидирующее положение занимают его поздние осложнения. Так как с увеличением продолжительности жизни возрастает и их вероятность, проблема эта весьма актуальна, в особенности, если учесть профилактическую направленность современной диабетологии [3]. Диабетическая ретинопатия — специфическое позднее сосудистое осложнение сахарного диабета — является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. Она составляет 80–90 % от всей инвалидности по зрению, обусловленной сахарным диабетом [4].

Эритропоэтин — гормон, стимулирующий образование эритроцитов в костном мозге. Эритропоэтин, воздействуя на стволовые клетки костного мозга, направляет дифференциацию их в сторону эритроидного ряда [5]. Исследования последних лет значительно расширили область применения эритропоэтина. Интенсивно изучается возможность использования эритропоэтина в неврологии, кардиологии и других областях медицины [6, 7, 8]. В литературе появились данные о том, что эритро-

поэтин имеет мощные нейропротективные свойства [9], осуществляя непосредственную защиту нейронов от ишемического повреждения [10]. Так, в исследовании ряда авторов показано, что у крыс с экспериментально воспроизведенным стрептозотоциновым диабетом нейроны сетчатки экспрессируют рецепторы к эритропоэтину, который выполняет роль эндогенного нейропротектора [11].

Из вышеизложенного можно предположить, что эритропоэтин может снизить скорость прогрессирования диабетической ретинопатии, предохраняя нейроны сетчатки от развивающейся гипоксии.

Целью настоящего исследования является определение характера структурных изменений сетчатки и концентрации эритропоэтина в стекловидном теле и периферической крови при различном стаже сахарного диабета в эксперименте.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проводилось на 270 крысах. В группу интактных животных вошло 10 крыс. Во вторую группу (крысы с моделированным сахарным диабетом) вошли 141 крыса, в третью группу (крысы с моделированным сахарным диабетом, которым вводили рЭПО) вошли 119 крыс. Через 2 недели во второй группе падеж составил 47 крыс, в третьей группе — 3 крысы, а через месяц во второй группе падеж составил 32 крысы, а в третьей 35 крыс, что несомненно говорит о тяжести стрептозотоцинового диабета у наших экспериментальных животных. Итого на период 1 месяц наше экспериментальное исследование проведено на 100 глазах (50 крыс), породы Вистар, массой

240,5–270,0 гр. До проведения опыта животные выдерживались в карантине в течение двух недель. Содержались животные в стандартных условиях вивария. Эксперимент проводили с выполнением этических норм, предусмотренных международными принципами Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и в других научных целях» (Страсбург, 1985) норм биомедицинской этики, одобренных Первым Национальным конгрессом Украины по биоэтике (2001), а также Закона Украины № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Киев, 2006).

Все животные были распределены следующим образом: первая группа — интактные животные — (10 животных), вторая — животные с моделированным сахарным диабетом — (20 животных), третья группа — животные, с моделированным сахарным диабетом, получавшие рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО) — (20 животных).

Сахарный диабет у крыс моделировали одноразовым введением внутривенно стрептозотоцина (SIGMA, США) в дозе 65 мг на 1 кг массы тела. Первые симптомы сахарного диабета появлялись через трое суток после введения стрептозотоцина у всех крыс второй и третьей групп. Отмечалось повышение уровня сахара крови в среднем до 10,0 ммоль/л, а также увеличение приема воды при постоянном увеличении диуреза.

Начиная с десятых суток (период стабильной гипергликемии) [12] крысам третьей группы вводили подкожно рЭПО 3 раза в неделю по 6 ЕД на 100 г массы тела в течение одного месяца.

Животных выводили из эксперимента через 2 недели и 1 месяц от начала эксперимента декапитацией под эфирным наркозом, после чего в минимальный срок проводили забор 5 мл крови и энуклеацию глаз. Выведение экспериментальных животных из опыта проводилось одновременно.

Глазные яблоки животных фиксировали в 10 % растворе формалина в течение 24–48 часов, после чего производили стандартную методику обработки материала (заклочение материала в парафин, окрашивание срезов гематоксилином и эозином). Гистоморфологические исследования проводились на базе лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии с использованием микроскопа Jenamed 2.

Уровень эритропоэтина в плазме крови и стекловидном теле определялся с помощью иммуноферментного анализа. При этом использовались планшеты для количественного измерения эритропоэтина в сыворотке, плазме и других биологических жидкостях крыс (E90028 Ra 96 Tests Enzym-Linked Immunosorbent Assay Kit for Erythropoetin, производства США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистической программы Statistica 9.0.

Для анализа различий между количественными показателями в сравниваемых группах использовали параметрический дисперсионный анализ (ANOVA) с предварительной оценкой нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилкса. После проведения дисперсионного анализа использовали критерий множественного сравнения Ньюмана-Кейлса.

Результаты исследования

При исследовании уровня эритропоэтина в периферической крови у крыс со стрептозотоциновым диабетом спустя 2 недели и 1 месяц после начала эксперимента выявлено отсутствие

достоверного изменения его концентрации (36,2±2,9 пг/мл) (p=0,07) и (35,0±5,4 пг/мл) p=0,28 соответственно, в сравнении с группой интактных животных. У крыс с воспроизведенным стрептозотоциновым диабетом, которым вводили рекомбинантный эритропоэтин, нами было выявлено достоверное увеличение его уровня по сравнению с интактными животными и с животными с воспроизведенным стрептозотоциновым диабетом (p=0,0001). При этом уровень эритропоэтина был выше спустя месяц после начала эксперимента по сравнению с двухнедельным наблюдением (табл.1). Но если сравнить данные по концентрации ЭПО в периферической крови у группы животных со стрептозотоциновым диабетом, то достоверного изменения через 1 месяц не происходит, как и в группе животных с моделированным диабетом, которым вводили рЭПО (p=0,07). Но при сравнении данных по концентрации ЭПО в стекловидном теле через 1 месяц у группы животных с моделированным диабетом, которым вводили рЭПО, мы видим достоверный рост уровня эритропоэтина (p=0,02), в отличие от группы животных с моделированным сахарным диабетом, где достоверного изменения концентрации ЭПО в стекловидном теле не происходит (табл. 1, 2).

Подобная закономерность в изменении уровня эритропоэтина отмечена и в стекловидном теле. Уже спустя 2 недели мы обнаружили, что у крыс со стрептозотоциновым диабетом и у животных с экспериментально воспроизведенным диабетом, которым вводили рЭПО, концентрация ЭПО была достоверно выше, чем у интактных животных (431,5±14,1 пг/мл) p=0,001 и (497,8±20,5 пг/мл) p=0,0001 соответственно. Через 1 месяц у крыс со

Таблица 1. Сравнение концентрации ЭПО в крови крыс спустя 2 недели и 1 месяц после моделирования сахарного диабета

Группа	Уровень ЭПО в крови пг/мл (M±m)	SD	p
2 недели			
(1) Интактные животные (n=10)	26,2±1,4	4,3	p ₁₋₂ =0,07 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
(2) Моделированный сахарный диабет (n=10)	36,2±2,9	9,4	
(3) Моделированный сахарный диабет + рЭПО (n=10)	77,1±5,6	17,8	
1 месяц			
(2) Моделированный сахарный диабет (n=10)	35,0±5,4	17,09	p ₁₋₂ =0,28 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
(3) Моделированный сахарный диабет + рЭПО (n=10)	90,2±7,9	17,8	

Таблица 2. Сравнение уровня ЭПО в стекловидном теле у крыс с длительностью сахарного диабета 2 недели и 1 месяца

Группа	Уровень ЭПО в стекловидном теле пг/мл M±m	SD	p
2 недели			
(1) Интактные животные (n=10)	331,6±21,8	57,7	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0246
(2) Моделированный сахарный диабет (n=10)	431,5±14,1	37,2	
(3) Моделированный сахарный диабет + рЭПО (n=10)	497,8±20,5	54,2	
1 месяц			
(2) Моделированный сахарный диабет (n=10)	362,9±15,45	40,9	p ₁₋₂ =0,2 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
(3) Моделированный сахарный диабет + рЭПО (n=10)	545,7±17,67	46,8	

стрептозотоциновым диабетом достоверной разницы в концентрации ЭПО в стекловидном теле по сравнению с интактными животными не наблюдалось (362,9±15,45 пг/мл) p=0,2. В то же время у интактных животных и животных с воспроизведенным экспериментально диабетом, которым вводили рекомбинантный эритропоэтин, в стекловидном теле наблюдалось достоверное увеличение концентрации ЭПО (545,7±17,67 пг/мл) p=0,0001 (табл. 2).

Концентрация гемоглобина у экспериментальных животных при наблюдении за ними на протяжении 2 недель и 1 месяца отличалась. Так, спустя 2 недели она составила 169 г/л, а спустя 1 месяц — 150,4 г/л. При введении рЭПО экспериментальным животным отмечается повышение концентрации гемоглобина как через 2 недели после начала эксперимента, так и спустя 1 месяц. Через 2 недели концентрация повышалась до 249,2 г/л, а спустя 1 месяц — до 200,3 г/л. Параллельно с нарастанием концентрации гемоглобина отмечалось также увеличение количества эритроцитов. При введении экспериментальным животным рЭПО количество эритроцитов увеличивалось как спустя 2 недели после начала эксперимента, так и через 1 месяц. Спустя 2 недели количество эритроцитов увеличилось до 8,4×10¹²/л, а спустя 1 месяц — до 10,9×10¹²/л. У экспериментальных животных с воспроизведенным стрептозотоциновым диабетом спустя 2 недели количество эритроцитов равнялось (6,8×10¹²/л), а спустя 1 месяц — (4,8×10¹²/л).

В процессе моделирования диабета у крыс в сенсорной части сетчатой оболочки в зависимости от длительности эксперимента обнаруживаются патологические изменения всех слоев сетчатки различной степени выраженности. Если спустя 2 недели

после начала эксперимента наиболее выражены изменения в слое ганглиозных клеток и внутреннем сетчатом слое, то спустя 1 месяц поражены все слои. Спустя 2 недели отмечается отек сетчатки средней степени выраженности и разволокнение аксонов ганглиозных клеток (рис. 1). Местами отмечается наличие дегенерации аксонов с образованием пустот различной формы и размеров.

Спустя 1 месяц нарастает отек и вакуольная дегенерация ганглиозных клеток. Ядра становятся пузырьковидными, исчезает внутрицитоплазматическая зернистость. Клетки округляются и становятся пузырьковидными. На протяжении слоя ганглиозных клеток отмечается клеточный полиморфизм. Чередуются участки плотного расположения ганглиозных клеток с пикнотическими ядрами с участками полного отсутствия клеток. В случаях наиболее выраженного отека и дегенерации нейронов внутренние слои сетчатой оболочки принимают сетчатый вид (рис. 2).

Определенные изменения выявляются и в кровеносных сосудах сетчатой оболочки, преимущественно располагающихся во внутренних слоях сетчатой оболочки. Изменения касаются как артериальных, так и венозных сосудов. Стенка артериальных сосудов неравномерно утолщена, а местами разрушена (рис. 3).

При этом неравномерно распределены эндотелиоциты, а вокруг сосудов определяются фокальные пролифераты круглых клеток, складывающихся в круглые или розеткоподобные образования. По всей видимости, они представляют собой участки пролиферации глиальных элементов, мигрирующих из средних слоев сетчатки. Венозные сосуды извилистые, иногда со спавшейся стенкой. Эндотелиальные клетки различного размера. Вокруг сосудов определяется периваскулярный отек.

Спустя 1 месяц после начала эксперимента нередко вблизи капиллярных сосудов видны базофильно окрашивающиеся гомогенные участки, представляющие собой, по всей видимости, дегенеративно измененные нервные волокна. При наиболее выраженных изменениях сетчатки вокруг сосудов образуются муфты из клеток с округлыми светлыми ядрами и слабо базофильной цитоплазмой. Часть подобных клеток подвергнута вакуольной дегенерации. Возможно, эти клетки представляют собой пролиферирующие перициты.

Вышеприведенные структурные изменения сосудов сетчатой оболочки предполагают возможность развития серьезных нарушений кровообращения в ней. Об этом свидетельствует как наличие отека внутренних слоев сетчатой оболочки, приведенного выше, так и нередко обнаруживающиеся фокальные кровоизлияния, которые чаще всего можно обнаружить во внутренних слоях сетчатки (внутренний ядерный и внутренний плексиформ-

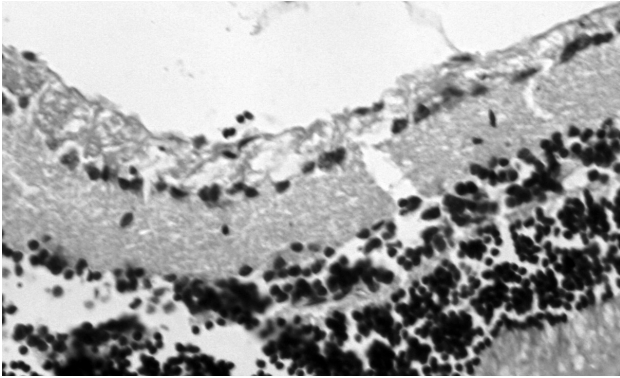
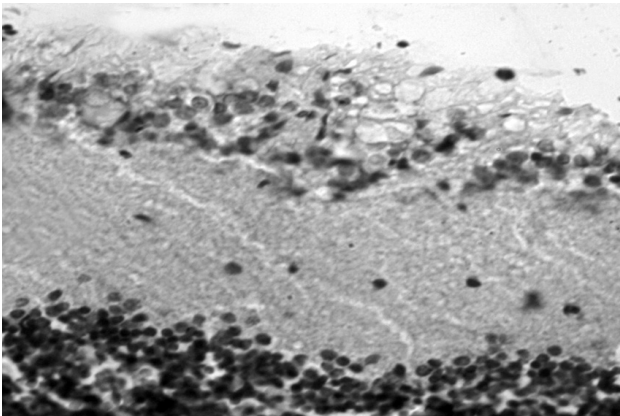
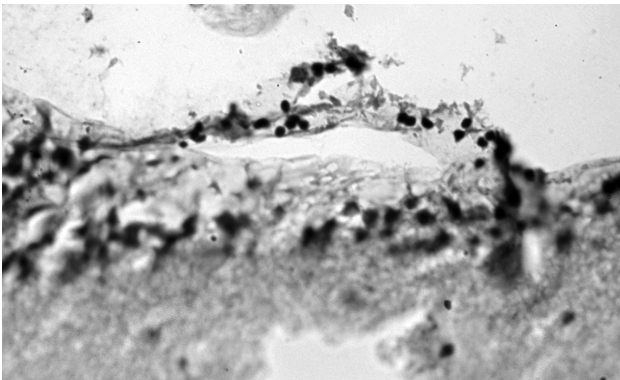


Рис. 1. Отек внутренних слоев сетчатой оболочки крысы при экспериментальном диабете при длительности наблюдения на протяжении 2 недель. Определяется отек внутреннего плексиформного слоя. Слой ганглиозных клеток без существенных изменений. Гематоксилин-эозин. X 280.



а



б

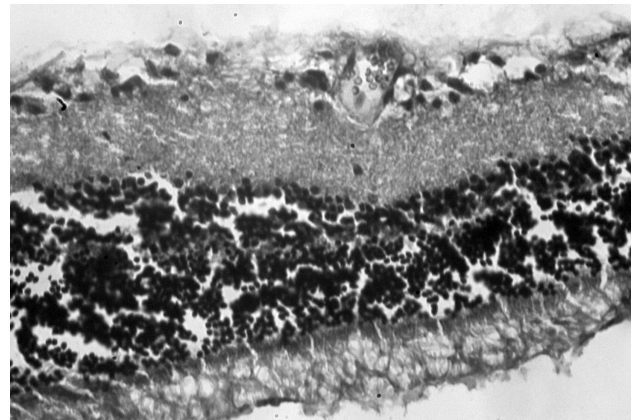
Рис. 2. Моделированный диабет. Месяц после начала эксперимента. а) выраженный отек внутреннего плексиформного слоя сетчатой оболочки. Неравномерное распределение полиморфных ганглиозных клеток. Сетчатый вид внутренних слоев сетчатки. Вакуольная дегенерация ганглиозных клеток. Разрушение внутренней пограничной мембраны; б) выраженная деструкция внутренних слоев сетчатки, кровеносного сосуда с формированием псевдоцисты. Деструкция внутренней пограничной мембраны и распространением в стекловидном теле деструктивно измененных структурных элементов сетчатки. Гематоксилин-эозин. X 280.

ный слой (рис. 4). При этом во внутренних слоях сетчатки определяются полости, выполненные эритроцитами, нарушается гистоархитектоника наружного и внутреннего ядерных слоев.

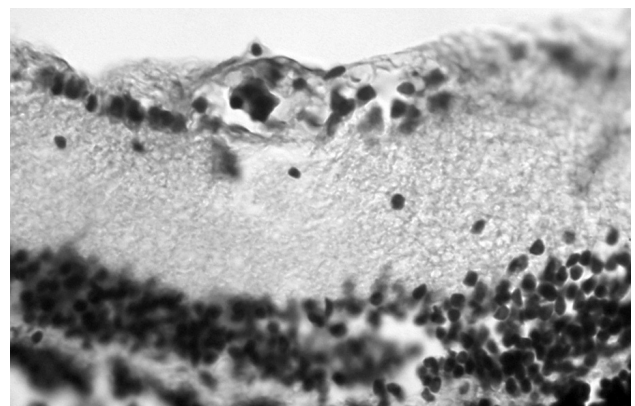
Иногда обнаруживаются участки последствия кровоизлияния, сводящегося к скоплению зерен гемосидерина во внутреннем плексиформном слое (рис. 5).

Существенных структурных изменений наружных слоев сетчатой оболочки не обнаруживается. Исключением является нарушение правильной ориентации слоя фоторецепторных клеток и отек наружных члеников фоторецепторов.

В сетчатке экспериментальных животных, которым в процессе воспроизведения диабета вводился эритропоэтин, спустя 1 месяц в 6 случаях существенные изменения структуры сетчатки, описанные выше, не обнаружены. Выявленные в 4 случаях изменения сводятся к незначительному отеку цито-



а



б

Рис. 3. Моделированный диабет. Месяц после начала эксперимента. а) Дегенерация эндотелиоцитов и фокальное разрушение стенки артериолы сетчатой оболочки. Кровь гемолизирована. Часть эндотелиальных клеток слущена и выполняет просвет сосуда; б) Тромбоз кровеносного сосуда со скоплением в просвете слущенных дегенеративно измененных эндотелиоцитов. Гематоксилин-эозин. X 280.

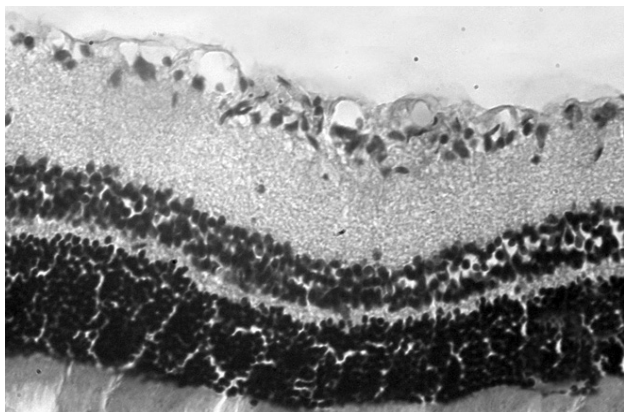


Рис. 4. Моделированный диабет. Месяц после начала эксперимента. Вакуольная дегенерация ганглиозных клеток, деструкция слоя нервных волокон. Определяется деструкция стенки кровеносного сосуда сетчатки и фокальное кровоизлияние в слой ганглиозных клеток. Гематоксилин-эозин. X 280.

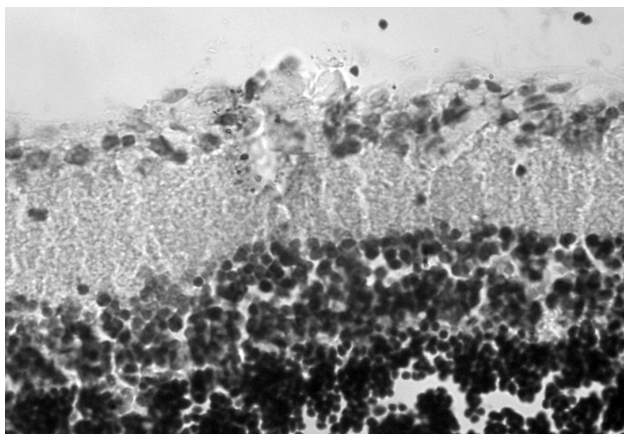


Рис. 5. Моделированный диабет. Месяц после начала эксперимента. Вакуольная дегенерация ганглиозных клеток, деструкция слоя нервных волокон. Скопление зерен гемосидерина вблизи разрушенного сосуда. Гематоксилин-эозин. X 400.

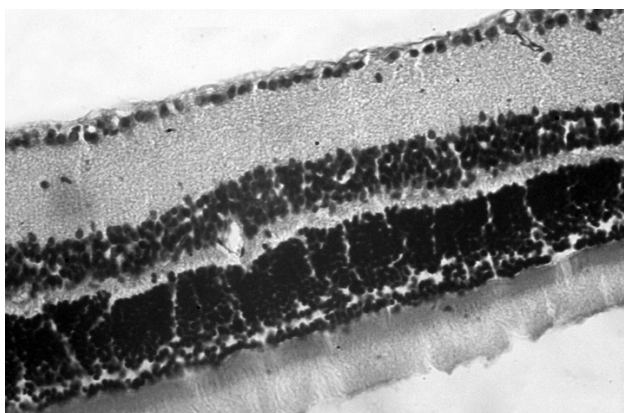


Рис. 6. Моделированный диабет с введением рекомбинантного эритропоэтина. Месяц после начала эксперимента. Незначительный отек слоя нервных волокон и ганглиозных клеток. Гематоксилин-эозин. X 280.

плазмы ганглиозных клеток. При этом нарушения архитектоники их расположения и клеточного полиморфизма не обнаружено (рис. 6). Не уменьшается плотность расположения ганглиозных клеток. Нет структурных изменений кровеносных сосудов различного калибра, расположенных во внутренних слоях сетчатки.

Заключение. При экспериментальном диабете у крыс в сенсорной части сетчатой оболочки определяется ряд структурных изменений, имеющих дистрофический характер и, возможно, связанных как с прямым токсическим действием, так и с нарушением кровообращения. Степень структурных изменений сетчатки нарастает спустя месяц после начала воспроизведения модели диабета. Появляются существенные изменения кровеносных сосудов, в частности, разрушение стенки и дегенерации эндотелиоцитов. Подобные изменения сопровождаются фокальными кровоизлияниями.

При введении рЭПО изменения сенсорной части сетчатки сводились к незначительному отеку ганглиозных клеток. При этом нарушения гистоархеитоники всех слоев сетчатки не обнаруживались. Введение рекомбинантного эритропоэтина экспериментальным животным с моделированным сахарным диабетом сопровождается повышением концентрации гемоглобина в периферической крови и стекловидном теле, а также количества эритроцитов. Таким образом можно предположить, что при этом менее выраженные структурные изменения сетчатой оболочки связаны с частичной нормализацией кровообращения, снижением выраженности гипоксии, а также с возможным протекторным действием эритропоэтина непосредственно на нейроны сетчатки.

Выводы

1. Введение животным с моделированным стрептозотоциновым диабетом рекомбинантного эритропоэтина подкожно в дозе 6 ЕД на 100 г массы тела 3 раза в неделю на протяжении 1 месяца приводит к достоверному повышению концентрации эритропоэтина в периферической крови до $(90,2 \pm 7,9)$ пг/мл и в стекловидном теле до $(545,7 \pm 17,67)$ пг/мл, в сравнении как с животными со стрептозотоциновым диабетом, так и с интактными животными.

2. Через 1 месяц у крыс с моделированным стрептозотоциновым диабетом, которым вводили подкожно рекомбинантный эритропоэтин, в стекловидном теле происходит достоверное увеличение концентрации эритропоэтина по сравнению с двухнедельной длительностью наблюдения.

3. Введение животным с моделированным стрептозотоциновым диабетом рекомбинантного ЭПО подкожно в дозе 6 ЕД на 100 г массы тела 3

раза в неделю на протяжении 1 месяца приводит к достоверному повышению уровня гемоглобина и количества эритроцитов в периферической крови в сравнении с животными со стрептозотоциновым диабетом.

4. При воспроизведении стрептозотоцинового диабета определяются структурные изменения сет-

чатой оболочки, более выраженные при длительности эксперимента 1 месяц, по сравнению с двухнедельным наблюдением.

5. Изменения сенсорной части сетчатки при введении эритропоэтина приводят к незначительному отеку ганглиозных клеток без нарушения ги-стоархитектоники всех слоев сетчатки.

Литература

1. **Линник Л. А.** Фотокоагуляция в комплексном лечении тяжелых форм диабетической ретинопатии / Л. А. Линник, И. Н. Ганиченко, Ю. А. Марышев // Офтальмол. журн. — 1977. — № 8. — С.595–600.
2. **Астахов Ю. С.** Диабетологические центры — новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией / Ю. С. Астахов, Ф. Е. Шадричев // Клин. офтальмол. — 2001. — Т 2. — № 4. — С.19–25.
3. **Астахов Ю. С.** Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии / Ю. С. Астахов // Клин. офтальмол. — 2000. — Т 1. — № 1. — С.36–38.
4. **Kohner E. M.** Six year progression of diabetic retinopathy in the UK Prospective Diabetes Study / E. M. Kohner, I. M. Stratton, S. J. Aldington, et al. // Diabetic Med. — 1996. — V 13. — P.14.
5. **Бакшеев В. И.** Эритропоэтин в клинической практике / В. И. Бакшеев, Н. М. Коломоец // Клин. медицина. — 2007. — № 9 (сентябрь). — С.30–37.
6. **Celik M.** Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury / M. Celik, N. Gokmen, S. Erbayraktar, et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol.99. — P.2258–2263.
7. **Mennini T.** Nonhematopoietic Erythropoietin Derivatives Prevent Motoneuron Degeneration in vitro and in vivo / T. Mennini, M. De Paola, P. Bigini, et al. // Mol. Med. — 2006. — Vol.12 (7–8). — P.153–160.
8. **Bogoyevitch M. A.** An update on the cardiac effects of Erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learn from studies in Bogoyevitch neuroprotection / M. A. Bogoyevitch // Cardiovasc. Res. — 2004. — Vol.63. — P.208–216.
9. **Hasselblatt M.** The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease / M. Hasselblatt, H. Ehrenreich, A. L. Siren // J. Neurosurg. Anesthesiol. — 2006. — Vol.18. — № 2. — P.132–138.
10. **Marti H. H.** Erythropoietin and the hypoxic brain / H. H. Marti // J Exp Biol. — 2004. — Vol.207. — № 18. — P.3233–3242.
11. **Mathalone N., Altomare F., Sit M., et al.** Erythropoietin and its Receptors in Rat Models of Type I and II Diabetic Retinopathy // N. Mathalone, F. Altomare, M. Sit, et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2006. — Vol.47. — № 5. — P.3865–3866.
12. **Колесник Ю. М., Орловский М. О., Калиніченко М. А., Грекова Т. А.** Модифікація резистентності до діабетогенних факторів під впливом хронічного стресу та адаптації до періодичної гіпоксії / Ю. М. Колесник, М. О. Орловский, М. А. Калиніченко, Т. А. Грекова // Запорозж. мед. журн. — 2005. — № 3. — С.21–26.

Поступила 07.03.2014

References

1. **Linnik LA, Ganichenko IN, Maryshev YuA.** Photocoagulation in treatment of severe diabetic retinopathy. Ophthalmol Zh. 1977; 8:595–600. Russian.
2. **Astakhov YuS, Shadrichev FE.** The diabetes centers — a new stage in the creation of specialized care to patients with diabetic retinopathy. Klin Oftalmol. 2001;2(4):19–25. Russian.
3. **Astakhov YuS.** Laser coagulation of the retina in diabetic retinopathy. Klin Oftalmol. 2000;1(1):36–8. Russian.
4. **Kohner EM, Stratton I M, Aldington SJ et al.** Six year progression of diabetic retinopathy in the UK Prospective Diabetes Study. Diabetic Med. 1996;13:14.
5. **Baksheev VI, Kolomojets NM.** Erythropoietin in clinical practice. Klin. Meditsina. 2007;9:30–7. Russian.
6. **Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S et al.** Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002;99:2258–63.
7. **Mennini T, De Paola M, Bigini P et al.** Nonhematopoietic Erythropoietin Derivatives Prevent Motoneuron Degeneration in vitro and in vivo. Mol. Med. 2006; 12(7–8):153–60.
8. **Bogoyevitch M. A.** An update on the cardiac effects of Erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learn from studies in Bogoyevitch neuroprotection. Cardiovasc. Res. 2004;63:208–16.
9. **Hasselblatt M, Ehrenreich H, Siren AL.** The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease. J. Neurosurg. Anesthesiol. 2006;18(2):132–8.
10. **Marti HH.** Erythropoietin and the hypoxic brain. J. Exp. Biol. 2004;207(1):3233–42.
11. **Mathalone N, Altomare F, Sit M et al.** Erythropoietin and its Receptors in Rat Models of Type I and II Diabetic Retinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006;47(5):3865–6.
12. **Kolesnik YuM, Orlovskii MO, Kalinichenko MA, Grekova TA.** Modification of resistance to diabetogenous factors influenced by chronic stress and adaptation to periodic hypoxia. Zaporozh. Med. Zhurnal. 2005; 3:21–6. Russian.