

УДК 617.735–002–02:616.379–008.64–092.9(048.8)

Моделирование диабетической ретинопатии (достижения и недочеты)

Э. В. Мальцев, проф., д-р мед. наук, А. В. Зборовская, д-р мед. наук,
А. Э. Дорохова, мл. научн. сотр.

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

E-mail: filatovuveitis@gmail.com

Сахарный диабет (СД) как таковой можно смело отнести к одному из наиболее старых и успешно воспроизводимых на животных заболеваний человека. Пример тому, прекрасный обзор Shafir E., 1992 г. по моделированию у животных инсулин-независимого типа СД, написанный на основе 227 литературных источников [43]. Общее представление о способах, применяемых в этих целях, можно получить и в легко доступной русскоязычной литературе. Однако в некоторых источниках по моделированию СД иногда вообще отсутствуют сведения об изменениях со стороны глаза при этом заболевании [1, 13, 14]. В других — содержатся отдельные упоминания о диабетической катаракте или катаракте и ретинопатии [3, 12, 16, 43]. На то у авторов имелись свои причины. С другой стороны, в ряде работ излагается, как именно моделировался сахарный диабет у экспериментальных животных для получения у них такого его осложнения как диабетическая ретинопатия (ДР) и описываются те или иные полученные ее признаки. Имеются и отдельные обобщающие сообщения на эту же тему (речь о них пойдет несколько далее).

Следует заметить, что, в связи с господствующей в последние десятилетия точкой зрения на патогенез ДР как одно из *сосудистых* осложнений СД, именно под этим углом зрения и рассматриваются результаты большинства существующих на эту тему публикаций. Поэтому изменения микроциркуляторного русла находятся не только в центре внимания, но и нередко другим структурным компонентам сетчатки внимания вовсе не уделяется. Однако необходимо особо подчеркнуть, что в настоящее время происходит пересмотр указанной концепции, и сегодня определение ДР как чисто «микрососудистого заболевания» признается неудовлетворительным. А в соответствии с рекомендацией от 2007 года Ассоциации по изучению зрения и офтальмологии (ARVO), принятой на летней конференции по исследованию глаза в США, ДР определяется как «структурные и функциональ-

ные изменения сетчатки, вызванные диабетом». И ее надлежит рассматривать как «сенсорную нейропатию, подобную автономной и периферической нейропатии, являющимися обычными признаками диабета и предиабета, включая нейропатию роговицы» [28]. Неудивительно поэтому, что нейродегенеративные изменения сетчатки являются наиболее ранним и стойким проявлением гипергликемии, *предшествуя* поражениям микрососудов, хориоидального кровообращения и атрофии эндотелия хориокапилляров [42, 48,]. Однако таким изменениям внимание практически стали уделять лишь в работах начала XXI века.

Вместе с тем, как здесь не вспомнить, что все новое есть хорошо забытое старое. И, в качестве примера, привести две цитаты из почти полувековой давности книги В. П. Лекишвили, Д. Дж. Скотта, 1968 г. [5]. Первая из них — «главная роль в развитии микроаневризм и диабетической ретинопатии в целом отнесена к функциональным и дегенеративным изменениям сосудов, а не к самой сетчатой оболочке». А чуть далее по тексту — вторая: «Однако при гистологическом исследовании сетчатки, как видно, *дегенеративные изменения нервного субстрата ретины все же предшествуют* (курсив наш) развитию сосудистых изменений, в том числе микроаневризм». А также указывается (на стр 47), что даже восковидные экссудаты в действительности представляют собой дегенеративный очаг нервных элементов сетчатой оболочки. И к сказанному, что называется, ни убавить, ни прибавить!

Вместе с тем, приступая к описанию известных к настоящему времени способов моделирования ДР, следует сказать, хотя бы кратко, о тех изменениях метаболизма сетчатки, которые установлены в ней и объясняются как следствие патологии микроциркуляции. Это неэнзиматическое гликозилирование белков, активация полиольного и гексозаминного

© Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова, 2015

путей, накопление диацилглицерина, избыточная активность протеинкиназы-С, повышение уровня ростовых факторов сосудов и окислительный стресс. И все эти патогенетические пути запускаются, по мнению Brownlee M., единым инициирующим механизмом повышенного образования супероксидного кислорода [23]. Однако Barber A. J., в 2011 полагает, и это вполне вероятно, что в основе сосудистых нарушений и нейродегенеративных процессов в сетчатке при ДР могут лежать различные механизмы [19]. В самом деле, убедительно об этом может свидетельствовать, в частности, работа Lieth E. с соавторами, в которой высказано мнение, что ранние нейрональные изменения в сетчатке при ДР могут являться следствием нарушения обратного превращения клетками Мюллера глутамата в нейротрансмиттер глутамин [36]. Глутамат же является нейротоксином 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 показали несколько ранее Lieth E. с соавт. (1998), 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 [35].

Что же касается информации о конкретном воспроизведении у экспериментальных животных ДР, то, согласно обзору Engerman R. L., Kern T. S., 1995 г., у собак с диабетом пятилетней давности, вызванным аллоксаном, отмечаются такие ее признаки как разноразмерные аневризмы капилляров, капилляры, лишенные части перicyтов, а также присутствие облитерированных, так называемых бесклеточных капилляров [26]. Последние представлены, по-сути, одними базальными мембранами. И в то же время имеет место неоваскуляризация во внутренней сетчатке, но без проникновения образовавшихся сосудов через внутреннюю пограничную мембрану в стекловидное тело, как это происходит у человека. При этом ДР у собак развивается независимо от причины диабета (идиопатический или вызванный панкреатэктомией либо диабетогенными агентами типа аллоксана). Впрочем, Kakehashi A. с соавторами справедливо отмечают два недостатка этой модели: первый это длительное наблюдение за животными, а второй — низкая частота у них ДР [31].

Однако, что интересно, у обезьян (макака резус) единичные микроаневризмы сосудов сетчатки появились только у 5 из 12 животных, да и то только при давности у них аллоксанового диабета от 10 до 15 лет [22]. Другие авторы сообщали вообще об

отсутствии ДР у обезьян при диабете, вызванном стрептозотоцином или панкреатэктомией, давностью до 15 лет, хотя и были нарушения гематоретинального барьера или макулопатия [30, 46]. Другими словами, не было морфологически различимых сосудистых изменений в сетчатке, хотя и наблюдалась ее ишемия. О каких-либо дегенеративных изменениях нейронов не сообщалось [33].

Относительно мелких лабораторных животных, лишенных макулы, следует отметить, что среди них абсолютным лидером по частоте использования в экспериментальных работах являются крысы [18]. И это при том, что в течение первого года существования СД у них определяется лишь утолщение базальных мембран некоторых капилляров, а на втором году давности этого заболевания изредка встречаются микроаневризмы

Однако лабораторные крысы с СД редко доживают до двухлетнего возраста, погибая от респираторных, онкологических и прочих заболеваний. Но если и доживают, то возможна регенерация бета-клеток, что ведет к спонтанной ремиссии СД [34]. К тому же, по мнению Kakehashi A. с соавт., у них, как и у мышей, быстро развиваются только ранние признаки ДР (потеря перicyтов, утолщение базальных мембран, лейкостаз в сосудах сетчатки, электроретинографические изменения), так что изучение средних и поздних стадий ДР затруднено [31]. А вот у крыс с СД 2 типа спонтанной диабетической Togii-линии (SDT-линии), предлагаемой последними авторами (их 11), наблюдаются и поздние признаки ДР. Такие как бесклеточные капилляры, геморрагии сетчатки и ее отслойка, неоваскулярные мембраны у радужки. У этих крыс (т.е. SDT-линии), по более позднему сообщению Fukuda M. et al, 2010, развитой СД (уровень глюкозы крови выше 13,89 мМ/л) имеется уже к 40-й неделе жизни, а к 50-й неделе или позднее развивается пролиферативная ДР. Наблюдаются микроангиопатии, апоптозы нейронов и дисфункция глиии [27].

Что же касается прочих часто используемых видов лабораторных животных (в том числе кошки, свиньи, включая ее мини-представителей, хомяка и мыши), то, по мнению Engerman R. L., Kern T. S., 1995, несмотря на хорошо васкуляризированную у них сетчатку, данные об ее изменениях при СД скудны [26]. Это касается, в частности, глаз кошки после панкреатэктомии [29]. А у мыши с СД, вызванном стрептозотоцином, при его длительности до 18 месяцев Cuthbertson R. A., Mandel T. E., 1987 не наблюдали иных признаков ДР, кроме утолщения базальных мембран капилляров [25].

Подробный обзор на обсуждаемую здесь тему представлен также Kern T. S., 2008 [33]. В нем подчеркивается, что, во-первых, к настоящему времени у большинства видов лабораторных животных моделируется СД и первого и второго типов, а во-

вторых снова подчеркивается, что макула имеет-ся только у обезьян. Оба типа СД воспроизведены либо изучены у обезьян, собак, крыс и мышей, а у кошек — первого типа.

Наиболее часто используемым объектом исследований, как уже указывалось, являются крысы. СД первого типа моделируется у них аллоксаном, но чаще стрептозотоцином, растворенным в цитратном буфере pH 4,5 в/брюшинно (обычная доза 50–60 мг/кг по Moreno A. et al., 1995, Chen Y. et al., 2009) [24, 40]. Бета-клетки им разрушаются быстро, так что гипергликемия и полиурия развиваются за 48 часов. Если обычно таких крыс наблюдают до года, то Alder V. A. et al. 1998 проследили их до двух лет [17]. При этом они отметили, что уровень гипергликемии превышал 22 мМ/л в первые 36 недель, затем он постепенно снижался до нормальной гликемии к 90 неделе. Нормогликемия сохранялась оставшиеся 30 недель, т.е. почти до конца жизни. В течение первых 6–28 недель СД отмечалась пролиферация эндотелия сетчатки, извилистость ее венозных сосудов. В период спонтанной ремиссии гипергликемии в сетчатке прогрессировали сосудистые изменения в виде утраты перицитов и эндотелия. При последующей нормогликемической стадии появлялись микроаневризмы.

Спонтанный СД того же типа развивается у животных линий BB, BBW, Torii, WBN/cob. Интересно, что у животных последней линии, по сообщению Tsuchi с соавт. 2009 г., в возрасте 12–24 месяцев в сетчатой и сосудистой оболочках наблюдаются ангиопатия, гиалиноз стенок некоторых сосудов, а также их новообразование. Новообразованные сосуды хориоидеи проникали в сетчатку, в которой отмечалась фокальная пролиферация или дегенерация клеток пигментного эпителия. Такие же сосуды располагались и в стекловидном теле [47].

Второй тип СД возникает у животных Zucker diabetic fatty rat, ZDF/Gmi-fa, Goto-Kakizaki rat, OLETF и нескольких других линий. Триада характерных сосудистых изменений (бесклеточные капилляры, утрата перицитов и утолщение базальных мембран) характерна для этих животных. Для моделирования у крыс Вистар СД того же типа Ю. В. Цисельский. 2011 вводил внутримышечно протаминсульфат по 18 мг/кг дважды в день в течение 10–12 суток [15].

На мышях также воспроизводятся оба типа СД. Первый тип развивается в результате химической индукции тем же стрептозотоцином или спонтанно у животных линии Ins2^{Akita}. Тип второй возникает у мышей линий db/db, KK, C57B1/KsJ db/db. Изменения сосудов у этих животных типичны для ДР.

Следует подчеркнуть, что если о проявлениях нейродегенерации сетчатки при ДР у обезьян, собак, кошек информации нет, то она имеется каса-

тельно крыс и мышей. В частности, о ней сообщали у крыс WBN/kob Miyamura N и Atemiya T, в 1998 г., а у крыс OLETF Lu Z. Y. с соавт. в 2003 г. отметили уменьшение количества клеток во внутреннем ядерном и ганглиозном слоях [37, 39]. Утрату ганглиозных клеток наблюдали у крыс уже через месяц после возникновения СД первого типа Barber A. J. et al., 1998, а у крыс с СД второго типа, вызванным протаминсульфатом, — Ю. В. Цисельский, 2011, В. В. Вит и др., 2013 [2, 15, 21]. У мышей же нейродегенеративные изменения сетчатки (ганглиозных нейронов и нейронов ядерных слоев) отмечали Martin P. M. с соавт., 2004, Ning X. С соавт., 2004, Barber A. J. с соавт., 2005, Antonetti D. A. с соавт., 2006 [20, 18, 38, 41]. Предлагая новую модель инсулин-зависимого диабета у трансгенных мышей линий 315, 557 и 560, Kato I. et al., отметили у них не только нарушения, регистрируемые электрофизиографически, но и выраженное уменьшение количества нейронов в ганглиозном слое сетчатки [32].

Вышеприведенные материалы красноречиво свидетельствуют о том, что за несколько последних десятилетий был достигнут значительный прогресс в моделировании не только СД как заболевания, причем обоих его типов, но и такого его осложнения как ДР. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что на животных с ДР изучаются не только различные вопросы патогенеза этого осложнения СД, но и апробируются препараты, предлагаемые для ее лечения. Не останавливаясь здесь подробно на весьма многочисленных представителях этих лекарственных средств (ингибиторы ФРЭС и протеинкиназы-С, антиоксиданты, кортикостероиды, ингибиторы конечных продуктов гликозилирования и ренин-ангиотензиновой системы, интерферон альфа-2а, аспирин, фенофибрат, добезилат кальция, пептидные биорегуляторы, непафенак и др.), примененных в том числе и в клинической практике, отметим только, что итог этому изобилию недавно был подведен, в частности, Н. А. Ермаковой (2013) [4]. И он неутешителен, ибо по мнению названного автора, «Медикаментозная терапия (за исключением ингибиторов ФРЭС) не дает эффекта при ДР». Подчеркнем здесь, что речь идет именно о *медикаментозном* лечении, а, конечно же, не о лазерном, показанном на завершающих этапах ДР, когда последнее действительно является «золотым стандартом». Одна из причин такого итога, сформулированного достаточно известным клиницистом, по нашему мнению, заключается как раз в том, что, упорно игнорируя нейродегенеративные проявления ДР, все многолетнее внимание при разработке этих фармакологических препаратов уделялось исключительно коррекции сосудистых нарушений сетчатки, которые предварительно и воспроизводились экспериментаторами. Достаточно упомянуть

один из разделов обзора Engerman R. L., Kern T. S., 1995, в котором все виды лабораторных животных рассматриваются именно с точки зрения степени васкуляризации их сетчаток, так что те из них, сетчатка которых аваскулярна (морская свинка) или частично васкуляризирована только в поверхностных слоях мякотного луча (кролик), отнесены к мало интересным для исследования, в отличие от мыши, крысы, кошки, собаки, свиньи, в том числе мини- породы, и обезьяны, имеющих васкуляризованную сетчатку [26].

Далее следует отметить, что прекрасный метод переваривания трипсином ткани, позволяющий четко визуализировать микрососуды, одновременно лишает исследователя возможности наблюдать все прочие тканевые структуры, в которых и развивается процесс нейродегенерации. Если, конечно, при этом не применено параллельное обзорное окрашивание срезов.

К тому же, если работ по моделированию ДР у морской свинки практически не имеется, то на кролике такое исследование было проведено в свое время Sorsby A., Harding R., 1962 [44]. Но, как показывает наш анализ методического подхода авторов этой работы, ими был допущен ряд ошибок при постановке экспериментов, что и не позволило им сделать правильное заключение по ним и связать ее результаты с СД. К числу основных ошибок следует отнести такие как:

- использование в работе слишком юных кроликов массой чуть более килограмма (у таких животных содержание цинка в поджелудочной железе очень низкое и поэтому СД дитизоном у них вообще не моделируется, что было установлено позднее З. А. Бавельским, 1989) [1];

- недостаточное количество введенного дитизона (без учета его *истинной* дозы, то есть той, которая, будучи растворенной, могла попасть в поджелудочную железу и инициировать там разрушение ее бета-клеток этим препаратом);

- наконец, это использование авторами нефилтрированной суспензии дитизона перед его внутривенным введением, что чревато последующей эмболизацией взвешенными частицами препарата мелких кровеносных сосудов, включая и микроциркуляторное русло собственно сосудистой оболочки, со всеми вытекающими из этого катастрофическими последствиями для трофики бессосудистой (в основной своей массе) сетчатки кролика.

Однако, несмотря на очевидную в последние годы ревизию взглядов на первично поражаемое звено в патогенезе ДР, сам подход к моделированию этого осложнения СД остается прежним (эксперименты ставятся на животных с хорошо васкуляризированной сетчатой оболочкой). Оно и понятно, ведь лет тридцать–сорок в центре внимания исследователей была микроциркуляторная система

сетчатки (и, отчасти, хориоидеи). Да и широко используемая гистологами методика переваривания ткани трипсином для лучшего выявления ее микрососудов отодвигала на второй план наличие и характер нейродегенеративных изменений сетчатки.

Интересно, что морскую свинку и кролика почти не использовали для моделирования ДР, поскольку у первой из них сетчатка аваскулярна, а у кролика сосуды имеются только на поверхности резко утолщенного назально-темпорального мякотного луча сетчатки на границе со стекловидным телом [26, 45]. Поэтому очевидно, что с позиции представлений о ДР как чисто сосудистом осложнении СД, эти животные мало приемлемы для экспериментов. Однако совсем по-иному представляется использование этих видов лабораторных животных в свете сегодняшних представлений о патогенезе ДР, при котором нейродегенеративные изменения в ткани сетчатки появляются уже до и независимо от сосудистой патологии. Конечно, вовлечение в процесс микроциркуляторного русла ускоряет прогрессирование и утяжеляет нейродегенерацию. Исследовать эти первичные проявления нейродегенерации, возникшие независимо от сосудистой патологии, логично именно на животных этих двух названных видов. Поэтому изучение патологии сетчатки при ДР у кроликов и было проведено нами на модели СД, вызванного дитизоном (препарат в истинной дозе 35 мг/кг вводился внутривенно голодавшим двое суток животным), а результаты этих исследований опубликованы в серии журнальных сообщений (Мальцев Э. В. и др., 2011–2013) [6–11]. Главные из этих результатов могут быть вкратце представлены как наличие выраженных нейродегенеративных изменений во всех основных слоях нейросетчатки со значительной убылью ее клеточных элементов различных типов, слиянием ядерных слоев, разрушением слоя фоторецепторов, дополняемых деструкцией пигментного эпителия. Такие изменения носят очаговый характер и сочетаются как с различной патологией сосудистой оболочки, так и ШИК-позитивных углеводсодержащих компонентов сетчатки. К только что сказанному остается добавить, что ДР, моделируемая при развитии СД у морской свинки, еще ждет своего исследователя. Нам лишь представляется правомерным предполагать, что нейродегенеративные изменения, вызванные диабетом, будут присутствовать и в сетчатке этих животных.

В заключение статьи напомним, что любая модель болезни, воссозданная на животных, лишь более-менее полно отражает моделируемое заболевание у человека. Применительно к ДР, достаточно еще раз подчеркнуть, что макула отсутствует у всех видов лабораторных животных (исключая обезьян). А это значит, что воспроизведение каких-либо ее изменений при СД (в том числе и отека) исключено,

если не использовать приматов. В целом же, успехи и недостатки моделирования ДР, изложенные в данном обзоре, надеемся, станут, в определенной мере,

учитываться в дальнейшем, что, в свою очередь, будет способствовать развитию исследований в этой весьма непростой области офтальмологии.

Литература

1. **Бавельский З. Е.** Хелатирование цинка панкреатических бета-клеток как один из механизмов нарушения продукции инсулина: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.03 «Эндокринология» / З. Е. Бавельский. — Киев, 1989. — 37 с.
2. **Вит В. В.** Патологические изменения сетчатки глаза крыс при экспериментальном сахарном диабете 2 типа и их коррекция оральными гелями с биологически активными веществами / В. В. Вит, О. Ю. Цисельская, Ю. В. Цисельский, [и др.] // Офтальмология. — 2013. — Т.10, № 4. — С. 49–52.
3. **Гольдберг Р. С.** Белковые компоненты крови при экспериментальном дитизиновом диабете: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Е. Д. Гольдберг — Алма-Ата, 1964. — 17 с.
4. **Ермакова Н. А.** Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение / Н. А. Ермакова // Клинич. офтальмол. — 2013. — Т.13, № 1. — С. 33–36.
5. **Лекишвили В. П.** Диабетическая ретинопатия / В. П. Лекишвили д. Дж. Скотт. — М.: Медицина, 1968. — 111 с.
6. **Мальцев Э. В.** Состояние сетчатой и сосудистой оболочек 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.
7. **Мальцев Э. В.** Состояние сетчатой и сосудистой оболочек глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 2. Антиоксидантные ферменты и супероксидный кислород / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмол. журн. — 2012. — № 3. — С. 61–67.
8. **Мальцев Э. В.** Состояние сетчатой и сосудистой оболочек глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 3. PAS-позитивный материал / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмол. журн. — 2012. — № 4. — С. 72–77.
9. **Мальцев Э. В.** Состояние сетчатой и сосудистой оболочек глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 4. Сравнительное морфологическое сопоставление феномена нейродегенерации при дитизиновом и стрептозотоциновом диабете / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмол. журн. — 2012. — № 5 — С. 60–66.
10. **Мальцев Э. В.** Состояние сетчатой и сосудистой оболочек глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 5. Сравнительное морфологическое сопоставление PAS (ШИК)-позитивного материала при дитизиновом и стрептозотоциновом диабете / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмология. Восточная Европа. — 2013. — № 1. — С. 63–74.
11. **Мальцев Э. В.** Состояние сетчатой и сосудистой оболочек глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином: Сообщение 6. Сравнительное морфологическое сопоставление пигментного эпителия сетчатки при дитизиновом и стрептозотоциновом диабете / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова [и др.] // Офтальмол. журн. — 2013. — № 6. — С. 73–78.
12. **Науменко Е. В.** Экспериментальный дитизиновый диабет. / Пат. физиол. эксперим. терапия. — 1957. — Т. 1, № 4. — С.26–32.
13. **Орловский М. А.** Экспериментальные исследования сахарного диабета 1 типа: причины меж- и внутри-видовых различий резистентности к диабетогенным факторам (обзор литературы и собственных исследований) / М. А. Орловский // «Журн. АМН України». — 2006. — Т.12., № 2. — С. 255–268.
14. **Полторак В. В.** Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических средств. Методические рекомендации / В. В. Полторак, К. О. Блох, К. М. Малащенко. Харьков. — 1991. — 20с.
15. **Цисельский Ю. В.** Дисбіотичні аспекти патогенезу, профілактики і лікування діабетичної ретинопатії: автореф дис... докт. мед. наук : спец. 14.01.18. «Офтальмологія» / Ю. В. Цисельський. — Одеса, 2011. — 30 с.
16. Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической диабетологии. Под ред. Баранова В. Г. — Ленинград: Наука, Ленинградское отделение, 1983. — 238 с.
17. **Alder V. A.** Overview of studies on metabolic and vascular regulatory changes in early diabetic retinopathy / V. A. Alder, Er Ning Su, Dao- Yi Yu [et al.] // Austr. NZ. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 26, N2. — P. 141–148.
18. **Antonetti D. A.** Diabetic retinopathy. Seenig beyond glucose-induced microvascular disease / D. A. Antonetti, A. J. Barber., S. K. Bronson [et al.] // Diabetes. — 2006. — Vol. 55, № 9. — P. 2401–2411.
19. **Barber A. J.** За развитие диабетической ретинопатии могут отвечать два механизма / A. J. Barber // Новое в офтальмологии. — 2011. — № 1. — С. 50–52.
20. **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.
21. **Barber A. J.** Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin / A. J. Barber, E. Lieth, S. Khin [et al.] // J. Clin Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 783–791.
22. **Bresnick G.** Patterns of ischemia in diabetic retinopathy / G. Bresnick, R. Engerman, M. D. Davis [et al.] // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. — 1976. — Vol. 81. — P. 694–709.
23. **Brownelee M.** The Pathology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism / M. Brownelee // Diabetes. — 2005 — Vol. 54, № 6. — P. 1615–1625.
24. **Chen Y.** PRMT-1 and DDAHs-induced ADMA upregulation is involved in ROS-and RAS-mediated diabetic retinopathy

- nopathy / Y. Chen, Xu Hun., M. Sheng [et al.] // *Exp Eye Res.* — 2009. — Vol. 89, N6. — P. 1028–1034.
25. **Cuthberston R. A.** The effect of murine fetal islet transplants on renal and retinal capillary basement membrane thickness / R. A. Cuthberston, T. E. Mandel // *Transplant Proc.* — 1987. — Vol. 19. — P. 2919–2921.
 26. **Engerman R. L.** Retinopathy in animal models of diabetes / R. L. Engerman, T. S. Kern // *Diabetes/Metabolism Reviews.* — 1995. — Vol. 11, N2. — P. 109–120.
 27. **Fukuda M.** Altered expression of aquaporins 1 and 4 coincides with neurodegenerative events in retinas of spontaneously diabetic Torii rats / M. Fukuda, Y. Nakanishi, M. Fuse M. [et al.] // *Exp Eye Res.* — 2010 — Vol. 90, N 1. — P. 17–25.
 28. **Gardner T. W.** An integrated approach to diabetic retinopathy research / T. W. Gardner, S. F. Abcouver, A. J. Barber [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 129, N 2. — P. 230–235.
 29. **Hatchell D. L.** Progression of diabetic retinopathy in a cat / D. L. Hatchell, R. D. Braun, G. A. Luty [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1995. — Vol. 36. — P. 1067.
 30. **Jonasson O.** The pathophysiology of experimental insulin-deficient diabetes in the monkey / O. Jonasson, C. V. Jones, A. Bauman [et al.] // *Ann Surg.* — 1985. — Vol. 201. — P. 27–39.
 31. **Kakehashi A.** Characteristics of diabetic retinopathy in SDT rats / A. Kakehashi, Y. Saito, K. Mori [et al.] // *Diabetes/Metabolism Res. Rev.* — 2006. — Vol. 22, N 6. — P. 455–461.
 32. **Kato I.** A novel model of insulin-dependent diabetes with renal and retinal lesions by transgenic expression of CaMK2 α (Thr2 86Asp) in pancreatic β -cells / I. Kato, T. Oya, H. Suzuki [et al.] // *Diabetes/ Metabol Res. Rev.* — 2008. — Vol. 24, N 6. — P. 486–497.
 33. **Kern T. S.** In vivo models of diabetic retinopathy / T. S. Kern // In: *Diabetic retinopathy*. E. Duh, ed. — Hammana Press. — 2008. — P.137–156
 34. **Kern T. S.** Comparison of retinal lesions in alloxan-diabetic rats and galactose-fed rats / T. S. Kern, R. L. Engerman // *Curr. Eye Res.* — 1994. — Vol. 13. — P. 863–867.
 35. **Lieth E.** Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy / E. Lieth, A. J. Barber, B. Xu, [et al.] // *Diabetes.* — 1998 — Vol. 47 — P. 815–820.
 36. **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.
 37. **Lu Z. Y.** Retinal changes in Otsuka long-evans Tsuchima Fatty rats (spontaneously diabetic rat) — possibility of a new experimental model for diabetic retinopathy / Z. Y. Lu, A. BhuttoI, T. Amemiya // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 47, N 1. — P. 28–35.
 38. **Martin P. M.** Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice / P. M. Martin, P. Roon, T. K. Van Ellis [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* — 2004. — Vol 45, N 9. — P. 3330–3336.
 39. **Miyamura N, Amemiya T.** Lens and retinal changes in the WBN/kob rat (spontaneously diabetic strain). Electron — microscopic study. // *Ophthalmic Res.* — 1998. — Vol. 30, N4. — P. 221–232.
 40. **Moreno A., De la Cruz J. P., Garcia Campos J.** et al. Prostacyclin–thromboxane balance and retinal vascular pattern in rats with experimentally induced diabetes / A. Moreno A, J. P. De la Cruz, J. Garcia Campos [et al.] // *Canad. J Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 30, N 3. — P. 117–123.
 41. **Ning X.** Neuro-optic cell apoptosis and microangiopathy in KKAY mouse retina / X. Ning, Q. Baoyu, L. Yuzhen [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 13, N 1. — P. 87–92.
 42. **Semkova I.** Retinal localization of the glutamate receptor GluR2 and GluR2-regulating proteins in diabetic rats / I. Semkova, M. Huemmeke, M. S. Ho [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2010. — Vol. 90, N 2. — P. 244–253.
 43. **Shafir E.** Animal models of non-insuline-dependent diabetes / E. Shafir // *Diabetes / Metabol Rev.* — 1992. — Vol. 8, N 3. — P. 179–208.
 44. **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, N 5–6. — P. 149–155.
 45. **The rabbit in eye research.** Ed by **J. H. Prince** Ch. C. Thomas-publisher, Springfield, Illinois, USA. — 1964. — 652 p.
 46. **Tso M. O., Kurosava A., Benhamou E.** et al. Microangiopathic retinopathy in experimental diabetic monkeys / M. O. Tso, A. Kurosava, E. Benhamou [et al.] // *Tr. Am.Ophth. Soc.* — 1988. — Vol. 86. — P. 390–418.
 47. **Tsuji N.** Diabetic retinopathy and choroidal angiopathy in diabetic rats (WBN/Kob) / N. Tsuji, T. Matsuura, K. Ozaki [et al.] // *Exp. Animals.* — 2009. — Vol. 58, N 5. — P. 481–487.
 48. **Van Dijk H. W.** Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients / H. W. Van Dijk, F. D. Verbraak, P. H. Kok // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2012. — Vol. 53. — P. 2715–2719.

Поступила 15.12.2014