

УДК 617.735–002–02:616.379–008.64–092.9–085

Возможность коррекции нарушений гликолитических процессов в сетчатке с помощью кверцетина и липоата при стрептозотоциновом диабете

О. А. Мороз, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина); Закарпатская областная клиническая больница им. А. Новака; Ужгород (Украина)
E-mail: moroz.oleg@gmail.com

Вступ. Актуальність роботи визначається пошуком необхідних засобів лікування експериментального діабету.

Мета дослідження. Вивчити можливість корекції порушень гликолітичних процесів у сітківці за допомогою кверцетину і ліпоата в умовах стрептозотоцинового діабету.

Матеріал та методи. Дослідження проводилися на 55 білих щурах. Піддослідні тварини були розділені на чотири групи: перша — контрольна група (14 щурів); друга — дослідна (14 щурів), з діабетом без застосування препаратів; третя — дослідна група (12 щурів), з діабетом і застосуванням ліпоєвої кислоти; четверта — дослідна група (15 щурів), тварини з діабетом і застосуванням кверцетину. У гомогенатах сітківки та плазмі крові визначали вміст пірувату і лактату.

Результати. В умовах застосування ліпоєвої кислоти та кверцетину відзначалося зниження вмісту метаболітів вуглеводно-фосфорного обміну в сітківці і крові експериментальних тварин при стрептозотоциновому діабеті.

Висновки. 1. Досліджувані препарати запобігали порушенню окислювально-відновлювальних процесів у сітківці. Це підтверджувалося зменшенням концентрації лактату і пірувату в сітківці у тварин з діабетом в умовах застосування досліджуваних препаратів (біофлавоноїду — кверцетину і тіолового препарату — ліпоата). 2. Найбільш виражений захисний ефект щодо ступеня порушення анаеробного і аеробного процесів окислення глюкози в сітківці характерний для ліпоєвої кислоти. 3. Досліджувані препарати (біофлавоноїд — кверцетин і тіолове з'єднання — ліпоєва кислота) проявили свій позитивний метаболічний ефект і на системному рівні. Так, через 6 місяців експерименту під впливом ліпоєвої кислоти рівень лактату в крові знизився на 37,6 %, а пірувату — на 26,2 %, а при впливі кверцетину рівень лактату був знижений на 35,3 %, а пірувату — на 22, 7 % в порівнянні з діабетичними тваринами без застосування препарату.

Ключевые слова: стрептозотоциновый диабет, сетчатка, гликолитические процессы, коррекция, эксперимент

Ключові слова: стрептозотоциновий діабет, сітківка, гліколітичні процеси, корекція, експеримент.

The possibility of correcting violations of glycolytic processes in the retina using quercetin and lipoate with streptozotocin diabetes

O. A. Moroz

SI «Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; Odessa (Ukraine)
The Zakarpatye Regional Clinical Hospital named after. A. Nowak; Uzhgorod (Ukraine)

Introduction. Relevance of the work is to study the effect of quercetin and lipoate in the treatment of experimental diabetes.

Purpose. Explore the possibility of correcting violations of glycolytic processes in the retina using quercetin and lipoate with streptozotocin diabetes.

Methods. Studies were conducted on 55 white rats. Experimental animals were divided into four groups: first — control group (14 rats), the second — experimental group (14 rats), animals with diabetes, without the use of drugs, the third — the experimental group (12 rats), animals with diabetes, and the use of lipoic acid,

the fourth — the experimental group (15 rats), animals with diabetes and the use of quercetin. In retinas homogenates and plasma produced determination of pyruvate and lactate.

Results. *In the context of the application of lipoic acid and quercetin metabolites showed a decrease carbohydrate-phosphorus metabolism in the retina and the blood of experimental animals with streptozotocin diabetes.*

Conclusion. *1. The test drug prevents the degree of violation redox processes in the retina. This was confirmed by a decrease in lactate and pyruvate concentrations in the retina in diabetic animals in the study drugs application (bioflavonoid — quercetin and thiol preparation — lipoate). 2. The most pronounced protective effect on the degree of violation of anaerobic and aerobic glucose oxidation in retina characteristic of lipoic acid. 3. Study drug (bioflavonoid — quercetin and thiol compound — lipoic acid) showed its positive metabolic effect and at the system level. Thus, after 6 months of the experiment under the influence of lipoic acid lactate levels decreased by 37.6 % and pyruvate — 26.2 %, and the quercetin when exposed to lactate was reduced by 35.3 % and pyruvate — 22, 7 % compared to diabetic animals without drug*

Key words: streptozotocin diabetes, retina, glycolytic processes, correction, experiment

Введение. Диабетическая ретинопатия на сегодняшний день является основной причиной слепоты среди людей в возрасте от 20 до 64 лет. Большая их часть болеет сахарным диабетом, который, по мнению многих ученых, является предшественником и основной причиной возникновения диабетической ретинопатии [3, 10, 14, 21].

Можно полагать, что для предотвращения или лечения диабетических осложнений вообще, и диабетических ретинопатий в частности, не обязательно проводить коррекцию всех участвующих в процессе патогенетических факторов, а стоит выделить только те из них, воздействие на которые может обеспечить клинический эффект [2, 7, 8, 9].

Необходимо отметить, что до последнего времени основное внимание в патогенезе диабетической ретинопатии уделялось конечным продуктам гликозилирования, тогда как ранее метаболические нарушения, приводящие к накоплению оксоальдегидов и снижению потенциала антиоксидантной системы рассматривались как дополнительные факторы в патогенезе этого заболевания. В данное время достигнут значительный прогресс в изучении молекулярных основ диабета и сопутствующих ему осложнений, а также раскрыта роль ранних продуктов гликозилирования. Установлено, что высокий уровень глюкозы вызывает цепь метаболических нарушений — как внутри клеток, так и в экстрацеллюлярном пространстве. В качестве пусковых метаболических нарушений, приводящих к поражению сосудистой, нервной и других тканей организма, рассматривается повышенный уровень не только глюкозы, но и целого ряда метаболитов углеводно-фосфорного и липидного обменов, таких как метилглиоксаль, ацетоацетат, диацилглицерин, дезоксиглюкоза и другие. Повышение концентрации этих метаболитов не только отрицательно отражается на состоянии обмена веществ, но и вызывает

нарушения в регуляции обмена и функции клеток [1, 11, 15, 16, 19].

Для выяснения метаболических механизмов, приводящих к накоплению вышеназванных высокореактивных веществ, необходимы, в частности, исследования ключевых продуктов метаболизма, таких как молочная и пировиноградная кислоты, определяющих скорость и направление магистральных процессов в обмене углеводов. В этой связи нами проведено изучение уровня указанных метаболитов в сетчатке экспериментальных животных при развитии стрептозотоцинового диабета [12, 17, 18, 20].

В экспериментальных исследованиях показано, что при развитии стрептозотоцинового диабета в сетчатке отмечается значительное повышение концентрации молочной кислоты и менее выраженное увеличение уровня пировиноградной кислоты [6].

Так как в организме существует защитная ферментативная система (лактатдегидрогеназа), предотвращающая чрезмерное повышение такого токсичного метаболита как пировиноградная кислота путем перевода ее в лактат с помощью восстановленного никотинамидного кофермента и фермента лактатдегидрогеназы, вполне естественно было ожидать чрезмерного повышения в этих условиях концентрации лактата в исследуемых тканях [6].

И действительно, определение лактата выявило резкий подъем его уровня в крови и сетчатой оболочке глаза крыс на 28 сутки развития стрептозотоцинового диабета [6].

В настоящее время в лечении диабетической ретинопатии особый интерес для нас представляют липоевая кислота и кверцетин.

Липоевая кислота обладает высокой скоростью проникновения через биологические мембраны, а наличие тиоловых групп в молекуле липоевой кислоты придает ей свойства антиоксиданта — гасите-

ля свободно-радикальных соединений кислорода, предотвращающего повреждение митохондрий и способствующего более эффективной репарации молекул ДНК после повреждений в результате окислительного стресса.

Кверцетин обладает антиоксидантными, противовоспалительными, ангиопротекторными, противоаллергическими, ранозаживляющими, спазмолитическими, противоопухолевыми, антимикробными и другими фармакологическими свойствами.

Цель работы: изучить возможность коррекции нарушений гликолитических процессов в сетчатке с помощью кверцетина и липоата при стрептозотоциновом диабете.

Материал и методы

Исследования проводились на 55 белых крысах линии Вистар массой 190–210 г.

Подопытные животные были разделены на четыре группы: первая — контрольная группа (14 крыс), вторая — опытная группа (14 крыс), с развивающимся диабетом без применения препаратов; третья — опытная группа (12 крыс) с развивающимся диабетом и применением липоевой кислоты; четвертая — опытная группа (15 крыс) с развивающимся диабетом и применением кверцетина.

Две группы животных с развивающимся диабетом получали перорально кверцетин и липоевую кислоту в дозах эквивалентных лечебным дозировкам на кг массы на протяжении всего периода эксперимента.

Работа с животными проводилась с учетом требований Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с экспериментальными животными, которые были предложены на Совете международных медицинских организаций (1985 г.) «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием экспериментальных животных».

Диабет вызывали путем инъекции стрептозотоцина (55 мг на 1 кг массы тела, интраперитонеально). Инсулин вводился диабетическим животным с моделированным диабетом для предотвращения снижения веса при условии поддержания гипергликемии (уровень сахара в крови колебался от 20–25 мМ).

По истечению двух месяцев развития диабета часть животных (отдельные группы), находящиеся в различных условиях эксперимента, а также нормальных крыс (контроль) декапитировали с предшествующей анестезией тиопенталом натрия (50 мг препарата на 1 кг массы). Глаза энуклеировали на льду при температуре 0–5°C.

Через шесть месяцев развития диабета оставшаяся часть животных, все еще находящихся в различных условиях эксперимента, также забивали в соответствии с правилами работы с экспериментальными животными. Удаленная сетчатка сразу же подвергалась исследованию.

В гомогенатах сетчаток и плазме крови определяли содержание пирувата и лактата.

Принцип метода определения пирувата основан на выявлении восстановленного НАД, который окисляется в процессе восстановления первого под действием фермента лактатдегидрогеназы. Уменьшение количества НАД определяют спектрофотометрически при длине волны 340 нм и рассчитывают содержание пирувата. Для этого в кювету последовательно добавляли 0,2 мл 1 м трис-НС1 буфера (рН

8,0); 0,1 мл 0,1 % раствора НАДН; 0,5 мл нейтрального экстракта плазмы крови или ткани и 0,18 мл дистиллированной воды. Содержимое кювет перемешивали и измеряли значение оптической плотности раствора (E_1). Добавляли 0,02 мл раствора лактатдегидрогеназы (525 Ед/мл реакционного раствора), перемешивали и измеряли оптическую плотность раствора около 3–5 мин до окончания изменений оптической плотности (E_2). В контрольной кювете из реакционного раствора исключали нейтральный экстракт, заменяя его соответствующим объемом дистиллированной воды.

Измерения оптической плотности исследуемого раствора проводили на спектрофотометре «Specol — 210» в 1-см кювете при температуре $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ и длине волны 340 нм.

Полученные результаты использовали для расчета содержания пирувата в исследуемых пробах плазмы крови и тканевых экстрактах с учетом молярного коэффициента экстинкции для НАДН — 6,22 и выражали в ммоль/л или ммоль/г ткани. Коэффициент вариации — 4,4 % [5, 13].

Согласно *принципу метода определения лактата*, при окислении одного моля этого вещества под действием фермента лактатдегидрогеназы, восстанавливается 1 моль НАД с максимумом поглощения при длине волны 340 нм. По увеличению оптической плотности раствора, связанного с образованием НАДН, определяли содержание лактата.

Для этого в кювету последовательно добавляли 0,5 мл глицин-гидразинового буфера (рН 9,0), 0,2 мл 0,33 % раствора НАД, 0,2 мл нейтрализованного экстракта плазмы крови или ткани и 0,08 мл дистиллированной воды. Содержимое кюветы перемешивали и измеряли оптическую плотность раствора (E_1). Добавляли 0,02 мл лактат дегидрогеназы (4200 Ед/мл реакционного раствора), перемешивали и измеряли оптическую плотность раствора в течение ~ 10 мин до окончания изменений оптической плотности (E_2). Для того чтобы учесть изменения в контрольной кювете, из реакционного раствора исключали нейтральный экстракт, заменяя его равноценным объемом дистиллированной воды. Измерения оптической плотности исследуемого раствора проводили на спектрофотометре «Specol — 210» в 1-см кювете при температуре $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ и длине волны 340 нм. Полученные результаты использовали для расчета содержания лактата в исследуемых пробах плазмы крови и тканевых экстрактах с учетом молярного коэффициента экстинкции для НАДН — 6,22 и выражали в ммоль/л или ммоль/г ткани. Коэффициент вариации — 8,1 % [5, 13].

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета SPSS 11.0 [4].

Результаты и их обсуждение

Данные об уровнях лактата и пирувата в плазме крови белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 и 6 месяцев после воздействия липоевой кислоты и кверцетина представлены в таблице 1.

Через 2 месяца после развития диабета содержание лактата в плазме крови у животных с диабетом без применения препаратов было повышено на 95,1 %, что составило $(5,17 \pm 0,34)$ ммоль/л по отношению к норме $(2,65 \pm 0,13)$ ммоль/л ($p < 0,001$), в то время как через 6 месяцев после развития стрептозотоцинового диабета содержание лактата в таких же условиях возрастало на 115,8 %, или $(5,72 \pm 0,37)$ ммоль/л по отношению к норме.

Таблица 1. Содержание лактата и пирувата в плазме крови белых крыс в условиях развития стрептозотоцинового диабета через 2 и 6 месяцев при воздействии липоевой кислоты и кверцетина (ммоль/л)

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Условия эксперимента		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=12	Кверцетин n=15
Диабет, 2 месяца					
Лактат	M	2,65	5,17	3,42	3,55
	m	0,13	0,34	0,26	0,28
	p ₁	–	<0,001	<0,05	<0,01
	% ₁	100,0	195,1	129,1	134,0
	p ₂	–	–	<0,001	<0,01
	% ₂	–	100,0	66,2	68,7
Пируват	M	0,243	0,326	0,261	0,268
	m	0,016	0,023	0,019	0,015
	p ₁	–	<0,01	>0,05	>0,05
	% ₁	100,0	134,2	107,4	110,3
	p ₂	–	–	<0,05	<0,05
	% ₂	–	100,0	80,1	82,2
Диабет, 6 месяцев					
Лактат	M	2,65	5,72	3,57	3,70
	m	0,13	0,37	0,23	0,26
	p ₁	–	<0,001	<0,01	<0,01
	% ₁	100,0	215,8	134,7	139,6
	p ₂	–	–	<0,001	<0,001
	% ₁	–	100,0	62,4	64,7
Пируват	M	0,243	0,370	0,273	0,286
	m	0,016	0,025	0,020	0,018
	p ₁	–	<0,001	>0,05	<0,05
	% ₁	100,0	152,3	112,3	117,7
	p ₂	–	–	<0,01	<0,05
	% ₁	–	100,0	73,8	77,3

Примечание: p₁-уровень значимости различий данных по отношению к норме; p₂-уровень значимости различий данных по отношению к группе «Диабет. Без препарата».

При применении липоевой кислоты содержание лактата в плазме крови у этих животных снизилось до (3,42±0,26) ммоль/л, что составило 33,8 % по отношению к группе диабетических животных без применения препарата (p<0,001). Через 6 месяцев в условиях применения липоевой кислоты содержание лактата в плазме крови диабетических животных снизилось до (3,57±0,23) ммоль/л, т. е. по сравнению с группой «без препарата» — на 37,6 % (p<0,001).

После двух месяцев развития диабета у животных с применением кверцетина содержание лактата понизилось по сравнению с группой животных «без препарата» на 31,3 %, что составило (3,55±0,28) ммоль/л (p<0,01). Через 6 месяцев после начала эксперимента при применении кверцетина содержание лактата понизилось на 35,3 %, т. е. составило (3,70±0,26) ммоль/л по отношению к группе животных, не получавших препарат (p<0,001).

Содержание пирувата у диабетических животных (2 месяца) без препарата было повышено на 34,2 %, что составило (0,326±0,023) ммоль/л по сравнению

с нормой (0,243±0,016) ммоль/л (p<0,01). Через 6 месяцев содержание пирувата в группе животных без препарата возросло на 52,3 %, что составило (0,370±0,025) ммоль/л по сравнению с нормой (p<0,001).

При применении липоевой кислоты через 2 месяца после начала эксперимента содержания пирувата в плазме крови снизилось до (0,261±0,019) ммоль/л, или на 80,1 % по сравнению с группой «без препарата» (p<0,05). Через 6 месяцев у этих животных содержание пирувата в плазме крови составило (0,273±0,020) ммоль/л или 73,8 % по сравнению с группой «без препарата» (p<0,01).

Спустя 2 месяца эксперимента под влиянием кверцетина содержание пирувата понизилось по отношению к группе животных без препарата на 17,8 %, что составило (0,268±0,015) ммоль/л (p<0,05). Через 6 месяцев содержание пирувата понизилось по отношению к группе животных без препарата на 22,7 %, составляя (0,286±0,018) ммоль/л (p<0,05).

Таким образом, очевидно, что липоат оказывал более выраженный нормализующий эффект по сравнению с кверцетином.

Данные о содержании лактата и пирувата в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 и 6 месяцев при воздействии липоевой кислоты и кверцетина представлены в табл. 2.

У животных с двухмесячным стрептозотоциновым диабетом содержание лактата без применения препарата было повышено на 104,1 % по сравнению с нормой (6,56±0,40) ммоль/г (p<0,001) и через 6 месяцев — на 127,9 % по отношению к норме (p<0,001).

Содержание лактата в сетчатке в этой группе животных после применения липоевой кислоты понижалось до (8,34±0,62) ммоль/г, или на 62,3 % по отношению к группе диабетических животных без применения препарата (13,39±0,74) ммоль/г (p<0,001).

При применении липоевой кислоты через шесть месяцев после развития диабета содержание лактата в сетчатке снизилось до (8,86±0,62) ммоль/г т. е. по сравнению с группой диабетических животных без препарата (14,95±0,82) ммоль/г понизилось на 40,7 % (p<0,001).

В группе диабетических животных с применением кверцетина через 2 месяца эксперимента содержание лактата понизилось на 33,6 %, составляя (8,89±0,60) ммоль/г, по сравнению с группой «без препарата» (p<0,001).

Через 6 месяцев при аналогичных условиях у диабетических животных содержание лактата в сетчатке снизилось до (9,37±0,74) ммоль/г, что составило 62,7 % по отношению к группе животных без препарата (p<0,001).

Содержание пирувата без применения препарата было повышено на 35,8 % по сравнению с

Таблица 2. Содержание лактата и пирувата в сетчатке белых крыс в начальные сроки развития стрептозотоцинового диабета через 2 и 6 месяцев при воздействии липоевой кислоты и кверцетина (ммоль/г)

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Условия эксперимента		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=12	Кверцетин n=15
Диабет, 2 месяца					
Лактат	M	6,56	13,39	8,34	8,89
	m	0,40	0,74	0,62	0,60
	p ₁	–	<0,001	<0,05	<0,01
	% ₁	100,0	204,1	127,1	135,5
	p ₂	–	–	<0,001	<0,001
% ₂	–	100,0	62,3	66,4	
Пируват	M	0,212	0,288	0,233	0,240
	m	0,013	0,016	0,015	0,014
	p ₁	–	<0,01	>0,05	<0,05
	% ₁	100,0	135,8	109,9	113,2
	p ₂	–	–	<0,05	<0,05
% ₂	–	100,0	80,9	83,3	
Диабет, 6 месяцев					
Лактат	M	6,56	14,95	8,86	9,37
	m	0,40	0,82	0,62	0,74
	p ₁	–	<0,001	<0,01	<0,01
	% ₁	100,0	227,9	135,1	142,8
	p ₂	–	–	<0,001	<0,001
% ₂	–	100,0	59,3	62,7	
Пируват	M	0,212	0,343	0,245	0,256
	m	0,013	0,019	0,015	0,016
	p ₁	–	<0,001	>0,05	<0,05
	% ₁	100,0	161,8	115,6	120,8
	p ₂	–	–	<0,001	<0,01
% ₂	–	100,0	71,4	74,6	

Примечание: p1-уровень значимости различий данных по отношению к норме; p2-уровень значимости различий данных по отношению к группе «Диабет. Без препарата».

нормой (0,212±0,013) ммоль/г, составляя при этом (0,288±0,016) ммоль/г, а через 6 месяцев возрастало на 61,8 %, т. е. (0,343±0,019) ммоль/г по сравнению с нормой (p<0,001).

Применение липоевой кислоты через 2 месяца привело к понижению содержания пирувата в сетчатке до (0,233±0,015) ммоль/г, что составило 80,9 % по сравнению с группой «без препарата» (p<0,05), а через 6 месяцев уровень пирувата снизился до (0,245±0,015) ммоль/г, т. е. на 28,6 % по

отношению к группе диабетических животных без применения препарата (p<0,001).

Применение кверцетина у этих животных привело к снижению уровня пирувата по отношению к группе животных без препарата до 83,3 %, что составило (0,240±0,014) ммоль/г (p<0,05). Через 6 месяцев содержание пирувата в сетчатке составило (0,256±0,016) ммоль/г, или на 25,4 % по сравнению с диабетическими животными без препарата (p<0,01).

Необходимо указать, что при экспериментальном диабете применение липоата оказывало более выраженный стабилизирующий эффект на метаболизм сетчатки, чем применение биофлавоноида кверцетина.

Полученные нами данные в некоторой степени гармонируют с данными исследований Т. В. Олейник и др. [6], где также определялся уровень лактата и пирувата в крови и сетчатке экспериментальных животных со стрептозотоциновым диабетом. Однако наши исследования проведены в более поздние сроки (2 и 6 месяцев) по сравнению с указанной работой, где эксперименты проводились через 10 и 28 дней с начала развития диабета.

Выводы

Применение исследуемых препаратов снижало степень нарушения окислительно-восстановительных процессов в сетчатке. Это выражалось в уменьшении концентрации лактата и пирувата в сетчатке у животных с диабетом при применении биофлавоноида — кверцетина и тиолового препарата — липоата.

Наиболее выраженный защитный эффект в отношении степени нарушения анаэробного и аэробного процессов окисления глюкозы в сетчатке оказывало применение липоевой кислоты.

Исследуемые препараты (биофлавоноид — кверцетин и тиоловое соединение — липоевая кислота) проявили свой позитивный метаболический эффект и на системном уровне. Так, через 6 месяцев эксперимента под влиянием липоевой кислоты уровень лактата в крови снизился на 37,6 %, а пирувата — на 26,2 %, а при воздействии кверцетина уровень лактата был понижен на 35,3 %, а пирувата — на 22,7 % по сравнению с диабетическими животными без применения препарата.

Литература

1. Александровский А. Я. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 11. — С. 1470–1479.
2. Ефимов А., Скоробонская Н., Зуева Н. Диабетическая невропатия // Ліки України. — 2005. — № 3. — С. 21–25.
3. Леус Н. Ф. Метаболические механизмы развития и перспективы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии // Офтальмол. журн. — 2003. — № 5. — С. 75–80.
4. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках // Спб.: Питер, 2005. — 416 с.
5. Новые методы биохимического анализа // Изд. Ленинградского универ. — 1991. — 395 с.
6. Олейник Т. В., Коломийчук С. Г., Байдан Е. И. Влияние функционально связанных коферментов на уровень ключевых метаболитов углеводно-фосфорного обмена в сетчатке крыс со стрептозото-

- циновым диабетом // Офтальмол. журн. — 2006. — № 1. — С. 50–53.
7. **Пасечникова Н. В., Науменко В. А., Зборовская А. В.** Состояние гематоретинального барьера при диабетической ретинопатии по данным флюорометрии // Офтальмол. журн. — 2008. — № 5. — С. 4–7.
 8. **Пасечникова Н. В.** Лазерное лечение при патологии глазного дна / Н. В. Пасечникова. — Київ, «Видавництво «Наукова думка» НАН України», 2007. — 201 с.
 9. **Полторак В. В., Блох К. О., Малашенко А. М.** // «Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ. Метод. рекомендации». — Харьков, 1991. — 19 с.
 10. **Barber A. J.** A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. // Prog. In Neuro-Psychopharm. & Biol. Psych. — 2003. — Vol. 27. — P. 283–290.
 11. **Barber A. J., Robinson W. F.** Neurodegeneration in Diabetic Retinopathy // Visual Dysfunction in Diabetes Ophthalmol. Res. — 2012. — Vol. 45. — P. 189–209.
 12. **Bergamini C. M., Gambetti S., Dondi A.** Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage // Cur.Pharm. Design. — 2004. — Vol. 10 (14). — P. 1611–1626.
 13. **Bergmeyer H. U.** Methoden der enzymatischen Analyse. — Herausgegeben von H. U. Bergmeyer. — Berlin. — 1986. — 2220 p.
 14. **Bloomgarden Z. T.** Diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. // J. Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30 (3). — P. 760–765.
 15. **Brownlee M.** The pathobiology of diabetic complications (a unifying mechanism). // J. Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 1615–1625.
 16. **Fosmark D. S., Torjesen P. A., Kilhovd B. K.** Increased serum levels of the specific advanced glycation end product methylglyoxal-derived hydroimidazolone are associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // Metabolism. — 2006. — Vol. 55. — P. 232–236.
 17. **Kowluru R. A., Chan P. S.** Oxidative stress and diabetic retinopathy. — Exp. Diabet. Res. — 2007. — 12 p.
 18. **Lorenzi M., Gerhardinger C.** Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 791–804.
 19. **Obrosova I. G., Drel V. R., Kumagai A. K.** Early diabetes-induced biochemical changes in the retina: comparison of rat and mouse models // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 2525–2533.
 20. **Rabbani N., Thornaley P. J.** The Critical Role of Methylglyoxal and Glyoxalase 1 in Diabetic Nephropathy // Diabetes. — 2014. — Vol. 63. — P. 50–52.
 21. **Simo S., Hernandez C.** Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives // Trends in Endocrinology and Metabolism. — 2014. — Vol. 25. — P. 23–33.

Послупила 27.01.2015

References

1. **Aleksandrovskii AY.** Molecular mechanisms of development of diabetic complications. Biokhimiia. 1998;63(11): 1470–9. In Russian.
2. **Yefimov A, Skorobronskaia N, Zuieva N.** Diabetic neuropathy. Liky Ukrainy. 2005;3:21–5. In Russian.
3. **Leus NF.** Metabolic mechanisms of development and prospects of medical treatment of diabetic retinopathy. Oftalmol Zh. 2003;5:75–80. In Russian.
4. **Nasledov A.** SPSS computer analysis of data in psychology and social sciences. Spb.:Piter; 2005. 416 p.
5. **New methods of biochemical analysis.** Izd. Leningradskogo univer; 1991. 395 p.
6. **Oleinik TV, Kolomiichuk SG, Baidan EI.** Influence of coenzyme functionally related to the level of key metabolites of carbohydrate-phosphorus metabolism in the retina of rats with streptozotocin diabetes. Oftalmol Zh. 2006;1:50–3. In Russian.
7. **Pasychnikova NV, Naumenko AV, Zborovskaia AV.** The state of the blood retinal barrier in diabetic retinopathy according fluorometry. Oftalmopl Zh. 2008;5:4–7. In Russian.
8. **Pasychnikova NV.** Laser treatment of the pathology of the fundus. Kyiv: NAukova Dumka; 2007. 201 p.
9. **Poltorak VV, Blokh KO, Malashenko AM.** Experimental modeling of diabetes to study the specific effect of new antidiabetic agents. Metodological recommendations. Khar'kov; 1991. 19 p.
10. **Barber A J.** A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. Prog. In Neuro-Psychopharm. & Biol. Psych. 2003; 27:283–90.
11. **Barber AJ, Robinson WF.** Neurodegeneration in Diabetic Retinopathy. Visual Dysfunction in Diabetes Ophthalmol. Res. 2012;45:189–209.
12. **Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A.** Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. Cur.Pharm. Design. 2004;10(14):1611–26.
13. **Bergmeyer HU.** Methoden der enzymatischen Analyse. Herausgegeben von H. U. Bergmeyer. Berlin. 1986; 2220 p.
14. **Bloomgarden ZT.** Diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. J. Diabetes Care. 2007;30(3):760–5.
15. **Brownlee M.** The pathobiology of diabetic complications (a unifying mechanism). J. Diabetes. 2005;54:1615–25.
16. **Fosmark DS, Torjesen PA, Kilhovd BK.** Increased serum levels of the specific advanced glycation end product methylglyoxal-derived hydroimidazolone are associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2006;55:232–6.
17. **Kowluru RA, Chan PS.** Oxidative stress and diabetic retinopathy. Exp. Diabet. Res. 2007. 12 p.
18. **Lorenzi M, Gerhardinger C.** Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. Diabetologia. 2001;44:791–804.
19. **Obrosova IG, Drel VR, Kumagai AK.** Early diabetes-induced biochemical changes in the retina: comparison of rat and mouse models. Diabetologia. 2006; 49:2525–33.
20. **Rabbani N, Thornaley PJ.** The Critical Role of Methylglyoxal and Glyoxalase 1 in Diabetic Nephropathy. Diabetes. 2014;63:50–2.
21. **Simo S, Hernandez C.** Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2014;25: 23–33.

Received 27.01.2015