

УДК 617.7.31/.35:616.379–008.64–092.9+617.7–007.681–07+577.11

Влияние гипертензии на процессы пероксидации в сетчатке и зрительном нерве при экспериментальном диабете

В. Р. Юревич, доцент, канд. мед. наук

Львовский национальный
медицинский университет им.
Д. Галицкого

E-mail: yurevych@yahoo.com

Ключові слова: сітківка, зоровий нерв, пероксидація, діабет, гіпертензія

Ключевые слова: сетчатка, зрительный нерв, пероксидация, диабет, гипертензия

Вступ. Питання лікування нейродегенеративних захворювань органа зору є найактуальнішою проблемою офтальмології.

Мета. Вивчити вплив гіпертензії на процеси пероксидації в тканинах ока при експериментальному діабеті.

Методи дослідження. Дослідження проводилися на 34 кроликах. Піддослідні тварини були розділені на чотири групи: перша — контрольна група (10 кроликів), друга — дослідна група, тварини з діабетом в умовах гіпертензії (8 кроликів), третя — дослідна група, тварини з діабетом (8 кроликів), четверта — дослідна група, тварини з гіпертензією (8 кроликів). У тканинах ізольованої сітківки та зорового нерва визначали вміст малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів.

Результати. При стрептозотоциновому діабеті у тварин з експериментальною гіпертензією інтенсивність процесів пероксидації помітно зростає в порівнянні з дослідними, в яких індуковано тільки цукровий діабет.

Висновки. Експериментально встановлено, що розвиток гіпертензії у тварин з цукровим діабетом призводить до істотного посилення процесів пероксидації в нейтральних тканинах ока, в порівнянні з діабетичними тваринами без гіпертензії. Так, в сітківці і зоровому нерві концентрація проміжних і кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів була відносно підвищена на 22,9 % і 27,7 % відповідно. Цей фактор є важливою патогенетичною ланкою, що сприяє прискоренню розвитку нейродегенеративних процесів в зоровому аналізаторі при цукровому діабеті в поєднанні з гіпертензією.

Effect of hypertension on peroxidation processes in the retina and optic nerve in experimental diabetes

V. R. Yurevich

Lviv National Medical University
named after D. Galitsky; Lviv (Ukraine)

Introduction. Questions treatment of neurodegenerative diseases of the vision is the most urgent problem of ophthalmology.

Purpose. Study the effect of hypertension on peroxidation processes in the eye tissues in experimental diabetes.

Methods. Studies were conducted on 34 rabbits. The experimental animals were divided into four groups: the first group — control group (10 rabbits), the second — an experienced group of animals with diabetes in terms of hypertension (8 rabbits), the third — an experienced group of animals with diabetes (8 rabbits), the fourth — the experimental group animals with hypertension (8 rabbits). In isolated tissues of the retina and optic nerve tissue content determination made malondialdehyde and diene conjugates.

Results. When streptozotocin diabetes in animals with experimental hypertension intensity of peroxidation markedly increased compared to experiments in which only induced diabetes.

Conclusions. It was established experimentally that the development of hypertension in animals with diabetes mellitus leads to a significant enhancement of peroxidation processes in the nervous tissues, compared to diabetic animals without hypertension. For example, in the retina and optic nerve concentration of intermediate and final products of lipid peroxidation was relatively increased — by

© В. Р. Юревич, 2015

Key words: retinas, zrytelnyy nerve peroksydatsyya, dyabet, hypertension

22.9 % and 27.7 %, respectively. This factor is an important pathogenetic link to accelerating the development of neurodegenerative processes in the visual analyzer in diabetes mellitus combined with hypertension.

Введение. Вопросы лечения нейродегенеративных заболеваний органа зрения являются самой актуальной проблемой офтальмологии. Особого внимания заслуживает поиск эффективных способов лечения глаукоматозной нейропатии у больных сахарным диабетом. Несомненно, что углубленные исследования патогенетических особенностей указанных заболеваний необходимы для достижения прогресса в этом направлении [2].

При этом следует подчеркнуть чрезвычайную значимость затруднений, связанных с выяснением патогенетических механизмов и разработкой лечебно-профилактических мероприятий, возникающих при развитии первичной открытоугольной глаукомы у больных сахарным диабетом [6].

По данным большинства отечественных и зарубежных исследователей, первичная глаукома у больных сахарным диабетом встречается значительно чаще (4,7–14,0 %), чем среди остального населения в возрасте старше 40 лет [9].

В свете современных воззрений глаукома рассматривается как нейродегенеративное заболевание органа зрения — глаукоматозная оптическая нейропатия [5, 7, 9, 17].

В последние годы значительно возрос интерес к проблеме перекисного окисления липидов при глаукоме [8]. Большинство исследователей полагают, что в основе механизма повреждения клеточных мембран лежит процесс свободно-радикального окисления, в частности, перекисного окисления липидов, в физиологических условиях участвующего в регуляции клеточного деления, биосинтезе простагландинов, нуклеиновых кислот, лейкотриенов, реакции окислительного фосфорилирования и регуляции проницаемости мембран [1, 4, 10, 20].

Благодаря исследованиям многих ученых было установлено, что активация процессов свободно-радикального окисления является важнейшим звеном в стрессовых реакциях организма и его адаптации к воздействию гипоксии. Однако при развитии патологических процессов в организме наблюдается чрезмерная активация процессов свободно-радикального окисления, что приводит к избыточному накоплению промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, которые оказывают патогенное воздействие на организм [13, 19].

Кроме того, активация процесса перекисидации ведет к снижению уровня ненасыщенных жирных кислот, что способствует увеличению вязкости липидного биослоя клеточных мембран. Продукты

переокисления липидов (альдегиды, кетоны, свободные радикалы, перекиси) инактивируют тиоловые группы ферментов, подавляют окислительное фосфорилирование, вызывают деструкцию эластичных волокон и деполимеризацию мукополисахаридов. При этом нарушаются белково-липидные и липидо-липидные связи, уменьшается активность мембрано-связанных ферментов. Все это вызывает повреждение биомембран и нарушает транспортные процессы и избирательную проницаемость для ионов. Вследствие этого происходит накопление в клетке ионов кальция и натрия, что приводит к гибели клетки [14].

В последние годы на диабетическую ретинопатию, как и на глаукому, начал формироваться новый взгляд как на нейродегенеративное заболевание глаза. Установлено, что нейродегенерация сетчатки — наиболее раннее и стойкое проявление гипергликемии [6].

В настоящее время доказано, что высокий уровень глюкозы приводит к множеству метаболических нарушений:

1. гликозилирование (гликирование) белков тканей и сосудистой стенки;
2. активация свободно-радикального окисления, которое увеличивает продукцию активных форм кислорода, главным образом, супероксидного анион-радикала (O_2^-), гидроксильного радикала (OH), перекиси водорода (H_2O_2), пероксинитрита (ONOO). Активные формы кислорода, в свою очередь, обуславливают повышение образования эйкозаноидов, активацию фосфолипазы A_2 , инактивацию ингибитора протеаз (α_1 — ИП) и т. д.;
3. активация альдозоредуктазы и накопление сорбита (сорбитола), ведущая к возрастанию осмотического давления, набуханию и последующей гибели клетки [16, 21].

Кроме того, гипергликемия вызывает также целый ряд других патохимических процессов.

В качестве пусковых метаболических нарушений, приводящих к поражению сосудистой, нервной и других тканей организма, рассматривается, в первую очередь, увеличение концентрации целого ряда токсических метаболитов углеводно-фосфорного и липидного обменов. К числу подобных метаболитов в первую очередь относятся метилглиоксаль, ацетоацетат, глиоксаль, диаглицерин, сорбитол, дезоксиглюкоза и другие [3].

Исходя из вышесказанного — как в патогенезе глаукомы, так и в механизмах поражения органа зрения при сахарном диабете, — очень много общих и однонаправленных патофизиологических

и патохимических механизмов. В первую очередь, это состояние оксидативного стресса.

В этой связи особую актуальность приобретают исследования, направленные на выяснение патогенетических особенностей нейродегенеративных процессов в зрительном нерве и сетчатке при сочетании диабетической ретинопатии и глаукоматозной оптической нейропатии. Это в особенности относится к исследованиям различных показателей оксидативного стресса и, в частности, процессов перекисного окисления липидов.

Цель работы: изучить влияние гипертензии на процессы перекисидации в тканях глаза при экспериментальном диабете.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились на 34 кроликах (массой 2,5–3,2 кг).

Подопытные животные были разделены на четыре группы: первая — контрольная группа (10 кроликов), вторая — опытная группа, животные с диабетом в условиях гипертензии (8 кроликов), третья — опытная группа, животные с диабетом (8 кроликов), четвертая — опытная группа, животные с гипертензией (8 кроликов). Все группы были подразделены на две подгруппы по срокам наблюдения I — 3 недели, II — 6 недель.

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

Диабет вызывали путем инъекции стрептозотоцина (65 мг на 1 кг массы тела, внутривенно) [18, 22].

Все животные перед экспериментом и в ходе эксперимента подвергались измерению внутриглазного давления с использованием пневмотонометра TOPCON CT-80.

Для моделирования гипертензии в переднюю камеру глаза опытные животные получали инъекции 0,2 % раствора метилцеллюлозы. Немедленно после инъекции кролики проверялись путем биомикроскопии для оценки травмы, возможной в процессе инъекции. Тонометрию в начальные сроки производили через каждые несколько часов [20, 23].

Животные подвергались общей анестезии путем введения кетамина 50 мг/кг, местно применяли глазные капли — 0,5 % раствор прокаина гидрохлорида — инстиллируемые в конъюнктивальный мешок за 1 минуту до инъекции.

В конце эксперимента (через 3 и 6 недель после моделирования гипертензии) все кролики были забиты с помощью летальной дозы пентобарбитола натрия (100 мг на кг, вводимого в маргинальную ушную вену).

В тканях изолированной сетчатки и зрительного нерва определяли содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов.

Принцип метода определения содержания малонового диальдегида состоит в том, что при температуре 100°C в кислой среде малоновый диальдегид реагирует с 2-тиобарбитуровой кислотой, образуя окрашенный триметиновый комплекс с максимумом поглощения при длине волны 532 нм. Гомогенат готовили в соотношении 1:10 (вес ткани: объем среды для гомогенизации). К исследуемой жидкости объ-

емом 0,1 мл добавляли 3 мл 1 % ортофосфорной кислоты (рН 2,0), 1 мл 0,6 % раствора тиобарбитуровой кислоты и 0,1 мл 0,28 % раствора сернокислого железа. Пробирки помещали в кипящую водяную баню на 60 мин, а затем охлаждали в холодной воде при 0°C — 2°C, добавляли 4 мл бутанола, тщательно перемешивали и центрифугировали 10 мин при 3 тыс. об/мин. Измеряли оптическую плотность верхней фазы на спектроколориметре «Specol — 210» при длине волны 535 нм против бутанола. Расчет содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, проводили с учетом коэффициента молярной экстинкции малонового диальдегида — $1,56 \cdot 10^5$ моль⁻¹·см⁻¹ и выражали в нмоль/г ткани. Коэффициент вариации метода — 5,2 % [11].

Принцип метода определения диеновых конъюгатов основан на том, что при перекисном окислении на стадии образования свободных радикалов в молекулах полиненасыщенных высших жирных кислот возникает система сопряженных двойных связей, что сопровождается появлением нового максимума в спектре поглощения 233 нм. Гомогенат готовили в соотношении 1:10 (вес ткани: объем среды для гомогенизации). К 0,5 мл исследуемой жидкости добавляли 4,5 мл экстрагирующей смеси гептана с изопропиловым спиртом в соотношении 1:1 (объем:объем). После экстракции к смеси добавляли 0,5 мл дистиллированной воды и отбирали из верхней (гептановой) фазы расслоившейся пробы 0,5 мл и смешивали с 2,5 мл этилового спирта. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-26 при 233 нм против этилового спирта. Содержание диеновых конъюгатов рассчитывали с учетом молярного коэффициента экстинкции $2,2 \cdot 10^5$ М⁻¹·см⁻¹ и выражали в нмоль/г ткани. Коэффициент вариации метода — 4 % [11].

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета SPSS 11.0 [12].

Результаты и их обсуждение

Данные о влиянии гипертензии на процессы перекисидации в сетчатке и зрительном нерве при экспериментальном диабете у кроликов представлены в таблице 1.

Необходимо указать, что содержание малонового диальдегида у животных с диабетом и гипертензией возрастало в I срок — до 194,2 %, т.е. ($1782,06 \pm 90,32$) нмоль/г ($p < 0,001$), во II срок исследуемый показатель был повышен до ($2114,26 \pm 124,30$) нмоль/г, что составило 230,4 % по отношению к норме ($917,64 \pm 52,14$) нмоль/г ($p < 0,001$).

Уровень малонового диальдегида в группе животных с диабетом был повышен до ($1518,20 \pm 84,68$) нмоль/г, что составило 167,3 % — в I срок ($p < 0,01$) и до ($1655,32 \pm 96,70$) нмоль/г — во II период наблюдения ($p < 0,001$), т.е. 182,4 % сравнительно с нормой ($907,52 \pm 57,36$) нмоль/г.

При сопоставлении данных двух опытных групп, оказалось, что содержание малонового диальдегида у животных с диабетом и гипертензией повышалось в большей степени по сравнению с данными, когда диабет вызывали у животных без гипертензии. Так, в первый срок увеличение составило 17,4 % ($p < 0,05$), во второй срок — 27,7 %, при этом ($p < 0,01$).

Таблица 1. Влияние гипертензии на процессы пероксидации в сетчатке и зрительном нерве при экспериментальном диабете у кроликов (n=8–10).

Исследуемый показатель	Статистич. показатели	Условия эксперимента		
		Норма	I срок	II срок
Малоновый диальдегид (нмоль/г ткани)	Диабет+гипертензия			
	M±m	917,64±52,14	1782,06±90,30	2114,26±124,30
	p	–	<0,001	<0,001
	%	100,0	194,2	230,4
	p1	>0,05	<0,05	<0,05
	%1	101,1	117,4	127,7
	p2	>0,05	<0,01	<0,01
	%2	100,6	130,0	137,7
	Диабет			
	M±m	907,52±57,36	1518,20±84,68	1655,32±96,70
	p	–	<0,001	<0,001
	%	100,0	167,3	182,4
Гипертензия				
M±m	912,35±68,40	1370,34±90,26	1535,48±102,35	
p	–	<0,01	<0,001	
%	100,0	150,2	168,3	
Диеновые конъюгаты (нмоль/г ткани)	Диабет+гипертензия			
	M±m	172,50±11,46	294,12±18,30	354,15±20,45
	p	–	<0,001	<0,001
	%	100,0	170,5	205,3
	p1	>0,05	>0,05	<0,05
	%1	98,4	112,8	122,9
	p2	>0,05	<0,05	<0,01
	%2	101,2	134,2	139,7
	Диабет			
	M±m	175,34±10,42	260,73±15,50	288,09±17,67
	p	–	<0,001	<0,001
	%	100,0	148,7	164,3
Гипертензия				
M±m	170,45±13,78	219,20±17,26	253,46±20,74	
p	–	<0,05	<0,01	
%	100,0	128,6	148,7	

Примечание: p — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Норма»; p1 — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Диабет»; p2 — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Гипертензия».

Содержание малонового диальдегида в сетчатке и зрительном нерве животных с гипертензией было повышено по сравнению с нормой (912,35±68,4) нмоль/г и составило (1370,34±90,26) нмоль/г, т.е. 150,2 % в I срок (p<0,01), а во второй период наблюдения — (1535,48±102,35) нмоль/г, т.е. 168,3 % (p<0,001).

Сравнивая две опытные группы, можно отметить, что содержание малонового диальдегида у животных с диабетом и гипертензией повышалось в большей степени по сравнению с данными, когда гипертензию вызывали у животных без диабета. Так, в первый срок увеличение составило 30,0 % (p<0,01), во второй срок — 37,7 %, (p<0,01).

Содержание диеновых конъюгатов в сетчатке и зрительном нерве экспериментальных животных с диабетом и гипертензией было повышено во все периоды наблюдения, составляя в I срок — 170,5 %, т.е. (294,12±18,30) нмоль/г (p<0,001), во II срок ис-

следуемый показатель повысился до (354,15±20,45) нмоль/г, что составило 205,3 % по отношению к норме (172,50±11,46) нмоль/г (p<0,001).

В группе животных с диабетом содержание диеновых конъюгатов в сетчатке и зрительном нерве возрастало до 148,7 %, составляя (260,73±15,50) нмоль/г — в I срок (p<0,001), до 164,3 %, что составило (288,09±17,67) нмоль/г — во II период (p<0,001) сравнительно с нормой (175,34±10,42) нмоль/г.

Следует указать, что во все сроки исследования у животных с диабетом в условиях развития гипертензии отмечается увеличение содержания диеновых конъюгатов, по сравнению с группой животных с диабетом без гипертензии. Так, в первый срок возрастание составляет — 12,8 %, во второй срок — 22,9 %.

Содержание диеновых конъюгатов в сетчатке и зрительном нерве животных с гипертензией увели-

чивалось в I срок — до $(219,20 \pm 17,26)$ нмоль/г, т.е. 128,6 % ($p < 0,05$), во второй срок — до $(253,46 \pm 20,74)$ нмоль/г, составляя 148,7 % ($p < 0,01$) относительно нормы ($170,45 \pm 13,78$) нмоль/г.

Можно отметить, что содержание диеновых конъюгатов у животных с диабетом и гипертензией повышалось в большей степени по сравнению с данными, когда гипертензию вызывали у животных без диабета. Так, в первый срок повышение составило 34,2 % ($p < 0,05$), во второй срок — 39,7 % ($p < 0,01$).

Анализируя результаты изучения процессов перекисидации по уровню продуктов перекисного окисления липидов в тканях глаза при стрептозотоциновом диабете у животных с экспериментальной гипертензией, необходимо прежде всего отметить, что в этих условиях интенсивность процессов перекисидации заметно возрастает по сравнению с опытами, в которых индуцирован только сахарный диабет. Это положение подтверждается также и данными о состоянии энзиматической антиоксидантной системы в сетчатке и зрительном нерве, когда активность глутатионпероксидазы у кроликов с сахарным диабетом под влиянием экспериментальной гипертензии снижалась менее значительно по сравнению с активностью супероксиддисмутазы и каталазы.

В целом, данные о состоянии перекисного окисления липидов в сетчатке и зрительном нерве рас-

крывают существенное звено нейрального оксидативного стресса, ответственного за глаукоматозную нейродегенерацию и диабетическую нейропатию.

Таким образом, нами выявлена определенная специфичность патогенного воздействия гипертензии на нервную ткань органа зрения у животных со стрептозотоциновым диабетом.

Наиболее заметный синергизм патогенных воздействий гипергликемии и гипертензии характерен для процессов перекисидации липидов в сетчатке и зрительном нерве. Этот факт необходимо учитывать при разработке системы нейропротекции зрительного анализатора у больных сахарным диабетом с сопутствующей гипертензией.

Вывод

Экспериментально установлено, что развитие гипертензии у животных с сахарным диабетом приводит к существенному усилению процессов перекисидации в нейральных тканях глаза, по сравнению с диабетическими животными без гипертензии. Так, в сетчатке и зрительном нерве концентрация промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов была относительно повышена — на 22,9 % и 27,7 % соответственно. Этот фактор является важным патогенетическим звеном, способствующим ускорению развития нейродегенеративных процессов в зрительном анализаторе при сахарном диабете в сочетании с гипертензией.

Литература

1. Алексеев В. Н., Мартынова Е. Б., Садков В. И. Роль перекисного окисления в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Офтальмол. журн. — 2000. — № 1. — С. 12–17.
2. Анина Е. А., Мартопляс К. В. Глаукома у взрослого населения Украины // Філатовські читання: наук.-практ. конф. офтальмол. з міжнар. участю: тези доп. — Одеса. — 2009. — С. 80–81.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 3. — С. 22–32.
4. Волков В. В. Глаукома открытоугольная. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2008. — 352 с.
5. Еричев В. П., Туманов В. П., Панюшкина Л. А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания // Глаукома. — 2012. — № 1. — С. 62–68.
6. Ефимов А., Скоробонская Н., Зуева Н. Диабетическая невропатия // Ліки України. — 2005. — № 3. — С. 21–25.
7. Завгородняя Н. Г., Пасечникова Н. В. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему. — Запорожье-Одесса: ЧП «Агенство Орбита ЮГ», 2010. — 192 с.
8. Кравчук Е. А. Роль свободно-радикального окисления в патогенезе заболеваний глаз // Вестник офтальмологии. — 2004. — Т. 120. — № 5. — С. 48–51.
9. Мальцев Э. В., Зборовская А. В., Дорохова А. Э. Нейродегенерация и нейропротекция при диабетической ретинопатии // Офтальмол. журнал. — 2012. — № 1. — С. 67–72.
10. Михайцева И. Н., Кашинцева Л. Т., Липовецкая Е. М., Копп О. П. Адреналиновая инициация перекисного окисления липидов и его блокада верапилом в эксперименте на модели адреналин-индуцированной глаукомы // Тезисы докл. I Российск. конгр. По патофизиол. — Москва. 17–19 октября 1996. — С. 186.
11. Новые методы биохимического анализа. // Изд. Ленинградского универ. — 1991. — 395 с.
12. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Медиа Сфера, 2002. — С. 312.
13. Ahmed F. N., Naqvi F. N., Shafiq F. Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus // Ann. NY Acad. Sci. — 2006. — V. 1084. — P. 481–489.
14. Baydas G., Tuzcu M., Yasar A. Early changes in glial reactivity and lipid peroxidation in diabetic rat retina: effects of melatonin // Acta Diabetol. — 2004. — Vol. 41. — № 3. — P. 20–24.
15. Bouhenni R. A., J. Dunmire, A. Sewell, D. P. Edward. Animal Models of Glaucoma // J. Biomed. Biotech. — 2012. — Vol. 2. — P. 602–609.

16. **Feng B., Ruiz M. A., Chakrabarti S.** Oxidative-stress-induced epigenetic changes in chronic diabetic complications // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 91. — P.213–220.
17. **Karydis A., Korou L. M.** Investigation of the Impact of Nerve Growth Factor Intravitreal Administration on Ganglion Cell Degeneration in an Experimental Model of Elevated Intraocular Pressure in Rabbits // *J. Animal and Veterinary Advances.* — 2014. — Vol.13. — P.745–751.
18. **Kedar P., Chakrabarti C. H.** Effect of Jambolan seed treatment on blood sugar lipids and urea in streptozotocine induced diabetes in rabbits // *Indian J. Physiology Pharmacology.* — 1983. — Vol.27. — P. 135–140.
19. **Kumar D. M., Agarwal N.** Oxidative stress in glaucoma: a burden of evidence // *J Glaucoma.* — 2007. — V.16. — P.334–343.
20. **Lambiase A., Centofanti M., Micera A.** Nerve growth factor (NGF) reduces and NGF antibody exacerbates retinal damage induced in rabbit by experimental ocular hypertension // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1997. — Vol.235. — P.780–785.
21. **Pan H.-Z., Zhang H., Chang D.** The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic // *Br. J Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92. — P.548–551.
22. **Wang J., Wan R., Mo Y.** Creating a long-term diabetic rabbit model // *Exp. Diabetes res.* — 2010. — Vol. 6. — P.1–10.
23. **Zhu M. D., Cai F. Y.** Development of experimental chronic intraocular hypertension in the rabbit // *Australian and New Zeland J Ophthalmol.* — 1992. — Vol.20. — P. 225–234.

Поступила 16.01.2015.

References

1. **Alekseev VN, Martynova EB, Sadkov VI.** The role of peroxidation in the pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Oftalmol Zh.* 200;1:12–17. In Russian.
2. **Anina EA, Martoplyas KV.** Glaucoma in the adult population of Ukraine. *Filatov Readings: scientific conference of ophthalmologists with international participation: theses.* Odessa; 2009. 80–81. In Russian.
3. **Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaia VM.** Role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy and the possibility of correcting by preparations α -lipoic acid. *Problemy endokrinologii.* 2005;51(3):22–32. In Russian.
4. **Volkov VV.** Open-angle glaucoma. Moscow: OOO «Meditsinskoie informatsionnoie agenstvo»; 2008. 352 p.
5. **Erichev VP, Tumanov VP, Panyushkina LA.** Glaucoma and neurodegenerative disease. *Glaukoma.* 2012;1:62–68. In Russian.
6. **Efimov A, Skorobonskaia N, Zuieva N.** Diabetic neuropathy. *Liky Ukrainy.* 2005;3:21–25. In Russian.
7. **Zavgorodnyaya NG, Pasychnikova NV.** Primary glaucoma. A new look at an old problem. *Zaporozhyi — Odessa: ChP «Agenstvo Orbita Yug»;* 2010. 192 p.
8. **Kravchuk EA.** The role of free radical oxidation in the pathogenesis of eye diseases. *Vestnik Oftalmol.* 2004;120(5):48–51. In Russian.
9. **Maltsev EV, Zborovskaia AV, Dorokhova AE.** Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy. *Oftalmol Zh.* 2012;1:67–72. In Russian.
10. **Mikheitseva IN, Kashintseva LT, Lipovetskaia EM, Kopp OP.** Adrenaline initiation of lipid peroxidation and its blockade by verapilom in experimental models of adrenaline-induced glaucoma. *Proceedings of I Russian Congress on Pathophysiology.* Moscow. 17–19 October. 186. In Russian.
11. **New methods of biochemical analysis.** *Izd. Leningradskogo Universiteta;* 1991. 395 p.
12. **Rebrova OYu.** Statistical analysis of medical data. The use of the software package STATISTICA. M.: Media Sfera; 2002. 312 p.
13. **Ahmed FN, Naqvi FN, Shafiq F.** Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006;1084:481–489.
14. **Baydas G, Tuzcu M, Yasar A.** Early changes in glial reactivity and lipid peroxidation in diabetic rat retina: effects of melatonin. *Acta Diabetol.* 2004;41(3):20–24.
15. **Bouhenni RA, Dunmire J, Sewell A, Edward DP.** Animal Models of Glaucoma. *J. Biomed. Biotech.* 2012;2:602–609.
16. **Feng B, Ruiz MA, Chakrabarti S.** Oxidative-stress-induced epigenetic changes in chronic diabetic complications. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 91:213–220.
17. **Karydis A, Korou LM.** Investigation of the Impact of Nerve Growth Factor Intravitreal Administration on Ganglion Cell Degeneration in an Experimental Model of Elevated Intraocular Pressure in Rabbits. *J. Animal and Veterinary Advances.* 2014;13:745–751.
18. **Kedar P, Chakrabarti CH.** Effect of Jambolan seed treatment on blood sugar lipids and urea in streptozotocine induced diabetes in rabbits. *Indian J. Physiology Pharmacology.* 1983;27:135–140.
19. **Kumar DM, Agarwal N.** Oxidative stress in glaucoma: a burden of evidence. *J Glaucoma.* 2007;16:334–343.
20. **Lambiase A, Centofanti M, Micera A.** Nerve growth factor (NGF) reduces and NGF antibody exacerbates retinal damage induced in rabbit by experimental ocular hypertension. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1997;235:780–785.
21. **Pan H-Z, Zhang H, Chang D.** The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic. *Br. J Ophthalmol.* 2008;92:548–551.
22. **Wang J, Wan R, Mo Y.** Creating a long-term diabetic rabbit model // *Exp. Diabetes res.* 2010;6:1–10.
23. **Zhu MD, Cai FY.** Development of experimental chronic intraocular hypertension in the rabbit. *Australian and New Zeland J Ophthalmol.* 1992;20:225–234.

Received 16.01.2015.