

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

Стабилизирующее влияние кверцетина и липоата на энзиматическую антиоксидантную систему (глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу) в сетчатке при диабете в эксперименте

О. А. Мороз, канд. мед. наук

Закарпатская областная
клиническая больница им.
А. Новака; Ужгород (Украина)
E-mail: moroz.oleg@gmail.com

Вступ. Актуальність роботи полягає у вивченні дії кверцетину і ліпоата при лікуванні діабету в експерименті.

Мета. Вивчити вплив кверцетину та ліпоата на ферменти антиоксидантної системи, зокрема, глутатионпероксидази і глутатионредуктази при експериментальному діабеті.

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

Результати. Застосування тіолового препарату і біофлавоноїду в значній мірі сприяє стабілізації процесів знешкодження гідропероксидів в сітківці в умовах експериментального діабету. Необхідно відзначити також, що дія тіолового препарату — ліпоєвої кислоти було більш виражено, у порівнянні з кверцетином.

Висновок. Дія препаратів ліпоєвої кислоти і кверцетину при експериментальному діабеті (2 і 6 місяців) значною мірою дозволяє запобігти пригнічення ферментів антиоксидантної системи в сітківці тварин. Це підтверджується зростанням активності глутатионпероксидази в сітківці при застосуванні ліпоата на 65,0 % (через 2 місяці) і на 74,3 % (через 6 місяців), а глутатионредуктази — на 26,7 % (через 2 місяці) і на 34,4 % (через 6 місяців) щодо групи тварин без застосування препаратів. Введення кверцетину підвищує активність глутатионпероксидази на 60,6 % (через 2 місяці) і на 65,9 % після шести місяців, а глутатионредуктази на 20,4 і 29,8 % відповідно. Найбільш виражений вплив щодо зниження ступеня пошкодження ферментів антиоксидантної системи характерний для ліпоєвої кислоти.

Ключевые слова: диабет стрепто-зотоцинового, сетчатка, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, кверцетин, липоат, эксперимент

Ключові слова: діабет стрепто-зотоциновий, сітківка, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, кверцетин, ліпоат, експеримент

Введение. Сахарный диабет (СД) занимает третье место среди непосредственных причин смерти в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и ему принадлежит лидирующее положение по частоте осложнений, приводящих к ранней инвалидизации больных [2, 5, 6, 15].

В зависимости от типа и длительности течения сахарного диабета практически у всех больных развивается диабетическая ретинопатия, которая является одной из основных причин инвалидности по зрению у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. Это требует разработки эффективных способов лечения диабетической ретинопатии, что возможно только на основе углубленного изучения патогенетических механизмов данного заболевания [1, 3, 8, 11, 12, 21, 23, 25].

В ряде исследований появились убедительные доказательства роли свободно-радикальных про-

цессов и, в частности — перекисного окисления липидов (ПОЛ) в механизме диабетических поражений сосудов и других тканевых структур [13, 14].

При СД происходит интенсификация ПОЛ в сетчатке и пигментном эпителии с образованием избыточного количества свободных радикалов, что приводит к дестабилизации и последующему разрушению клеточных элементов. При этом наибольшая интенсивность ПОЛ наблюдается в рецепторном слое сетчатки. Впоследствии растворимые продукты ПОЛ диффундируют во внутренние слои сетчатки и обнаруживаются во внутреннем симпатическом слое и слое ганглиозных клеток [4, 17].

Высокий уровень перекисей липидов определяется и в плазме крови. В эритроцитах уровень про-

межуточного продукта ПОЛ — малонового диальдегида повышается и прогрессивно возрастает по мере усиления изменений глазного дна. Высокая активность окислительных реакций при СД напрямую коррелирует с выраженностью сосудистых осложнений. Развитие этих реакций приводит к гибели эндотелиальных клеток, окисляции липопротеидов и их модификации, а также к переходу тромбоцитов в состояние реактивности [18, 20].

В этой связи необходимо выяснить механизм восстановления процессов ПОЛ с помощью глутатионовой системы. В то же время показано, что при стрептозотоциновом диабете в сетчатке глаз экспериментальных животных происходит резкое снижение содержания глутатиона, главным образом, за счет падения концентрации его восстановленной формы. В механизме изменения соотношения окисленной и восстановленной форм глутатиона важную роль играет стимуляция глутатионпероксидазной реакции, обезвреживающей гидроперекиси липидов, уровень которых при диабете, как известно, значительно возрастает. Следует также учесть, что восстановленная форма глутатиона может непосредственно гасить свободно-радикальные соединения, кроме того, падение общего уровня восстановленного глутатиона может происходить за счет образования конъюгатов глутатиона с оксоальдегидами и другими токсическими соединениями, которые в таком связанном виде выводятся из организма [19, 22, 24].

Согласно данным экспериментальных исследований, при развитии экспериментального диабета активность ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы) прогрессивно снижается. Применение препаратов витамина B_6 в начальный период экспериментального диабета (2 месяца) в значительной мере позволяет предотвратить ингибирование ферментов антиоксидантной системы. Наиболее выраженное воздействие витамина B_6 отмечено на ферменты — глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу [10].

Также установлено, что применение комплекса функционально связанных коферментов в значительной мере активизирует ферменты антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы) в сетчатке белых крыс уже через 28 суток после развития стрептозотоцинового диабета [9].

Более выраженное стимулирующее воздействие в отношении глутатионпероксидазы оказывают препараты «Мильгамма» и «Факовит». Под влиянием этих препаратов отмечается возрастание активности данного фермента в сетчатке животных при экспериментальном диабете (28 суток) [9].

Таким образом, необходимость изучения состояния энзиматической антиоксидантной системы, а также поиска способов ее стимуляции при лечении диабетической ретинопатии очевидна.

Цель работы: изучить влияние кверцетина и липоата на ферменты антиоксидантной системы, в частности, глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу при экспериментальном диабете.

Материал и методы

Исследования проводились на белых крысах линии Вистар массой 180–200 г.

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

Животные с развивающимся диабетом получали кверцетин и липоевую кислоту перорально на протяжении всего периода эксперимента.

При проведении эксперимента четко соблюдались рекомендации относительно исследований на животных, принятые международным сообществом для изучения вопросов офтальмологии.

Диабет вызывали путем инъекции стрептозотоцина (55 мг на 1 кг массы тела, интраперитонеально).

По истечении двух месяцев развития диабета часть животных (отдельные группы), находящихся в различных условиях эксперимента, а также нормальных крыс (контроль) декапитировали с предшествующей анестезией тиопенталом натрия (50 мг препарата на 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 забивалась согласно соответствующим правилам. Удаленная сетчатка животных сразу же поступала на исследование. В гомогенатах сетчаток и плазме крови производили определение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы.

Активность глутатионпероксидазы определяли спектрофотометрически по скорости образования окисленного глутатиона с помощью сопряженной реакции с НАДФН-зависимым ферментом глутатионредуктазой, регистрируя изменение оптической плотности при окислении НАДФН. Определяли изменение оптической плотности при длине волны 340 нм в течение 1 мин на спектрофотометре «Спекол-210». Активность фермента выражали в мккат/г белка или мккат/л плазмы крови. Коэффициент вариации — 1,8 % [16].

Активность глутатионредуктазы определялась с помощью методов спектрофотометрического анализа. Активность фермента выражали в мккат/г белка или мккат/л плазмы крови. [16].

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета SPSS 11.0 [7].

Результаты и их обсуждение

Данные об активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в крови белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 месяца после введения липоевой кислоты и кверцетина представлены в таблице 1 и на диаграмме (рис. 1).

При применении липоевой кислоты активность глутатионпероксидазы в крови животных была по-

Таблица 1. Активность глутатионпероксидазы (мккат/л) и глутатионредуктазы (мккат/л) в крови белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 месяца после введения липоевой кислоты и кверцетина

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Диабет, 2 месяца		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=12	Кверцетин n=15
Глутатионпероксидаза	M	412,56	248,36	351,09	338,30
	m	32,56	18,45	24,36	22,57
	p ₁	—	<0,001	>0,05	>0,05
	% ₁	100,0	60,2	85,1	82,0
	p ₂	—	—	<0,01	<0,01
	% ₂	—	100,0	141,4	136,2
Глутатионредуктаза	M	24,45	18,36	22,10	21,10
	m	1,50	1,20	1,28	1,25
	p ₁	—	<0,01	>0,05	>0,05
	% ₁	100,0	75,1	90,4	86,3
	p ₂	—	—	<0,05	>0,05
	% ₂	—	100,0	120,4	114,9

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

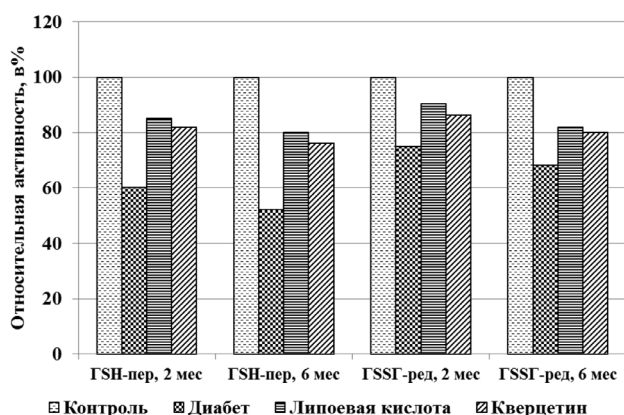


Рис. 1. Относительная активность антиоксидантных ферментов в крови белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 и 6 месяцев при воздействии липоевой кислоты и кверцетина (в % относительно нормы).

вышена до (351,09±24,36) мккат/л, т. е. по сравнению с группой «без препарата» — (248,36±18,45) мккат/л — возростала на 41,4 % (p<0,01).

В условиях применения кверцетина активность глутатионпероксидазы повысилась на 36,2 %, составляя при этом (338,30±22,57) мккат/л по отношению к группе животных, не получавших препарат (p<0,01). В то же время активность фермента в группе животных с диабетом без применения препаратов была понижена до 60,2 % по отношению к норме (412,56±32,56) мккат/л (p<0,001).

Активность глутатионредуктазы в плазме крови при экспериментальном развитии диабета и применении липоевой кислоты повышалась до (22,10±1,28) мккат/л, что составило 120,4 % по

отношению к группе диабетических животных без применения препарата (18,36±1,20) мккат/л (p<0,05).

В группе диабетических животных с применением кверцетина активность глутатионредуктазы повысилась по сравнению с группой животных «диабет» на 14,9 %, или до (21,10±1,25) мккат/л. В то же время активность фермента у животных с диабетом без лечения была снижена на 24,9 % по сравнению с нормой (24,45±1,50) мккат/л (p<0,01).

Данные об активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом, получавших препараты липоевой кислоты и кверцетина через 2 месяца представлены в таблице 2 и на диаграмме (рис. 2).

Таблица 2. Активность глутатионпероксидазы (мккат/г) и глутатионредуктазы (мккат/г) сетчатки белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 месяца при воздействии липоевой кислоты и кверцетина.

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Диабет, 2 месяца		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=12	Кверцетин n=15
Глутатионпероксидаза	M	524,13	239,53	395,19	384,71
	m	36,45	18,27	22,47	20,80
	p ₁	—	<0,001	<0,001	<0,001
	% ₁	100,0	45,7	75,4	73,4
	p ₂	—	—	<0,001	<0,001
	% ₂	—	100,0	165,0	160,6
Глутатионредуктаза	M	37,84	25,81	32,69	31,08
	m	2,27	1,44	1,70	1,67
	p ₁	—	<0,001	>0,05	<0,05
	% ₁	100,0	68,2	86,4	82,1
	p ₂	—	—	<0,01	<0,05
	% ₂	—	100,0	126,7	120,4

Примечание: см. табл. 1

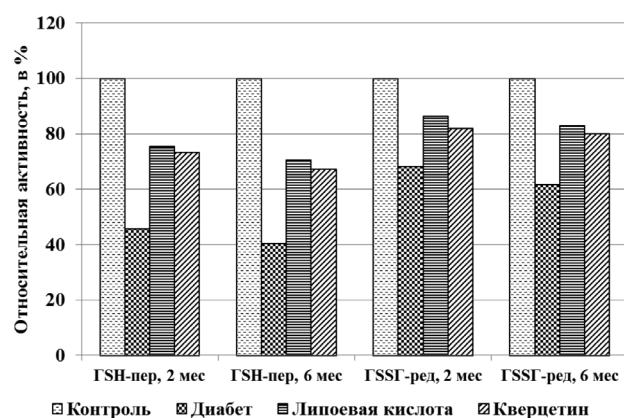


Рис. 2. Относительная активность антиоксидантных ферментов в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 и 6 месяцев при воздействии липоевой кислоты и кверцетина (в % относительно нормы).

При применении липоевой кислоты на фоне развития диабета в сетчатке отмечается повышение активности глутатионпероксидазы до $(395,19 \pm 22,47)$ мккат/г, что составило 165,0 % по сравнению с группой «диабет» $(239,53 \pm 18,27)$ мккат/г ($p < 0,001$).

Под влиянием кверцетина активность глутатионпероксидазы возрастала по отношению к группе животных без препарата на 60,6 %, составив $(384,71 \pm 20,80)$ мккат/г ($p < 0,001$). В то же время активность фермента в группе животных с диабетом без применения препарата была понижена до 45,7 % по отношению к норме $(524,13 \pm 36,45)$ мккат/г ($p < 0,001$).

Таким образом, активность глутатионредуктазы в сетчатке крыс при экспериментальном развитии диабета (2 месяца) и применении липоевой кислоты была повышена до $(32,69 \pm 1,70)$ мккат/г, составляя 126,7 % по отношению к группе диабетических животных без применения препарата $(25,81 \pm 1,44)$ мккат/г ($p < 0,01$), а при применении кверцетина активность глутатионредуктазы повысилась на 20,4 %, составляя $(31,08 \pm 1,67)$ мккат/г, по сравнению с группой «диабет» ($p < 0,05$). Активность изучаемого фермента при нелеченном диабете была снижена до 68,2 % по сравнению с нормой $(37,84 \pm 2,27)$ мккат/г ($p < 0,001$).

Данные об активности глутатионпероксидазы и глутатиоредуктазы в крови белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 6 месяцев после применения липоевой кислоты и кверцетина представлены в таблице 3 и на диаграмме (рис. 1).

Через 6 мес развития диабета и применения липоевой кислоты активность глутатионпероксидазы в плазме крови была повышена до $(330,05 \pm 23,13)$ мккат/л, т. е. по сравнению с группой «диабет»

$(215,77 \pm 18,50)$ мккат/л повысилась на 53,0 % ($p < 0,001$).

В условиях применения кверцетина активность глутатионпероксидазы повысилась на 45,7 %, что составило $(314,37 \pm 22,64)$ мккат/л по отношению к группе животных без препарата ($p < 0,01$). В то же время активность фермента в группе животных с диабетом без лечения была понижена до 52,3 % по отношению к норме $(412,56 \pm 30,47)$ мккат/л ($p < 0,001$).

Следовательно, активность глутатионредуктазы в плазме крови при экспериментальном диабете и применении липоевой кислоты возрастала до $(20,07 \pm 1,22)$ мккат/л, т. е. на 20,4 % по отношению к группе диабетических животных без применения препарата $(16,67 \pm 1,04)$ мккат/л ($p < 0,05$), а при применении кверцетина активность фермента повысилась по сравнению с группой животных «диабет» на 17,3 %, составляя при этом $(19,56 \pm 1,20)$ мккат/л. При этом у животных с диабетом активность изучаемого фермента была снижена до 68,2 % по сравнению с нормой $(24,45 \pm 1,50)$ мккат/л.

Изменения активности глутатионпероксидазы и глутатиоредуктазы в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 6 месяцев под воздействием липоевой кислоты и кверцетина отражены в таблице 4 и на диаграмме (рис. 2).

При развитии диабета и применении липоевой кислоты у диабетических животных активность глутатионпероксидазы в сетчатке повышалась до $(370,04 \pm 22,17)$ мккат/г, или 174,3 % по сравнению с группой «диабет» $(212,27 \pm 14,54)$ мккат/г ($p < 0,001$).

В условиях применения кверцетина активность глутатионпероксидазы была повышена по отноше-

Таблица 3. Активность глутатионпероксидазы (мккат/л) и глутатиоредуктазы (мккат/л) в крови белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 6 месяцев при воздействии липоевой кислоты и кверцетина (мкмоль/мл).

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Диабет, 6 месяцев		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=14	Кверцетин n=15
Глутатионпероксидаза	M	412,56	215,77	330,05	314,37
	m	30,47	18,50	23,13	22,64
	p ₁	—	<0,001	<0,05	<0,05
	%1	100,0	52,3	80,0	76,2
	p ₂	—	—	<0,001	<0,01
Глутатионредуктаза	M	24,45	16,67	20,07	19,56
	m	1,50	1,04	1,22	1,20
	p ₁	—	<0,001	<0,05	<0,05
	%1	100,0	68,2	82,1	80,0
	p ₂	—	—	<0,05	>0,05
	%1	—	100,0	120,4	117,3

Примечание: см. табл. 1

Таблица 4. Активность глутатионпероксидазы (мккат/г) и глутатиоредуктазы (мккат/г) в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 6 месяцев при применении липоевой кислоты и кверцетина (мкмоль/г)

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Диабет, 6 месяцев		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=14	Кверцетин n=15
Глутатионпероксидаза	M	524,13	212,27	370,04	352,21
	m	36,45	14,54	22,17	20,54
	p ₁	—	<0,001	<0,01	<0,001
	%1	100,0	40,5	70,6	67,2
	p ₂	—	—	<0,001	<0,001
Глутатионредуктаза	M	37,84	23,38	31,42	30,35
	m	2,27	1,74	1,52	1,46
	p ₁	—	<0,001	<0,05	<0,01
	%1	100,0	61,8	83,0	80,2
	p ₂	—	—	<0,01	<0,01
	%1	—	100,0	134,4	129,8

Примечание: см. табл. 1

нию к группе животных без препарата на 65,9 %, составляя $(352,21 \pm 20,54)$ мккат/г ($p < 0,001$), тогда как активность фермента у животных с нелеченным диабетом была понижена до 40,5 % по сравнению с нормой $(524,13 \pm 36,45)$ мккат/г ($p < 0,001$).

Показатель активности глутатионредуктазы в сетчатке при развитии диабета и применении липоевой кислоты увеличился до $(31,42 \pm 1,52)$ мккат/г, т. е. составил 134,4 % по отношению к группе диабетических животных без применения препарата $(23,38 \pm 1,74)$ мккат/г ($p < 0,01$), а при применении кверцетина он возрос на 29,8 %, составляя $(30,35 \pm 1,46)$ мккат/г, по сравнению с группой «диабет» ($p < 0,01$). Активность фермента при нелеченом диабете была до 61,8 % снижена по сравнению с нормой $(37,84 \pm 2,27)$ мккат/г.

Обобщая результаты изучения состояния антиоксидантной системы в сетчатке и плазме крови при экспериментальном диабете, можно отметить следующее.

Активность глутатионпероксидазы в плазме крови в группе животных с диабетом (2 месяца) без применения препаратов, была понижена на 39,8 %, а через 6 месяцев — на 47,7 % по отношению к норме.

Активность глутатионредуктазы в плазме крови через 2 месяца снизилась на 24,9 %, а через 6 месяцев — на 31,8 %.

Под действием липоевой кислоты активность глутатионпероксидазы в крови после двухмесячного развития диабета возрастала на 41,1 %, а после 6 месяцев — на 53,0 % по сравнению с нелечеными животными.

Активность глутатионредуктазы в плазме крови при этом через 2 и 6 месяцев была повышена на 20,4 % относительно животных без препарата.

После двух месяцев наблюдения под влиянием кверцетина активность глутатионпероксидазы в плазме крови повысилась на 36,2 %, а после шести месяцев — на 45,7 %, а глутатионредуктазы на 14,9 и 17,3 % соответственно.

Активность глутатионпероксидазы в сетчатке у животных с диабетом (2 месяца) без применения препаратов была понижена на 54,3 %, а через 6 месяцев — на 59,5 % по отношению к норме, тогда как активность глутатионредуктазы снизилась со-

ответственно на 31,8 % и на 38,2 % сравнительно с нормой.

В условиях воздействия липоевой кислоты активность глутатионпероксидазы в сетчатке белых крыс после двухмесячного развития диабета возрастала на 65,0 %, а после 6 месяцев — на 74,3 % по сравнению животными без применения препарата, при этом активность глутатионредуктазы в сетчатке животных через 2 месяца повышалась на 26,7 %, а через 6 месяцев на 34,4 % относительно группы нелеченных животных.

После применения кверцетина активность глутатионпероксидазы в сетчатке через 2 месяца была повышена на 60,6 %, а после шести месяцев — на 65,9 %, а глутатионредуктазы на 20,4 и 29,8 % соответственно.

Из полученных нами результатов следует, что применение тиолового препарата и биофлавоноида в значительной степени способствуют стабилизации процессов обезвреживания гидропероксидов в сетчатке в условиях экспериментального диабета, при этом действие тиолового препарата — липоевой кислоты оказалось более выраженным, по сравнению с кверцетином.

Выводы

Применение препаратов липоевой кислоты и кверцетина в условиях экспериментального диабета (2 и 6 месяцев) позволяет в значительной мере предотвратить ингибирование ферментов антиоксидантной системы в сетчатке животных. Это подтверждается возрастанием активности глутатионпероксидазы в сетчатке в условиях применения липоевой кислоты на 65,0 % (через 2 месяца) и на 74,3 % (через 6 месяцев), а глутатионредуктазы — на 26,7 % (через 2 месяца) и на 34,4 % (через 6 месяцев) относительно группы животных без применения препаратов. Применение кверцетина (через 2 месяца) повышает активность глутатионпероксидазы на 60,6 % и после шести месяцев — на 65,9 %, а глутатионредуктазы на 20,4 и 29,8 % соответственно.

Наиболее выраженное влияние в отношении снижения степени повреждения ферментов антиоксидантной системы характерно для липоевой кислоты.

Литература

1. Гогіна І. Ф., Андрію Л. В., Огранович О. Є. Діабетичні ангіо-, ретіно-, нейропатії: патогенез, клініка, лікування. — Львів: Ліга прес. — 2000. — 186 с.
2. Евграфов В. Ю. Диабетическая ретинопатия: патогенез, диагностика, лечение: автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1996. — 47 с.
3. Ефимов А., Скоробонская Н., Зуева Н. Диабетическая невропатия // Ліки України. — 2005. — № 3. — С. 21–25.
4. Кравчук Е. А. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз // Вестник офтальмолог. — 2004. — № 5. — С. 48–51.
5. Крыжановская Т. В. Патогенетические аспекты реабилитации больных диабетической ретинопатией // Матер. 2-ой Междунар. конф. «Современные аспекты сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения». — К., 2005. — С. 73–74.

6. **Леус Н. Ф.** Метаболические механизмы развития и перспективы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии // Офтальмол. журн. — 2003. — № 5. — С.75–80.
7. **Наследов А.** SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. // Спб.: Питер, 2005. — 416 с.
8. **Недзвецкая О. В.** Современные направления в лечении диабетической ретинопатии // Междунар. мед. журнал. — 2000. — № 3. — С.56–58.
9. **Олейник Т. В.** Влияние витаминно-коферментных комплексов на энзиматическую антиоксидантную систему сетчатки при экспериментальном диабете // Офтальмол. журн. — 2007. — № 6. — С. 58–61.
10. **Павлюченко К. П., Могилевский С. Ю., Чуйко А. Л.** Состояние энзиматической антиоксидантной системы в сетчатке при экспериментальном диабете и применении витамина В₆ // Офтальмологический журнал — 2011. — № 3. — С. 73–78.
11. **Пасечникова Н. В., Науменко В. А., Зборовская А. В.** Состояние гематоретинального барьера при диабетической ретинопатии по данным флюорометрии // Офтальмологический журнал. — 2008. — № 5. — С. 4–7.
12. **Пасечникова Н. В.** Лазерное лечение при патологии глазного дна / Н. В. Пасечникова. — Київ, Науково-виробниче підприємство «Видавництво «Наукова думка» НАН України», 2007. — 201 с.
13. **Сидорова М. В.** Диабетическая ретинопатия. Патогенез, клиника, лечение. — К.: СМП «АВЕРС», 2006. — 156 с.
14. **Aiello L. P., Cahill M. T., Wong J. S.** Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy // Am. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol.32. — P.760–776.
15. **Barber A.** A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. Prog. In Neuro-Psychopharm. // Biol. Psych. — 2003. — Vol.27. — P. 283–290.
16. **Bergmeyer H. U.** Methoden der enzymatischen Analyse. — Herausgegeben von H. U. Bergmeyer. Berlin, 1986, — 2220 p.
17. **Brownlee M.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. — 2001. — Vol.414. — P.813–820.
18. **Fong D. S., Aiello L. P., Ferris F. L., Klein R. K.** Diabetic retinopathy. — Ophthalmol. — 2004. — Vol.27. — P.2540–2553.
19. **Jandric-Balen M., Bozikov V., Bistrovic D.** Antioxidant enzymes activity in patients with peripheral vascular disease, with and without presence of diabetes mellitus // Coll. Antropol. — 2003. — Vol.27. — P.735–743.
20. **Halliwel B.** The role of oxygen radicals in human disease with particular reference to the vascular system // Haemostasis. — 1993. — Vol.23. — P.118–126.
21. **Lang G. E.** Pharmacological treatment of diabetic retinopathy // Ophthalmologica. — 2007. — Vol.221. — P.112–117.
22. **Muchova J., Liptakova A., Orzaghova Z.** Antioxidant systems in polymorphonuclear leucocytes of Type 2 diabetes mellitus // Diabet. Med. — 1999. — Vol.16. — P.74–78.
23. **Speicher M. A., Danis R. P., Criswell M.** Pharmacologic therapy for diabetic retinopathy // Expert Opin Emerg Drugs. — 2003. — Vol.8(1). — P.239–250.
24. **Ulusu N. N., Sahilli M., Avci A.** Pentose phosphate pathway, glutathione-dependent enzymes and antioxidant agents: effects of stobadine and vitamin E // Neurochem. Res. — 2003. — Vol.28 (6). — P.815–823.
25. **Winkler R., Moser M.** Alterations of antioxidant tissue defense enzymes and related metabolic parameters in streptozotocin-diabetic rats-effects of iodine treatment // Wien Klin. Wochenschr. — 1992. — Vol. 104. — P.409–413.

Поступила 13.07.2015