

УДК 617.753.2-008.9-06:616.379-008.64]-092.9

## Енергетичний стан сітківки щурів з експериментальним діабетом і осьовою міопією

І. М. Михейцева, д-р мед. наук; Амаїєд Ахмед, С. Г. Коломійчук, наук. співроб.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАН України»;  
Одеса (Україна)

**Актуальність.** Вивчення патогенезу діабетичної ретинопатії з метою подальшої розробки методів лікування та профілактики цього захворювання є важливим медико-соціальним завданням офтальмології. Діабетична ретинопатія з супутньою міопією має певні особливості розвитку. Діабетичні ускладнення на сітківці за наявності міопії значно менші ніж при еметропії, але механізми цього парадоксального впливу міопізації ока на тяжкість діабетичних порушень в сітківці не відомі.

**Мета:** вивчити стан енергетичного обміну сітківки по біохімічним маркерам мітохондріальної функції (рівень лактату, пірувату, АТФ, АДФ, активність сукцинатдегідрогенази) у щурів з моделлю стрептозоцин-індукованого діабету, який розвинувся на тлі осьової міопії, порівняно з окремими моделями діабету та міопії.

**Матеріал та методи.** Осьову міопію підвищеного ступеня у двотижневих щурів викликали шляхом блефарорафії обох очей та перебування в умовах зниженого освітлення протягом 2-х тижнів. У тварин з осьовою міопією та у інтактних щурів моделювали стрептозоцин-індукований діабет повторюваним внутрішньочеревним введенням субдіабетичних доз стрептозоцину (15,0 мг/кг маси) протягом 5 днів. Тварин контрольної групи утримували в умовах природного освітлення. Через 2 місяці всіх тварин вивели з експерименту під наркозом. У плазмі крові та сітківці щурів визначали вміст АТФ, АДФ, лактату, пірувату, а також їх співвідношення. Активність сукцинатдегідрогенази вивчали в ізольованих мітохондріях сітківки.

**Результати.** Встановлено, що у тварин із діабетом знижувався рівень показників енергетичного обміну (АТФ, АДФ, сукцинатдегідрогенази) у плазмі крові й сітківці та формувалася гіпоксичний стан в сітківці зі збільшенням лактату до 183,8 %, пірувату до 145,5% та їх співвідношення на 26,5 % відносно контрольних даних. Водночас у тварин із послідовним моделюванням осьової міопії та стрептозоцин-індукованого діабету встановлено зниження вмісту у сітківці лактату на 20,2 %, пірувату на 15,5 % та їх співвідношення (до 36,5 проти 38,7) порівняно із групою з ізольованим діабетом, що свідчить про зниження гіпоксичного стану при міопізації ока. У щурів з діабетом та осьовою міопією встановлено підвищення рівня АТФ у плазмі крові на 21,8 %, сітківці на 21,2 %, активності мітохондріальної сукцинатдегідрогенази сітківки на 20,8% порівняно з відповідними даними щурів з ізольованим діабетом.

**Висновок.** Збільшення осьової довжини очного яблука, тобто міопізація ока, при експериментальному діабеті супроводжується активацією енергетичних процесів та розвитком адаптації до гіпоксії у клітинах сітківки.

### Ключові слова:

діабет, діабетична ретинопатія, міопія, сітківка, гіпоксія, енергетичний обмін, мітохондрії, експеримент

**Актуальність.** Діабетична ретинопатія (ДР) є провідною причиною незворотного порушення зору та сліпоти серед населення працездатного віку. Тому дослідження патогенезу цього захворювання, а також профілактики та лікування ДР, є важливим соціальним завданням офтальмології [1-5].

Як повідомлялось раніше [6-8], ДР із супутньою міопією має особливості розвитку. Показано, що діабетичні ускладнення з боку сітківки при наявній міопії значно менші ніж при еметропії. Збільшення аксіальної довжини очного яблука на 1 мм у пацієнтів із цукровим діабетом знижує частоту розвитку початкової діабетичної ретинопатії у 0,86 раза, розвиненої – у 0,8 раза. Збільшення рефракції на 1 діоптрію знижує ризик розвитку ДР у 0,9 раза, а збільшення глибини передньої камери ока на 1,1 мм – у 0,32 раза [9].

Інші автори, оцінюючи частоту виникнення ДР [10], прийшли до висновку, що вона становить 40,9% при міопії, тоді як при еметропії вона зростає вже до 65% та до 70,4% – при гіперметропії. Автори, на підставі власних даних стверджують, що при міопії середнього ступеня тяжкості не відзначалися випадки проліферативного процесу, а при міопії високого ступеня – навіть ознаки діабетичної ретинопатії. Але механізми цього парадоксального впливу міопізації ока на тяжкість діабетичних порушень в сітківці невідомі.

Для судинних патологій характерна гіпоксія тканин, що призводить до розвитку дефіциту енергетичного стану. Стосовно судинної патології ДР, для якої

метаболичні зрушення мають патогенетичне значення, важливу роль відіграють процеси енергетичного забезпечення клітин сітківки. При проліферативних ретинопатіях зниження доступності кисню викликає компенсаторну, хоча і помилкову патологічну неоваскуляризацію [1, 11-13].

Мітохондрії – це «кузня» енергії в клітині, вони беруть участь в обмінних процесах та диханні [14]. Дисфункція мітохондрій серйозно впливає на гомеостаз тканин. Однією з основних функцій мітохондрій є виробництво аденозинтрифосфату (АТФ) – молекули, яка виконує роль акумулятора енергії для клітин та всього організму. Є два основних шляхи, якими клітини виробляють енергію продукцією АТФ: гліколіз та окисне фосфорилування. Сітківка має дуже високу гліколітичну та окислювальну здатність [12, 15]. Споживання кисню відображає активність електронно-транспортного ланцюга та виробництво АТФ мітохондріями. Сітківка ока – одна з найбільш окислювальних тканин в організмі, яка споживає більше кисню, ніж мозок [14-16]. Суттєві зміни мітохондріальної біоенергетики можуть сприяти порушенню функціонування електронно-транспортного ланцюга в мітохондріях [1, 14]. Фермент сукцинатдегідрогеназа у свавців бере участь як у виробленні енергії в мітохондріях, так і відіграє роль у регуляції чутливості клітини до кисню [17, 18].

Вивчення особливостей енергетичних функцій мітохондрій сітківки при діабеті з міопізацією очного яблука для встановлення механізмів протекторної дії міопії – актуальна наукова задача, яка також має практичне клінічне значення.

**Мета роботи** – вивчити стан енергетичного обміну сітківки по біохімічним маркерам мітохондріальної функції (рівень лактату, пірувату, АТФ, АДФ, активність сукцинатдегідрогенази) у щурів з моделлю стрептозотозин-індукованого діабету, який розвинувся на тлі осьової міопії, порівняно з окремими моделями діабету та міопії.

#### Матеріал та методи

Експериментальні дослідження проводили на лабораторних щурах відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986), «Правил виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ України та законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009). Експеримент проводили на 55 щурах віком 2-10 тижнів. Було сформовано чотири групи: 1 – з осьовою міопією (n=15); 2 – з діабетом (n=15); 3 – з міопією та діабетом (n=15); 4 – контрольна (інтактні тварини, n=10). Осьову міопію підвищеного ступеня у двотижневих тварин викликали шляхом блефарорафії обох очей та знаходженням в умовах зниженого освітлення протягом ще 2-х тижнів [19]. Потім у 15 щурів групи з осьовою міопією та у 15 інтактних щурів мо-

делювали стрептозотозин-індукований діабет кратним внутрішньоочеревинним введенням субдіабетичних доз стрептозотозину (15,0 мг/кг маси) протягом 5 днів. Крім того, тварини отримували підвищений вміст жирів в харчовому раціоні. Тварини контрольної групи утримувалися в умовах природного освітлення (10 щурів).

Через 2 місяці всіх тварин виводили з експерименту під наркозом та енуклюювали очі. Біохімічні дослідження проводили в крові та сітківці. В плазмі крові та сітківці щурів визначали вміст аденозинтрифосфату (АТФ), аденозиндифосфату (АДФ) [20], лактату (молочної кислоти) та пірувату (пірвіноградної кислоти) [20]; активність сукцинатдегідрогенази вивчали у виділених мітохондріях сітківки [21]. Було також обчислено співвідношення рівня АТФ до АДФ та лактату до пірувату як інтегральних показників. Біохімічні показники обробляли за допомогою стандартного пакета статистичної програми «Statistica» параметричним методом з використанням t-критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження

В плазмі крові експериментальних тварин спостерігали зміни вмісту молочної (лактат) та пірвіноградної (піруват) кислот (табл. 1). Порівняно з контрольною групою, у групі з діабетом рівень лактату та пірувату був підвищений на 86,5% та 43,3% відповідно. Слід зазначити зростання рівня співвідношення лактат/піруват у плазмі крові тварин з діабетом в 1,03 рази. У групі тварин з діабетом на тлі міопії рівень лактату вірогідно значуще знижувався порівняно з відповідним значенням тварин тільки з діабетом на 18,5%,

**Таблиця 1.** Вміст лактату та пірувату в плазмі крові щурів при стрептозотозин-індукованому діабеті з деприваційною міопією (в ммоль/л)

Статистичні показники	Контроль (n = 10)	Діабет (n = 15)	Міопія+ діабет (n = 15)
<b>Лактат</b>			
M±m	2,52±0,17	4,70±0,32	3,83±0,23
%	100,0	186,5	151,2
p	-	<0,001	<0,001
% <sub>1</sub>	-	100	81,5
p <sub>1</sub>	-	-	<0,05
<b>Піруват</b>			
M±m	0,238±0,015	0,341±0,023	0,289±0,018
%	100,0	143,3	121,4
p	-	<0,01	<0,05
% <sub>1</sub>	-	100	84,8
p <sub>1</sub>	-	-	>0,05
Лактат/піруват	10,6	13,8	13,3

Примітки: n – кількість тварин; p – рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до контрольної групи; p<sub>1</sub> – рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до групи тварин з діабетом; M – середнє значення показника, m – похибка середнього показника.

тоді як для пірувату характерною була лише тенденція до зниження. Слід зауважити, що при цьому рівні молочної та піровиноградної кислот в цій групі тварин все ж таки були вірогідно значуще підвищені відносно групи контролю.

Встановлено підвищення рівня лактату в сітківці щурів групи з діабетом на 83,8%, а пірувату – на 45,5% від контрольних значень (табл. 2). Їх співвідношення збільшилось на 26,5%. В групі з діабетом на тлі міопії ці показники перевищували контрольні на 46,6%, 23% та 19,3% відповідно. При порівнянні груп з діабетом без міопії та з міопією різниця показників становила 20,2% для лактату, 15,5% для пірувату. Їх співвідношення відрізнялись незначно.

**Таблиця 2.** Вміст лактату та пірувату в сітківці щурів при стрептозотоцин-фндукованому діабеті у поєднанні з деприваційною міопією (в ммоль/г)

Статистичні показники	Контроль (n = 10)	Діабет (n = 15)	Міопія+ діабет (n = 15)
Лактат			
M±m	5,85±0,42	10,75±0,80	8,58±0,68
%	100,0	183,8	146,6
p	-	<0,001	<0,001
% <sub>1</sub>	-	100	79,8
p <sub>1</sub>	-	-	<0,05
Піруват			
M±m	0,191±0,012	0,278±0,017	0,235±0,016
%	100,0	145,5	123,0
p	-	<0,001	<0,05
% <sub>1</sub>	-	100	84,5
p <sub>1</sub>	-	-	<0,05
Лактат/піруват	30,6	38,7	36,5

Примітки: аналогічно табл. 1

Статистичні показники	Контроль (n = 10)	Міопія (n = 15)	Діабет (n = 15)	Міопія+ діабет (n = 15)
АТФ				
M±m	804,23±62,14	945,77±78,62	583,48±37,04	710,94±46,80
%	100,0	117,6	72,6	88,4
p	-	>0,05	<0,01	>0,05
% <sub>1</sub>	-	100,0	61,7	75,2
p <sub>1</sub>	-	-	<0,001	<0,05
% <sub>2</sub>	-	-	100,0	121,8
p <sub>2</sub>	-	-	-	<0,05
АДФ				
M±m	352,05±18,45	404,18±26,45	282,34±15,08	324,63±22,07
%	100,0	114,8	80,2	92,2
p	-	>0,05	<0,01	>0,05
% <sub>1</sub>	-	100,0	69,9	80,3
p <sub>1</sub>	-	-	<0,001	<0,05
% <sub>2</sub>	-	-	100,0	115,0
p <sub>2</sub>	-	-	-	>0,05
АТФ/АДФ	2,28	2,34	2,07	2,19

**Таблиця 3.** Вміст АТФ і АДФ в плазмі крові щурів при стрептозотоцин-індукованому діабеті з деприваційною міопією (в ммоль/л)

Примітки: n – кількість тварин; p – рівень вірогідності відмінностей даних відносно контрольної групи; p<sub>1</sub> – рівень вірогідності відмінностей даних відносно групи тварин з деприваційною міопією; p<sub>2</sub> – рівень вірогідності відмінностей даних відносно групи тварин з діабетом; M – середнє значення показника, m – похибка середнього показника.

Таким чином, дані експерименту отримані по біохімічним маркерам енергетичного стану, а саме вмісту в крові та сітківці лактату та пірувату, показали формування стану гіпоксії в організмі та нейрональній тканині ока при моделюванні діабету у щурів. При цьому в групі з діабетом та міопією ці показники були дещо нижчими. В групі з міопією зрушень лактат-піруватного вмісту в крові та тканині сітківки не виявлено.

Наступним етапом дослідження були встановлені зміни вмісту аденинових нуклеотидних метаболітів АТФ та АДФ як в крові, так і в сітківці щурів з модельованими міопією та діабетом (табл. 3, 4). В групі з міопією рівень АТФ та АДФ в плазмі крові вірогідно значуще не змінювався, а в сітківці вміст АТФ був підвищений на 23,6% (p<0,05) порівняно з контролем.

Результати вивчення вмісту АТФ та АДФ у щурів з діабетом свідчать про вірогідне зниження цих метаболітів в плазмі крові (АТФ на 27,4%, АДФ на 19,8%) та в сітківці (АТФ на 37,3%, АДФ на 23,7%) відносно контролю (p<0,01). Слід зазначити, що порівняно з групою тварин з міопією вміст аденинових нуклеотидних метаболітів АТФ та АДФ у тварин з діабетом був суттєво знижений як в плазмі крові, так і в сітківці. Встановлено, що співвідношення АТФ / АДФ в плазмі крові та сітківці тварин з діабетом було нижчим порівняно з контролем та відповідними даними тварин з міопією.

Порівнюючи з відповідними даними щурів тільки з діабетом, встановлено зростання рівня АТФ у тварин з діабетом та осьовою міопією в плазмі крові на 21,8%, в сітківці – на 21,2%, що може свідчити про певну активацію енергетичних процесів та розвитку адаптації до гіпоксії в клітинах сітківки.

Вивчення активності ферменту сукцинатдегідрогенази в мітохондріях сітківки експериментальних тва-

Статистичні показники	Контроль (n = 10)	Міопія (n = 15)	Діабет (n = 15)	Міопія+ діабет (n = 15)
АТФ				
M±m	3,24±0,18	3,86±0,23	2,03±0,14	2,46±0,15
%	100,0	123,6	62,7	75,9
p	-	<0,05	<0,001	<0,01
% <sub>1</sub>	-	100,0	52,6	63,7
p <sub>1</sub>	-	-	<0,001	<0,001
% <sub>2</sub>	-	-	100,0	121,2
p <sub>2</sub>	-	-	-	<0,05
АДФ				
M±m	0,856±0,062	0,961±0,076	0,653±0,050	0,704±0,057
%	100,0	112,3	76,3	82,2
p	-	>0,05	<0,05	>0,05
% <sub>1</sub>	-	100,0	68,0	73,3
p <sub>1</sub>	-	-	<0,01	<0,05
% <sub>2</sub>	-	-	100,0	115,6
p <sub>2</sub>	-	-	-	>0,05
АТФ/АДФ	3,79	4,02	3,11	3,49

**Таблиця 4.** Вміст АТФ і АДФ в сітківці щурів при стрептозотоцин-індукованому діабеті з деприваційною міопією (в мкмоль/г)

Примітки: аналогічно табл. 3

Статистичні показники	Контроль (n = 10)	Міопія (n = 15)	Діабет (n = 15)	Міопія+ діабет (n = 15)
M±m	87,64±5,23	105,52±6,48	63,45±4,37	76,65±4,53
%	100,0	120,4	72,4	87,5
p	-	<0,05	<0,01	>0,05
% <sub>1</sub>	-	100,0	60,1	72,6
p <sub>1</sub>	-	-	<0,001	<0,01
% <sub>2</sub>	-	-	100,0	120,8
p <sub>2</sub>	-	-	-	<0,05

**Таблиця 5.** Активність мітохондріальної сукцинатдегідрогенази в сітківці щурів при стрептозотоцин-індукованому діабеті з деприваційною міопією (в нкат/г тканини)

Примітки: аналогічно табл. 3

рин дозволяє об'єктивно оцінювати функціональний стан органел, які відповідальні за продукцію енергетичних молекул АТФ в нейрональних клітинах сітківки. Дані цих досліджень представлені в таблиці 5. У групі з міопією активність сукцинатдегідрогенази в сітківці вірогідно значуще була підвищена на 20,4 % відносно контролю. У тварин з діабетом активність сукцинатдегідрогенази була знижена як порівняно з контролем на 27,6% (p<0,01), так і відносно тварин з міопією – на 39,9% (p<0,001).

У щурів зі змодельованим діабетом на тлі міопії встановлено зростання активності ретинальної мітохондріальної сукцинатдегідрогенази на 20,8% порівняно з відповідними даними у щурів тільки з діабетом. Ці дані також свідчать про активацію енергетичного обміну в сітківці.

Таким чином, ми довели зростання маркерів гіпоксії лактату та пірувату в сітківці та крові щурів в групах з діабетом, але при формуванні діабету на тлі раніше розвинутої міопії встановлено зниження цих показників. Показано підвищення енергетичного стану сітківки, а саме вмісту АТФ та активності мітохондріального ферменту сукцинатдегідрогенази, в групі з діабетом та міопією в порівнянні з низьким рівнем цих маркерів у щурів з діабетом та еметропією.

## Обговорення

В експериментальній роботі на моделях захворювання ми встановили, що у всіх тварин з моделюванням діабету підтверджено формування гіпоксичного стану в сітківці з підвищенням вмісту біохімічних маркерів лактату, пірувату та їх співвідношення відносно контрольних даних. При цьому у тварин групи з послідовним моделюванням осьової міопії та діабету виявлено статистично вірогідне зниження цих показників в сітківці порівняно з групою тільки з діабетом, що свідчить про зменшення гіпоксичного стану при збільшенні аксіальної довжини очного яблука (міопізації ока).

Лактат – це показник біоенергетичної гіпоксії та один з основних маркерів мітохондріальної дисфункції. Його розглядають у якості раннього прогностичного маркера, тому що зазвичай його вміст підвищується раніше інших проявів кисневого голодування. Накопичення молочної кислоти спостерігається у випадках, коли гліколітичне розщеплення глюкози переважає над окисленням пірувату в мітохондріях. Це спостерігається внаслідок зниження вмісту кисню в клітині, при дисфункції мітохондрій. В цьому разі організм перемикається на менш ефективне (анаеробне) виробництво енергії шляхом розщеплення глюкози з

утворенням АТФ. Лактат є основним побічним продуктом цього анаеробного процесу. Значне підвищення лактату в плазмі крові ( $>3$  ммоль/л) свідчить про наявність мітохондріальної дисфункції [22-24]. Піруват – це проміжний метаболіт, який відіграє важливу роль у зв'язку метаболізму амінокислот та вуглеводів у циклі трикарбонових кислот, бета-окислення жирних кислот та комплексу дихального ланцюга в мітохондріях. Щодо прогностичного значення цього метаболіту, то без визначення вмісту лактату він має обмежену клінічну значущість. Співвідношення лактат/піруват характеризує співвідношення гліколітичного та окисного перетворення вуглеводів.

Крім виявлення стану гіпоксії сітківки у щурів зі змодельованим діабетом в нашому дослідженні встановлено зниження в сітківці та крові цих тварин вмісту аденинових нуклеотидних метаболітів АТФ і АДФ та активності ферменту сукцинатдегідрогенази, які є маркерами енергетичного потенціалу клітин. Міопізація ока щурів при моделюванні діабету супроводжувалась деяким покращенням енергетичного стану та підвищенням цих показників. В групі з послідовним моделюванням осьової міопії та діабету виявлено статистично вірогідне підвищення рівня енергетичних біохімічних маркерів та активності мітохондріального ферменту в сітківці порівняно з групою тільки з діабетом.

Як відомо, рівні АТФ і АДФ є важливими регуляторами секреції інсуліну, яка стимулюється рівнем глюкози. В аеробних клітинах потенціал фосфорилування контролюється за допомогою механізмів, які характерні для мітохондріального метаболізму та викликають компенсаторні зміни в транспорті електронів. Зміни енергетичної функції мітохондрій можуть викликати пошкодження всього електронтранспортного ланцюга мітохондрій [1, 14, 25]. У хворих цукровим діабетом I та II типів виявлено зниження рівня АТФ та порушення структурно-функціональних властивостей в мембрано-рецепторному апараті клітин [26]. Встановлено також, зниження співвідношення АТФ/АДФ в еритроцитах крові хворих цукровим діабетом [27].

Сукцинатдегідрогеназа – це один з основних ферментів енергетичного обміну клітини. Порушення її активності свідчить про наявність мітохондріальної дисфункції. Цей фермент є компонентом мітохондріального дихального ланцюга та циклу Кребса [18].

В наших попередніх роботах [8] було з'ясовано, що у тварин з поєднаним моделюванням міопії та діабету спостерігаються такі ультраструктурні зміни в клітинах пігментного епітелію сітківки, які свідчать про деяке посилення в них синтезу білків та енергоутворення. Дані цих біохімічних досліджень також свідчать про вірогідне підвищення енергоутворення та зниження гіпоксії в сітківці щурів з діабетом на тлі міопії відносно групи з діабетом без міопії.

Отримані нами в експерименті на моделях захворювання дані стосовно вірогідних метаболічних механізмів протекторної дії міопізації ока на формування

діабетичних ускладнень на сітківці будуть мати значення для подальшого розуміння патогенезу діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом поєднаним з міопією.

## Література

1. **Miller DJ, Cascio MA, Rosca MG.** Diabetic Retinopathy: The Role of Mitochondria in the Neural Retina and Microvascular Disease. *Antioxidants* (Basel). 2020 Sep 23;9(10):905.
2. **Гудзенко КА, Могілевський СЮ.** Предиктори ризику виникнення діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу та первинної відкритокутової глаукоми при їх клінічному поєднанні. *Офтальмол. журн.* 2021;3:3-9.
3. **Chen Y, Coorey NJ, Zhang M, et al.** Metabolism Dysregulation in Retinal Diseases and Related Therapies. *Antioxidants* (Basel). 2022 May 11;11(5):942.
4. **Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зяблицев СВ.** Ангіопетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. *Офтальмол. журн.* 2022;1:3-10.
5. **Thagaard, MS, Vergmann AS, Grauslund J.** Topical treatment of diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2022; 100:136-147.
6. **Михейцева ИИ, Мохаммад А, Путниченко АА и др.** Взаимосвязь длины передне-задней оси и глубины передней камеры глазного яблока крыс с развитием нарушений в сетчатке при диабете II типа с миопией. *Офтальмол. журн.* 2018;6:44-51.
7. **Мохаммад А, Михейцева ИИ, Путниченко АА, Коломийчук СГ.** О роли липидного метаболизма и липидной перекисидации в развитии нарушений в сетчатке крыс при диабете типа с миопией. *Офтальмол. журн.* 2019;5:56-63.
8. **Михейцева ИИ, Молчанюк ИИ, Мохаммад А, та ін.** Ультраструктурні зміни елементів хоріоретинального комплексу щурів після моделювання деприваційної осьової міопії, діабетичної ретинопатії та при їх поєднанні. *Офтальмол. журн.* 2021;4:72-78.
9. **Wang X, Tang L, Gao L, et al.** Myopia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Jan.; 111:1-9.
10. **Султанов МИ, Гаджиев РВ.** Особенности течения диабетической ретинопатии при близорукости. *Вест. офтальмол.* 1990;106(1):49-51.
11. **Vähätupa M, Järvinen TAH, Uusitalo-Järvinen H.** Exploration of Oxygen-Induced Retinopathy Model to Discover New Therapeutic Drug Targets in Retinopathies. *Front Pharmacol.* 2020 Jun 11;11:873.
12. **Joyal JS, Sun Y, Gantner ML, et al.** Retinal lipid and glucose metabolism dictates angiogenesis through the lipid sensor Ffar1. *Nat Med.* 2016 Apr;22(4):439-45.
13. **Gunton JE.** Hypoxia-inducible factors and diabetes. *J Clin Invest.* 2020 Oct 1;130(10):5063-5073.
14. **Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH.** Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders-A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta (BBA). Mol. Basis Dis.* 2017;1863:1066-1077.
15. **Joyal JS, Gantner ML, Smith LEH.** Retinal energy demands control vascular supply of the retina in development and disease: The role of neuronal lipid and glucose metabolism. *Prog Retin Eye Res.* 2018 May; 64:131-156.

16. **Palkovits S, Lasta M, Told R, et al.** Relation of retinal blood flow and retinal oxygen extraction during stimulation with diffuse luminance flicker. *Sci Rep.* 2015 Dec 17;5:18291.
17. **Bisbach CM, Hass DT, Robbings BM, et al.** Succinate Can Shuttle Reducing Power from the Hypoxic Retina to the O<sub>2</sub>-Rich Pigment Epithelium. *Cell Rep.* 2020 May 5;31(5):107606.
18. **Bénit P, Goncalves J, El Khoury R, et al.** Succinate Dehydrogenase, Succinate, and Superoxides: A Genetic, Epigenetic, Metabolic, Environmental Explosive Crossroad. *Bio-medicines* 2022;10:1788.
19. **Mikheyteva IN, Mohammad A, Putienko AA, et al.** Modelling form deprivation myopia in experiment. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*; 2018;2(481):50-55.
20. **Bergmeyer HU.** Methods of enzymatic analyses. London: Academic Press; 1984. 499 p.
21. **Прохорова МИ.** Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): учебное пособие. Прохорова МИ, редактор. Изд-во ЛГУ; 1982. 272 с.
22. **Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al.** Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015 Sep;17(9):689-701.
23. **Hurley JB, Lindsay KJ, Du J.** Glucose, lactate, and shuttling of metabolites in vertebrate retinas. *J Neurosci Res.* 2015 Jul;93(7):1079-92.
24. **Li, X., Yang, Y., Zhang, B, et al.** Lactate metabolism in human health and disease. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7:305.
25. **Bogan JS.** Granular detail of  $\beta$  cell structures for insulin secretion. *J Cell Biol.* 2021 Feb 1;220(2):e202012082.
26. **Гурина АЕ, Микаелян НП, Кулаева ИО, и др.** Взаимосвязь между активностью инсулиновых рецепторов и АТФ крови на фоне дислипидемии у детей при сахарном диабете. *Фундаментальные исследования.* 2013;12(1):30-34.
27. **Bakhtiari N, Hosseinkhani S, Larijani B, et al.** Red blood cell ATP/ADP & nitric oxide: The best vasodilators in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2012 Aug 24;11(1):9.

***Відомості про авторів та розкриття інформації***

***Відмова від відповідальності.*** Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

***Конфлікт інтересів:*** відсутній.

***Джерела підтримки:*** відсутні.

*Надійшла 30.06.2023*