

3. Dolgov V.V., Menshikov V.V. (eds) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsionalnoe rukovodstvo* [Clinical laboratory diagnostics: national guide]. Moscow, GeoTAR-Media, 2012. 928 p.
4. Kamyshnikov V.S. (ed.) *Metody klinicheskikh issledovaniy* [Clinical examination methods]. Moscow, MEDpress-inform, 2011. 752 p.
5. Stefanov O., Bukhtiyarova T., Kovalenko V. et al. *Nastanova ST-N MOZY 42-6.0:2008. Likarski zasobi. Nalezhna laboratorna praktika (vidannya ofitsiyne)* [Guidance ST-H Ministry of Health 42-6.0: 2008. Medicines. Proper laboratory practice (official publication)]. Kyiv, Morion, 2009. P. 37-68.
6. Prozorovskii V.B. Statistical analysis of the results of pharmacological studies. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 7 (3-4): 2090-2120.
7. Ivaskin V.T., Buyeverov A.O. (eds.) *Ratsionalnaya farmakoterapia v gepatologii: Rukovodstvo dla praktikuyushchikh vrachey* [Rational pharmacotherapy in hepatology: A guide for practitioners]. Moscow, Litera, 2009. 296 p.
8. Karkishchenko N.N., Grachov S.V. (eds.) *Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh tekhnologiakh* [Manual for laboratory animals and alternative models in biomedical technology]. Moscow, 2010. 344 p.
9. Mironov A.N. (ed.) *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast 1* [Guidelines for preclinical studies of drugs. Part I]. Moscow, Griff i K, 2012. 944 p.
10. Stalnaya I.D., Garisvili T.G. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegi-da s pomoshchyu tiobarbiturovoi kisloty. Sovremennyye metody v biokhimii* [Method of determining malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry]. Moscow, Meditsina, 1977. P. 44-46.
11. Trukhachova N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniakh s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical Statistics in biomedical research using Statistica package]. Moscow, GEOTAR-Media, 2012. 379 p.
12. Chekman I.S. *Klinichna farmakoterapia* [Clinical pharmacotherapy]. Kyiv, Tov. Rada, 2006. 628 p.
13. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization, 2007. 118 p.

Надійшла 20.09.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевський

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРОЯВІВ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевский

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Результаты исследования показали, что при стрептозотоцин-индуцированном диабете отмечаются существенные нарушения в состоянии тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных системах ткани сетчатой оболочки глаза. Применение авастина улучшает нарушенные в связи с развитием диабета показатели в пределах 18,4–53,3 % ($p < 0,05$), в то время как альфа-липовая кислота вызывает их положительную коррекцию в пределах до 54,8 % ($p < 0,05$). Комбинированное применение авастина и липоевой кислоты сопровождается потенцированным терапевтическим действием в отношении исследуемых показателей, что может объяснить высокую эффективность данной комбинации фармакологических препаратов при клиническом применении.

Ключевые слова: стрептозотоцин, диабетическая ретинопатия, авастин, липоевая кислота, перекисное окисление.

UDC 616.62-008.61-07-08

N. V. Kresyun, L. S. Godlevsky

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE DIABETES RETINOPATHY TREATMENT

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Diabetic retinopathy pathogenesis includes mechanisms of the deterioration of retinal neurons activity, which is expressed in generation of oxidative radicals and local antioxidant potential exhaustion. Also newly created vessels, induced by vessels endothelial growth factor (VEGF) represents the substantially important mechanism of retinopathy genesis.

The aim of investigation. To investigate the state of defensive antioxidant thiol-disulfide and ascorbic acid systems in retinal tissue both in experimental diabetes and under condition of treatment, which included lipoic acid as antioxidant and axitinib as anti-VEGF treatment.



Methods of investigations. In 57 Wistar rats diabetes have been modeled via i. p. streptozotocin administration (50.0 mg/kg, i. p.). In 0.5 months from the moment of streptozotocin injection and during next two months treatment with alpha-lipoic acid (20.0 mg/kg, i. p., daily) and avastin (0.5 mg, intravitreally, monthly) started with the consequent determination of the level of thiols and disulfides in retinal tissue with amperometric method. Also the ascorbic acid (AA) level along with oxidated forms of acid were determined with 2,4-dinitrophenylhydrazine.

Results of investigation. The combined administration of avastin and lipoic acid resulted in the significant increase of thiol groups content when compared with the control group data — by 51.1% ($P < 0.05$). At the same time the level of disulfide groups was reduced by 29.0%, ($P < 0.05$), pertained to such one in control group. The level of restored form of AA was also increased 4.7 times after combined administration of avastin and lipoic acid. Also the level of restored AA exceeded corresponded data in groups with separate administration of avastin and lipoic acid 2.2 and by 2.1 times correspondently ($P < 0.05$). The total level of AA also exceeded such ones in groups with separate administration of avastin and lipoic acid — 2.0 and by 1.9 times correspondently ($P < 0.05$).

Conclusions. 1. Streptozotocin-induced diabetes in rats results in the substantial deterioration of the thiol-disulfide and ascorbic acid antioxidative systems in the retina tissue which is in favor for vision disturbances. 2. Avastin administration is followed by the improvement of investigated indices by 18.4–53.3% ($P < 0.05$) pertained to initial level. 3. Alpha lipoic acid produced correction of diabetes-induced worsening of investigated indices by up to 54.8% ($P < 0.05$). 4. Combined administration of avastin and lipoic acid is resulted in the potentiation of pharmacological therapeutic effects and corresponded improvement of investigated indices. 5. The combined administration of avastin and lipoic acid is possible to recommend for clinical practice.

Key words: streptozotocin, diabetic retinopathy, avastin, lipoic acid, oxidative stress.

Вступ

За даними ВООЗ та Міжнародної діабетичної федерації, захворюваність на цукровий діабет (ЦД) невпинно зростає і до 2030 р. у світі кількість таких хворих становитиме більше ніж півмільярда [14]. Серед хворих на ЦД розповсюдженість діабетичної ретинопатії (ДР) сягає від 10 до 90 % [1; 6]. Як правило, через 5–7 років після початку захворювання на ЦД діабетична ретинопатія визначається у 15–20 % хворих, через 10 років — у 50–60 %, а через 15–20 років — у 80 % [9; 10]. Найбільш тяжким ускладненням ЦД є сліпота, що виникає у 70 % як результат прогресивного розвитку ДР [2; 5; 11]. За цих умов світовий досвід свідчить, що ранні та вчасні діагностика і лікування ДР здатні запобігти сліпоті майже у 90 % хворих.

Разом із тим існуючі методи фармакотерапії та фармакопрофілактики потребують подальшого удосконалення і застосування новітніх засобів.

Беручи до уваги той факт, що ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) відіграє ви-

значну роль у розвитку неоваскуляризації сітківки ока та формуванні ДР [4; 13], метою роботи було вивчення дії блокаторів VEGF на прояви діабетичних порушень з боку тіол-дисульфідної та аскорбатної окисно-відновних систем сітківки ока. В експерименті було вивчено фармакологічні властивості авастину (бевацизунабу) та при його поєднанні з альфа-ліпоєвою кислотою. Авастин є рекомбінантним моноклональним антитілом, що блокує дію ізоформ VEGF і гальмує процеси неоваскуляризації, запобігає розвитку набряку сітківки та покращує функціональні показники зору. Отже, авастин впливає на основну патогенетичну ланку розвитку ДР. Альфа-ліпоєва кислота відома своїми антиоксидантними властивостями, а саме — здатністю активувати ферментативну складову антирадикального захисту.

На нашу думку, поєднання цих двох препаратів приведе до потенціювання їхньої дії та значно покращить ефективність лікування проявів ДР [4]. Саме при ЦД альфа-ліпоєва кислота зменшує переокисне окис-

нення ліпідів у периферичних нервових закінченнях сітківки, що сприяє покращанню ендоневрального кровотоку та збільшенню швидкості проведення нервового імпульсу. Таким чином, при ЦД альфа-ліпоєва кислота приводить до більш ефективної утилізації глюкози, накопичення макроергічних фосфатів і запобігає розвитку нефропатій.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані в хронічному експерименті на 57 щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували за стандартних умов віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Дослідження проводили у відповідності до вимог GLP і комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

Експериментальний ЦД викликали внутрішньоочеревинним застосуванням натщесерце стрептозотоцину (СТЦ) дозою 50,0 мг/кг ("Sigma Aldrich.ru", РФ), який попередньо розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5). Через один і два тижні з момен-



ту застосування СТЦ у венозній крові тварин, яку отримували з хвостової вени, визначали вміст глюкози і в подальших спостереженнях використовували щурів, у яких цей рівень становив більше 300 мг/дл [15]. Вміст глюкози вимірювали о 9.00 за умов вільного доступу щурів до їжі протягом ночі. Під час усього спостереження експериментальним тваринам вводили інсулін (0–2 МО підшкірно два–п'ять разів на тиждень) [15].

Експериментальних тварин було розподілено на п'ять груп: 1 — інтактні (11 тварин); 2 — щури з відтвореним діабетом без лікування (13 тварин); 3 — щури, яким вводили авастин ("F. Hoffmann-La Roche Ltd.", Швейцарія) внутрішньовітально один раз на місяць дозою 0,5 мг на введення (12 тварин); 4 — щури з діабетом, яким щодоби вводили ліпоєву кислоту («Солгар Вітамін і Херб», США; 20,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) протягом двох місяців (10 тварин); 5 — щури, яким щодоби вводили ліпоєву кислоту протягом двох місяців, а також застосовували авастин (11 тварин). Щурам перших двох груп за аналогічних умов вводили фізіологічний 0,9 % розчин NaCl.

По завершенні спостереження здійснювали евтаназію і вилучали тканини очного яблука. Після видалення у щура сітчастої оболонки обох очей її гомогенізували в 9 об'ємах 0,15 М KCl на холоді, який також містить 1 мМ EDTA, що дозволяло приготувати 10 % гомогенат (за вмістом тканини сітківки). Цей гомогенат було використано для вивчення вмісту SH-/SS-груп, аскорбінової кислоти (АК) — загальної, редукованої та окисненої форм, яке здійснювали за допомогою амперометричного титрування [8]. За-

Таблиця 1
Динаміка вмісту глюкози і маси тіла у тварин з модельованим цукровим діабетом, $M \pm m$

Показник	Група	
	Контроль, n=11	Діабет, n=13
Глюкоза крові, ммоль/л		
Початкова	5,75±0,43	19,33±0,27
Наприкінці спостереження	5,94±0,47	22,7±2,11
Маса тіла, г		
Початкова	214,0±16,1	183,0±16,5
Наприкінці спостереження	287,0±18,2*	195,0±23,5

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з вихідним значенням показника.

гальний вміст АК та вміст її окиснених форм вимірювали динітрофенілгідразиним методом [7].

Результати дослідження обробляли статистично з використанням методу ANOVA і тесту Newman–Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

Наприкінці спостереження у щурів з діабетом за відсутності застосування лікувальних заходів маса тіла перевищувала показник, який реєстрував-

ся до початку експерименту на 6,5 % ($p > 0,05$), тимчасом як у щурів групи контролю цей показник становив 34,1 % ($p < 0,05$; табл. 1).

Рівень тілових груп у тканині сітківки ока у щурів із діабетом був на 41,4 % меншим, порівняно з таким у тварин групи контролю (інтактні щури; $p < 0,05$), тимчасом як вміст SS-груп перевищував відповідний показник у групі контролю в 1,5 рази ($p < 0,05$). При цьому загальний вміст тіол-дисульфідних груп у щурів із СТЦ-діабетом був на 22,3 % меншим, ніж у групі контролю ($p < 0,05$; табл. 2).

У групі щурів, яким застосовували авастин, вміст тілових груп залишався меншим, ніж у групі інтактних щурів (на 30,6 %; $p < 0,05$), хоча порівняно з показником у щурів з діабетом, які не отримували лікування, зростання становило 18,4 % ($p > 0,05$). Відповідні міжгрупові відмінності у щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти сягали 22,7 % ($p > 0,05$) та 33,7 % ($p < 0,05$). Водночас при поєднаному застосуванні авастину та ліпоєвої кислоти вміст тілових груп зростав, порівняно з показником у нелікованих щурів з діабетом, на 51,1 % ($p < 0,05$) і при цьому залишався на 11,5 % меншим, ніж у інтактних щурів

Таблиця 2
Вміст тілових груп у гомогенаті тканини сітківки ока за різних умов експериментального лікування, мкМоль/г, $M \pm m$

Умови	Тілові групи		
	SH-	SS-	Загальні SH- і SS-
Контроль, n=11	1,57±0,11	0,41±0,04	1,98±0,10
Діабет, n=13	0,92±0,07*	0,62±0,06*	1,54±0,07*
Авастин, n=12	1,09±0,10*	0,55±0,04*	1,64±0,06*
Ліпоєва кислота, n=10	1,23±0,07#	0,46±0,05	1,69±0,07
Авастин + ліпоєва кислота, n=11	1,39±0,12#	0,44±0,05#	1,83±0,08

Примітка. У табл. 2 і 3: * — $p < 0,05$ порівняно з показником у щурів групи контролю; # — $p < 0,05$ — порівняно з показником у щурів з модельованим цукровим діабетом.



Вміст аскорбінової кислоти у тканині сітківки ока за різних умов експериментального лікування, мМоль/г, М±m

Умови	Аскорбінова кислота		
	Відновлена	Окиснені форми	Загальна
Контроль, n=11	2,14±0,12	0,33±0,04	2,51±0,11
Діабет, n=13	0,28±0,04*	0,17±0,03*	0,45±0,04*
Авастин, n=12	0,60±0,06**	0,22±0,05*	0,82±0,05**
Ліпоєва кислота, n=10	0,62±0,07**	0,24±0,05	0,86±0,06**
Авастин + ліпоєва кислота, n=11	1,31±0,08**	0,29±0,05#	1,60±0,06**

($p>0,05$). Вміст дисульфідних груп у щурів із застосуванням авастину був на 34,1 % вищим, ніж у щурів групи контролю ($p<0,05$), і зменшувався, порівняно з аналогічним показником у щурів з діабетом, на 11,3 % ($p>0,05$). За умов застосування ліпоєвої кислоти відповідні показники становили 12,2 % ($p>0,05$) та 25,8 % ($p>0,05$). При поєднаному застосуванні авастину та ліпоєвої кислоти реєструвалося достовірне зниження вмісту дисульфідних груп, порівняно з показником у нелікованих щурів (на 29,0 %; $p<0,05$), при незначному (на 7,3 %; $p>0,05$) перевищенні аналогічного показника в інтактних щурів. Загальний вміст тіолових і дисульфідних груп у тканині сітківки ока на тлі застосування лише авастину залишалося на 17,2 % меншим, ніж у інтактних тварин ($p<0,05$), і при цьому перевищувало показник у групі нелікованих щурів із діабетом на 6,5 % ($p>0,05$). У щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти вказані показники дорівнювали 14,5 % ($p>0,05$) та 9,7 % ($p>0,05$), а в групі тварин із комбінованим застосуванням авастину та ліпоєвої кислоти — 7,6 та 18,8 % ($p>0,05$; див. табл. 2).

Вміст відновленої форми АК у тканині сітківки щурів з діабетом був у 7,64 разу меншим, ніж у інтактних тварин ($p<0,05$), тимчасом як рівень окиснених форм АК був зменшеним, порівняно з аналогічним показником у групі контролю, в 1,94 разу ($p<0,05$). При цьому загальний вміст АК також був більш низьким — у 5,57 разу порівняно з групою контролю ($p<0,05$; табл. 3).

Застосування авастину викликало зростання вмісту відновленої АК — у 2,1 разу порівняно з аналогічним показником у діабетичних тварин,

які не отримували лікування ($p<0,05$). При цьому досліджуваний показник залишався у 3,6 разу меншим, ніж у інтактних щурів ($p<0,05$). Подібні відмінності між групами у щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти сягали 2,2 і 3,5 рази ($p<0,05$). Комбіноване застосування авастину та ліпоєвої кислоти супроводжувалося збільшенням вмісту відновленої форми АК у 4,7 разу порівняно з показником у діабетичних щурів без лікування ($p<0,05$); при цьому відмінності з групою інтактних щурів становили 61,0 % ($p<0,05$). Слід зазначити, що вміст відновленої АК у групі тварин із поєднаним застосуванням авастину та ліпоєвої кислоти був достовірно вищим, ніж при окремому застосуванні лікувальних чинників — відповідно у 2,2 та 2,1 разу ($p<0,05$).

На тлі застосування авастину вміст окиснених форм АК був меншим на 33,3 % порівняно з показником у групі інтактних щурів ($p<0,05$). У щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти реєструвалися зниження вмісту окиснених форм АК порівняно з групою контролю, а також більш високий їх вміст порівняно з діабетичними щурами без лікування, показники у яких не досягали рівня достовірних відмінностей ($p>0,05$). У групі щурів із поєднаним за-

стосуванням авастину та ліпоєвої кислоти досліджуваний показник достовірно перевищував такий, який реєструвався у щурів з діабетом, — в 1,71 разу ($p<0,05$) за відсутності достовірних відмінностей порівняно з аналогічним показником в інших групах спостереження ($p>0,05$).

Загальний вміст АК під впливом авастину достовірно зростає щодо такого в групі щурів з діабетом без лікування — на 73,3 % ($p<0,05$) і при цьому був на 67,3 % нижчим, ніж показник у групі контролю ($p<0,05$). Аналогічні показники відмінностей між групами для щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти відповідно становили 47,3 та 65,7 % ($p<0,05$). Водночас при поєднаному застосуванні авастину та ліпоєвої кислоти вміст АК перевищував показник у групі щурів із діабетом без лікування у 3,6 разу ($p<0,05$) і при цьому залишався на 36,3 % нижчим, ніж у інтактних щурів ($p<0,05$; див. табл. 3). Слід наголосити, що загальний вміст АК у групі щурів із поєднаним застосуванням авастину та ліпоєвої кислоти був вищим, ніж при окремому їх використанні, — відповідно у 2,0 та в 1,9 разу ($p<0,05$).

Коефіцієнт SH/SS у щурів із діабетом знижувався щодо вихідного рівня у 2,6 разу, тимчасом як зниження коефіцієн-



та для АК (відновлені/окиснені форми) становило у 3,9 разу (рис. 1). Під впливом авастину коефіцієнт SH/SS зростає, порівняно з показником у щурів із діабетом без лікування, на 33,8 %, а для АК збільшення дорівнювало 65,4 %. Аналогічне зростання досліджуваних показників за умов застосування ліпоєвої кислоти відповідно сягало 44,6 та 36,0 %. При поєднаному застосуванні авастину та ліпоєвої кислоти зростання коефіцієнта SH/SS, порівняно зі щурами із діабетом без лікування, дорівнювало у 2,1 разу, а для коефіцієнта АК — у 2,7 разу (див. рис. 1).

Таким чином, наведені результати засвідчили, що СТЦ-викликаний діабет у щурів супроводжувався зменшенням антиоксидантного потенціалу в тканині сітківки, що проявлялося редукцією рівня тіолових груп, загального вмісту АК, а також зменшенням вмісту редукованої форми АК. Указані зміни узгоджуються з результатами інших авторів [3; 12; 16] і свідчать про патогенетичне значення виснаження окисно-відновних тіол-дисульфідної та аскорбатної систем у механізмах розвитку ДР.

З другого боку, як авастин, так і ліпоєва кислота забезпечували збільшення продукції тіолових груп, зменшували вміст окиснених форм АК. Зважаючи на те, що основним джерелом АК є харчові продукти, а в організмі деяких тварин (наприклад, морські свинки) вони зовсім не синтезувалися [12], навіть за умов поєданого застосування авастину та ліпоєвої кислоти не спостерігалося значного збільшення рівня відновленої АК, якщо показник відношення відновленої до окиснених форм АК становив на третину меншу величину щодо такої, яка реєструва-

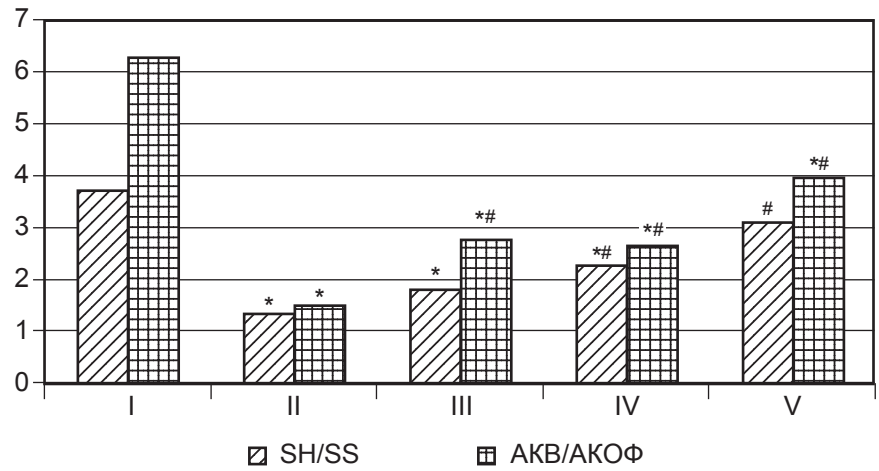


Рис. 1. Показники співвідношення відновлених і окиснених форм тіол-дисульфідної та аскорбатної систем у щурів з діабетом за різних умов експериментального лікування: I — інтактні тварини; II — введення стрептозотоцину; III — авастин; IV — ліпоєва кислота; V — авастин + ліпоєва кислота; АКВ — аскорбінова кислота відновлена; АКОФ — аскорбінова кислота, окиснені форми; * — $p < 0,05$ порівняно з показником у тварин групи контролю (інтактні щури); # — $p < 0,05$ порівняно з показником у щурів із діабетом

лась у групі інтактних щурів. Можна стверджувати, що механізм збільшення рівня АК полягає у загальному зростанні антиоксидантного потенціалу і зниженні використання АК для нейтралізації перекисних сполук. Слід зазначити, що АК викликає антиоксидантну дію шляхом взаємодії з редукованим глутатіоном і вітаміном Е [12].

Разом із тим рівень відновленого глутатіону зростає порівняно більшою мірою, а досліджуваний показник — співвідношення SH/SS — практично повертався до величини, яка реєструвалась у групі контролю, тимчасом як для аналогічного коефіцієнта АК зберігалися відмінності з групою інтактних щурів.

Отримані результати підтверджують перспективність застосування авастину та ліпоєвої кислоти в комплексному лікуванні пацієнтів, які страждають на ДР.

Висновки

1. Стрептозотоцин-індукований ЦД у щурів призводив

до суттєвих змін з боку тіол-дисульфідної та аскорбінової окисно-відновних систем у тканині сітківки ока, що свідчить про порушення функції зору.

2. Застосування фармакологічного засобу авастину на тлі експериментального діабету на 18,4–53,3 % ($p < 0,05$) покращувало досліджувані показники.

3. Введення альфа-ліпоєвої кислоти також викликало коригувальні впливи в межах до 54,8 % ($p < 0,05$).

4. Поєдане застосування авастину й альфа-ліпоєвої кислоти спричиняло достовірне потенціювання фармакотерапевтичних ефектів і суттєво покращувало досліджувані показники.

5. Комбіноване використання вищенаведених фармакотерапевтичних засобів можна рекомендувати до застосування в клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дербак М. А. Пізні діабетичні ускладнення у хворих на цукровий діабет 2-го типу з HCV-інфекцією / М. А. Дербак // Гастроентерологія. — 2013. — № 3 (49). — С. 60–63.



2. *Диабетическая офтальмопатия* / Я. В. Байбородов, Л. И. Балашевич, М. В. Гацу [и др.]. – СПб. : Человек, 2012. – 336 с.

3. *Кресюн Н. В.* Патолофізіологічні механізми формування діабетичної ретинопатії та обґрунтування підходів до її терапії / Н. В. Кресюн // *Інтегративна антропологія*. – 2013. – № 1 (21). – С. 43–48.

4. *Левицкий А. П.* Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. – Одесса : КП ЩГТ, 2012. – 197 с.

5. *Мохорт Т. В.* Диабетическая ретинопатия: точка зрения эндокринолога, основанная на результатах многоцентровых исследований / Т. В. Мохорт // *Офтальмология*. – 2012. – № 4. – С. 102–118.

6. *Пасечникова Н. В.* Влияние рекомбинантного эритропоэтина на прогрессирование диабетической ретинопатии и диабетического отека макулы у больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, Т. С. Пилькевич // *Офтальмологический журнал*. – 2014. – № 4. – С. 4–13.

7. *Справочник по лабораторным методам исследования* / под ред. Л. А. Даниловой. – СПб. : Питер, 2003. – 415 с.

8. *Соколовский В. В.* Тиосульфидное соотношение крови как показатель состояния специфической резистентности организма / В. В. Соколовский. – СПб., 1996. – 33 с.

9. *Шадричев Ф. Е.* Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм / Ф. Е. Шадричев // *Фарматека*. – 2012. – № 16. – С. 34–41.

10. *Dendrobium chrysotoxum* Lindl. alleviates diabetic retinopathy by preventing retinal inflammation and tight junction protein decrease / Z. Yu, C. Gong, B. Lu [et al.] // *Hindawi Publishing Corporation. Journal of Diabetes Research*. – Vol. 2015, Article ID 518317. – <http://dx.doi.org/10.1155/2015/518317>

11. *Determination of diabetic retinopathy prevalence and associated risk factors in Chinese diabetic and pre-diabetic subjects: Shanghai diabetic complications study* / C. Pang, L. Jia, S. Jiang [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, N 3. – P. 276–283.

12. *Deutsch J. C.* Ascorbic acid oxidation by hydrogen peroxide // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol. 255. – P. 1–7.

13. *Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy* / A. R. Bhavsar, K. Torres, A. R. Glassman [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132, N 7. – P. 889–890.

14. *IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030* / D. R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94, N 3. – P. 311–321.

15. *Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants* / R. A. Kowluru, R. L. Engerman, G. L. Case, T. S. Kern // *Neurochem. Internat.* – 2011. – Vol. 38. – Issue 5. – P. 385–390.

16. *Short-term ascorbic acid deficiency induced oxidative stress in the retinas of young Guinea pigs* / Y. Ohta, T. Okubo, T. Niwa [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2004. – Vol. 11 (2). – P. 172–178.

REFERENCES

1. *Derbak M.A.* Late diabetic complications in patients suffering from diabetes mellitus type 2 with HCV-infection. *Gastroenterologiya* 2013; 3 (49): 60-63.

2. *Bayborodov Ya.V., Balashevich L.I., Gatsu M.V. et al.* *Diabeticheskaya oftalmopatiya* [Diabetic ophthalmopathy]. SPb. : Chelovek, 2012. 336 p.

3. *Kresyun N.V.* Pathophysiologic mechanisms of diabetic retinopathy formation and substantiation of approaches to its therapy. *Integratyvna antropologiya* 2013; 1(21): 43-48.

4. *Levitskiy A.P., Tsiselskiy Yu.V.* *Disbioz, diabeticheskaya retinopatiya i prebiotiki* [Disbiosis, diabetic retinopathy and prebiotics]. Odessa, KP ShGT, 2012. 197 p.

5. *Mokhort T.V.* Diabetic retinopathy: point of view of the endocrinologist, based on the results of multicentral researches. *Oftalmologiya* 2012; 4: 102-118.

6. *Pasechnikova N.V., Naumenko V.A., Pilkevich T.S.* Influence of recombinant erythropoetin on progressing diabetic retinopathy and diabetic edema of macula in patients suffering from diabetes mellitus with diabetic nephropathy. *Oftalmologicheskii zhurnal* 2014; 4: 4-13.

7. *Danilova L.A. (ed.) Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya* [Reference book for laboratory to the methods of research]. St. Petersburg, Piter, 2003. 415 p.

8. *Sokolovskiy V.V.* *Tiosulfidnoye sootnosheniye krovi kak pokazatel'*

sostoyaniya spetsificheskoy rezistentnosti organizma [Thiosulfide correlation of blood as an index of state of specific resistance of organism]. St. Petersburg, 1996. 33 p.

9. *Shadrichev F.Ye.* Diabetic retinopathy and macular edema. Algorithms of diagnostics and medical treatment clinically significant forms. *Farmateka* 2012; 16: 34-41.

10. *Yu Z., Gong C., Lu B. et al.* *Dendrobium chrysotoxum* Lindl. alleviates diabetic retinopathy by preventing retinal inflammation and tight junction protein decrease. *Hindawi Publishing Corporation. Journal of Diabetes Research* 2015, Article ID 518317. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/518317>

11. *Pang C., Jia L., Jiang S. et al.* Determination of diabetic retinopathy prevalence and associated risk factors in Chinese diabetic and pre-diabetic subjects: Shanghai diabetic complications study. *Diabetes Metab. Res. Rev* 2012; 28 (3): 276-283.

12. *Deutsch J.C.* Ascorbic acid oxidation by hydrogen peroxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998; 255: 1-7.

13. *Bhavsar A.R., Torres K., Glassman A.R. et al.* Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132 (7): 889-890.

14. *Whiting D.R., Whiting L., Weil C. et al.* IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract* 2011; 94 (3): 311-321.

15. *Kowluru R.A., Engerman R.L., Case G.L., Kern T.S.* Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants. *Neurochem. Internat* 2011; 38 (5): 385-390.

16. *Ohta Y., Okubo T., Niwa T. et al.* Short-term ascorbic acid deficiency induced oxidative stress in the retinas of young Guinea pigs. *J. Biomed. Sci* 2004; 11 (2): 172-178.

Надійшла 20.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован

