

ЛІТЕРАТУРА

1. Гепатозахисна дія метадоксину при експериментальному алкогольному гепатиті щурів / Г. М. Шахметова, О. В. Карпова, А. К. Вороніна, М. Я. Головенко. *Медицина та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 4. С. 54–58.

2. Addolorato, Giovanni & Ancona, Carlo & Capristo, E & Gasbarrini, Gabriele. (2003). Metadoxine in the Treatment of Acute and Chronic Alcoholism: A Review. *International journal of immunopathology and pharmacology*. № 16. P. 207–214. 10.1177/039463200301600304.

3. Antonio Molina-Carballo, Ana Checa-Ros & Antonio Mucos-Hoyos (2016): Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review, Expert Opinion on Therapeutic Patents, DOI: 10.1080/13543776.2016.1182989

4. Piulats E. Pyridoxine as a protector against oxidative stress. *European Journal of Biochemistry*. 2001. Vol. 268, S1. P. 139–143.

5. Pyrrolidone-carboxylic acid in acute and chronic alcoholism. Preclinical and clinical studies / D. E. Pellegrini-Giampietro, F. Moroni, A. Pistelli et al. *Recenti Progressi in Medicina*. 1989. Vol. 80, № 3. P. 160–164.

6. Зиньковский В. Г., Жук О. В., Головенко Н. Я. Эффекторный анализ принципов функционирования и кооперативности субъединиц ГАМК-БД-рецепторно-ионофорного ансамбля. *Механизмы действия анксиолитических, снотворных и противо-*

судорожных средств. Киев: Наукова думка, 1988. С. 98–175.

7. Головенко М. Я., Карпова О. В., Борисюк І. Ю. Регулювання метадоксином елімінації етанолу та його метаболітів з організму щурів. *Клінічна фармація*. 2016. Т. 20, № 3. С. 24–28.

8. Dakshinamurti S., Dakshinamurti K. Antihypertensive and neuroprotective actions of pyridoxine and its derivatives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015. Vol. 93 (12). P. 1083–1090.

9. Di Miceli M., Gronier B. Pharmacology, systematic review and recent clinical trials of metadoxin. *Rev Recent Clin. Trials*. 2018. Vol. 13 (2). P. 114–125.

REFERENCES

1. Shayakhmetova G.M., Karpova O.V., Voronina A.K., Golovenko M.Ya. Hepatoprotective effect of metadoxin in experimental alcoholic hepatitis of rats *Medical and clinical chemistry* 2015; 17, 4: 54-58.

2. Addolorato, Giovanni & Ancona, Carlo & Capristo, E & Gasbarrini, Gabriele. (2003). Metadoxine in the Treatment of Acute and Chronic Alcoholism: A Review. *International journal of immunopathology and pharmacology* 16. 207-14. 10.1177/039463200301600304.

3. Antonio Molina-Carballo, Ana Checa-Ros & Antonio Mucos-Hoyos (2016): Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review, Expert Opinion on Therapeutic Patents, DOI: 10.1080/13543776.2016.1182989

4. Piulats E. Pyridoxine as a protector against oxidative stress. *European Journal of Biochemistry* 2001; 268, S1: 139-143.

5. Pellegrini-Giampietro D.E., Moroni F., Pistelli A., Palmerani B., Zorn A.M., Paruzzi S., Caramelli L., Botti P., Valenza T., Antonini M. Pyrrolidone-carboxylic acid in acute and chronic alcoholism. Preclinical and clinical studies. *Recenti Progressi in Medicina* 1989; 80, 3: 160-164.

6. Zin'kovsky V.G., Zhuk O.V., Golovenko N.Ja. Effekturnyy analiz printsipov funktsionirovaniya i kooperativnosti subedinic GAMK-BD-receptorno-ionoformogo ansamblya. *Mekhanizmy deystviya anksioliticheskikh, snotvornyykh i protivosudorozhnykh sredstv*. Kiev: Naukova dumka, 1988. S. 98-175.

7. Golovenko M.Ya., Karpova O.V., Borisjuk I.Yu. Regulation of methadone elimination of ethanol and its metabolites from rats organism. *Clinichna farmatsiya* 2016; 20, 3: 24-28.

8. Dakshinamurti S., Dakshinamurti K. Antihypertensive and neuroprotective actions of pyridoxine and its derivatives. *Can J Physiol Pharmacol* 2015, 93 (12): 1083-1090.

9. Di Miceli M., Gronier B. Pharmacology, systematic review and recent clinical trials of metadoxin. *Rev Recent Clin. Trials* 2018; 13 (2): 114-125.

Надійшла до редакції 20.10.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. С. Вастьянов,
дата рецензії 29.10.2019

УДК 616-06:616-092.9

І. І. Грицан, Я. В. Сірман, Н. І. Прейс, І. В. Савицький

ДИСБАЛАНС СИСТЕМ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ МІКРОАНГІОПАТІЯХ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ І ПЕРСПЕКТИВИ ЇХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ

Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616-06:616-092.9

И. И. Грицан, Я. В. Сирман, Н. И. Прейс, И. В. Савицкий
НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ МИКРОАНГИОПАТИЯХ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, Одесса, Украина

В статье приведены результаты исследования влияния комбинированной терапии на состояние систем АОС и ПОЛ, в частности изучена целесообразность применения флавицина, диосмина и кверцетина в комплексе с L-аргинином для лечения микроангиопатий на фоне СД 2 типа.

© І. І. Грицан, Я. В. Сірман, Н. І. Прейс, І. В. Савицький, 2019



Установлено, що флавоноидні сполуки проявили виражене антиоксидантне дієвство на моделях пізніх ускладнень СД 2 типу (діабетическої ретинопатії та діабетическої нефропатії) при їх комплексному використанні з L-аргініном. Найбільш виражений ефект спостерігався в групі тварин, яким проводили терапію кверцетину та L-аргініну, найменш виражений — в групі тварин, яким проводили терапію кверцетину та L-аргініну. Отримані дані дозволяють рекомендувати комбіновану терапію кверцетину та L-аргініну для зменшення ризику розвитку пізніх ускладнень СД 2 типу за рахунок виражених антиоксидантних властивостей.

Ключові слова: флавоноїди, L-аргінін, цукровий діабет, мікроангіопатії, антиоксидантна захиста, перекисне окислення ліпідів.

UDC 616-06:616-092.9

I. I. Grytsan, Ya. V. Sirman, N. I. Preis, I. V. Savitsky

DISORDERS OF THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT PROTECTION AND LIPID PEROXIDATION IN MICROANGIOPATHIES ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Ukrainian RI of Transport Medicine, Odesa, Ukraine

The article presents the results of the study of the effect of combination therapy on the state of AOC and POL systems, in particular, the feasibility of using flavicin, diosmin and quercetin in combination with L-arginine for the treatment of microangiopathies on the background of type 2 diabetes.

It was found that flavonoid compounds showed a pronounced antioxidant effect in models of chronic complications of type 2 diabetes (diabetic retinopathy and diabetic nephropathy) when used in combination with L-arginine. The most pronounced effect was observed in the group of animals treated with quercetin and L-arginine, the least pronounced — in the group of animals treated with quercetin and L-arginine. The obtained data allow to recommend a combination therapy of quercetin and L-arginine to reduce the risk of late complications of type 2 diabetes due to the pronounced antioxidant properties.

Key words: flavonoids, L-arginine, diabetes mellitus, microangiopathy, antioxidant protection, lipid peroxidation.

Вступ

Поширеність цукрового діабету (ЦД) зростає серед населення країн світу в залежності від регіону, рівня економічного розвитку країни, статі та віку. Так, за висновками Міжнародної діабетичної федерації (IDF), спостерігається тенденція найбільшого розповсюдження діабету серед урбанізованого працездатного населення країн, що розвиваються, в осіб віком 40–59 років приблизно однаково як чоловічої, так і жіночої статі. Прогнозується, що до 2030 р. кількість хворих на діабет збільшиться до 552 млн (9,9 %, або 1 хворий на ЦД на 10 здорових дорослих), а до 2035 р. — до 592 млн (10,1 %) [8]. Більш того, за даними IDF, у світі мешкає до 183 млн осіб із не діагностованим ЦД, що становить 50 % від діагностованих випадків. Якщо підбити підсумки щодо кількості пацієнтів з цією патологією та порушенням толерантності до глюкози, то практично у кожного з 10–12 жителів планети відзначають порушення функції підшлункової залози [9].

Сьогодні очевидно, що генерація вільних радикалів є одним із універсальних патогенетичних механізмів ушкодження клітини. Від функціонування процесів вільнорадикального окиснення значною мірою залежить структурно-функціональна цілісність клітин, тканин, органів і організму в цілому [10]. За умов хронічної гіперглікемії у хворих на ЦД спостерігається посилення інтенсифікація окисного стресу та порушення системи імунологічної реактивності організму. Надмірна активація окисного стресу є результатом надлишкової генерації активних форм кисню, неферментативного глікозилювання білків та окисної деградації [3].

Тому одним із перспективних напрямів у терапії ускладнень, які виникають на тлі ЦД, є використання комбінованої терапії, яка була б спрямована на посилення антиоксидантного захисту організму та пригнічення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Мета роботи — експериментально довести найбільш ефективну схему комбінованої

терапії при мікроангіопатичних ускладненнях цукрового діабету 2 типу за показниками, що характеризують антиоксидантну систему (АОС) та ПОЛ.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 240–280 г, які були розподілені на експериментальні групи (по 6 тварин у кожній): 1-ша група — інтактні тварини (яким внутрішньошлунково вводили дистильовану воду); 2-га група — щури, яким відтворювали стрептозотоциновий діабет (одноразово внутрішньовенно вводили стрептозотцин дозою 65 мг/кг) [4]; 3-тя група — тварини, яким після введення стрептозотцину та нікотинамідом відтворювали модель діабетичної ретинопатії (ДР) [2]; 4-та група — щури, яким після введення стрептозотцину та нікотинамідом відтворювали модель діабетичної нефропатії (ДН) [1].

З метою вивчення впливу різних терапевтичних схем на



показники, що характеризують АОС і ПОЛ, тваринам із експериментальною ДР та змодельованою ДН вводили флавоноїди природного походження в комплексі з L-аргініном. Зокрема, 5–6-й групам тварин з ДР і ДН вводили флавіцин у його ефективній дозі 12 мг/кг маси тіла тварини та L-аргінін у дозі 100 мг/кг; 7–8-й групам — кверцетин у дозі 50 мг/кг і L-аргінін (100 мг/кг); 9–10-й — діосмін у дозі 100 мг/кг і L-аргінін (100 мг/кг).

Дози досліджуваних препаратів вводили в перерахунку з урахуванням загальноприйнятих в експериментальній фармакології коефіцієнтів видової стійкості Ю. Р. Риболовлева один раз на добу [7].

Відтворювали ДР шляхом введення підшкірно розчину еритропоетину тричі на тиждень по 6 Од на 100 г маси тіла протягом 6 міс. [2].

У тварин, яким моделювали ДН, раціон базувався на високожировому раціоні харчування. На 35–40-й тиждень у тварин відзначали ознаки ДН — протеїнурию, зниження швидкості клубочкової фільтрації [1].

Для оцінки ПОЛ використовували такі показники:

1) рівень ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у гомогенаті

печінки за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом М. Uchiyama і М. Michara в модифікації І. А. Волчегорського (1989) [5];

2) вміст дієнових кон'югантів (ДК) — за методом І. Д. Стальної в модифікації В. І. Скорнякова (1988) [5];

3) концентрація малонового діальдегіду (МДА) — за методом І. Д. Стальної і співавт. (1987) [5];

4) вміст каталази — за методом М. А. Гаврилук (1988) [5].

Стан АОС характеризували за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки, який визначали спектрофотометрично за реакцією з реактивом Елмана [5].

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on

the protection of animals used for scientific purposes, закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми "Statistica 8.0". Достовірність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента і Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що у тварин групи контрольної патології (зі змодельованим ЦД 2 типу) спостерігалось достовірне підвищення вмісту ДК на 47,4 % ($p < 0,05$) у гомогенаті печінки порівняно з тваринами інтактного контролю, що свідчило про окисні ушкодження ліпідів мембран гепатоцитів, оскільки вищезазначені сполуки є проміжними та кінцевими продуктами ПОЛ відповідно. У щурів зі змодельованими мікроциркуляторними ускладненнями також зазначалося підвищення ДК в 1,7 разу ($p < 0,05$) та 1,8 разу ($p < 0,05$) порівняно з групою інтактних щурів (табл. 1).

Таблиця 1

Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у щурів з експериментальною діабетичною ретинопатією на тлі цукрового діабету 2 типу при застосуванні комбінованої терапії, $X \pm Sx$, $n=6$

Група	ДК, нмоль/г	ТБК-АП, нмоль/г	ВГ, мкмоль/г	МДА, мкмоль/л	Каталаза, ммоль/л
Інтактний контроль	20,30±0,85	2,90±0,12	2,70±0,14	4,0±0,2	0,300±0,003
Контрольна патологія	29,90±0,44*	4,70±0,08*	1,40±0,07*	14,2±0,5*	0,220±0,015*
Щури з ДР	33,20±0,49*	4,90±0,18*	1,30±0,12*	16,4±1,0*	0,190±0,017*
ДР + флавіцин + L-аргінін	22,40±0,56**.#	3,28±0,15**.#	2,44±0,05**.#	13,5±0,9*	0,240±0,015*,**,#
ДР + кверцетин + L-аргінін	18,80±0,42**.#	2,92±0,04**.#	3,02±0,07**.#	10,4±0,7*,**.#	0,350±0,014*,**,#
ДР + діосмін + L-аргінін	25,50±0,78*,**,#	4,25±0,12*,**.#	1,95±0,12*,**.#	13,8±1,2*	0,210±0,016*,**,#

Примітка. * — $p < 0,05$ щодо показників інтактної групи тварин; ** — $p < 0,05$ щодо показників групи з модельованим ЦД 2 типу; # — $p < 0,05$ щодо показників групи з модельованою ДР на тлі ЦД 2 типу.



Рівень ТБК-реактивів у групі тварин КП підвищувався в 1,6 разу ($p < 0,05$) порівняно з тваринами інтактного контролю, а у тварин із ДР і ДН — в 1,7 разу ($p < 0,05$) та 1,8 разу ($p < 0,05$) відповідно.

Експериментально доведено, що розвиток ЦД 2 типу корелював із виснаженням антиоксидантного захисту, про що свідчило зниження вмісту ВГ у 2,0 разу у тварин із ЦД 2 типу ($p < 0,05$); у 2,1 разу у тварин з ЦД 2 типу та ДР ($p < 0,05$); у 2,6 разу у тварин з ЦД 2 типу та ДН ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою тварин.

Рівень МДА в групі тварин з ЦД 2 типу був вищим у 3,6 разу ($p < 0,05$); у тварин із ДР — у 4,1 разу ($p < 0,05$); у тварин із ДН — у 4,4 разу ($p < 0,05$) щодо аналогічного показника у групі тварин інтактного контролю. При вивченні рівня каталази у щурів із ЦД 2 типу встановлено його достовірне зниження в 1,4 разу ($p < 0,05$); у групі тварин із ДР — в 1,6 разу ($p < 0,05$); у групі тварин із ДН — в 1,9 разу ($p < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин.

Аналіз показників, що характеризують систему АОС і ПОЛ показав, що більш вира-

жені зсуви реєструвались у тварин із ДН порівняно з щурами з експериментальною ДР. Дану тенденцію можна пояснити тим, що, окрім гіперглікемії, у даних тварин надлишкове утворення вільних радикалів сприяє метаболічним зсувам в ішемізованих зонах тканин та органів.

Застосування комбінованої терапії біофлавоноїдів у комплексі з L-аргініном у щурів з експериментальною ДР супроводжувалося відновленням антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, що підтверджувалося зниженням вмісту продуктів ліпопероксидації.

Найбільш виражений ефект на показники АОС і ПОЛ спостерігався при застосуванні комбінації кверцитину та L-аргініну. Найвніше було достовірне зниження рівня ДК ($p < 0,05$) щодо контрольної групи тварин і щурів з експериментальною ДР; урівноваження показника ТБК-реактивів і концентрації ВГ до рівня в групі інтактних тварин. Рівень МДА достовірно знижувався в 1,4 разу ($p < 0,05$) порівняно з групою КП, однак не досягав рівня інтактної групи щурів.

Рівень каталази достовірно знижувався в 1,6 разу ($p < 0,05$)

порівняно з групою контрольної патології та в 1,8 разу ($p < 0,05$) щодо групи щурів із ДР.

Менш виражений ефект на стан АОС і ПОЛ проявила комбінація флавіцину та L-аргініну та найменш виражений ефект — комплекс діосміну та L-аргініну.

При вивченні впливу комбінованої терапії на стан АОС і ПОЛ у щурів з експериментальною ДН на тлі ЦД 2 типу встановлено, що найбільш виражений антиоксидантний ефект проявила комбінація кверцитину та L-аргініну. Зокрема, рівень ДК достовірно знижувався порівняно з групою КП та щурів з експериментальною ДН; урівноваження показника ТБК-реактивів і концентрації ВГ до рівня в групі інтактних тварин. Рівень МДА достовірно знижувався ($p < 0,05$) порівняно з групою КП, однак не досягав рівня інтактної групи щурів (табл. 2).

Менш виражений ефект спостерігався у групі тварин, які отримували флавіцин у комплексі з L-аргініном.

При аналізі проведених досліджень встановлено, що флавіцин, діосмін і кверцитин

Таблиця 2

Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у щурів з експериментальною діабетичною нефропатією на тлі цукрового діабету 2 типу при застосуванні комбінованої терапії, $\bar{X} \pm Sx$, n=6

Група	ДК, нмоль/г	ТБК-АП, нмоль/г	ВГ, мкмоль/г	МДА, мкмоль/л	Каталаза, ммоль/л
Інтактний контроль	20,30±0,85	2,90±0,12	2,70±0,14	4,0±0,2	0,300±0,003
Контрольна патологія	29,90±0,44*	4,70±0,08*	1,40±0,07*	14,2±0,5*	0,220±0,015*
Щури з ДН	36,50±0,52*	5,10±0,22*	1,03±0,03*	17,6±1,1*	0,160±0,012*
ДР + флавіцин + L-аргінін	29,40±0,66*	3,40±0,15**,#	2,02±0,06**,#	10,2±0,8*	0,180±0,011*, **, #
ДР + кверцитин + L-аргінін	25,60±0,52**,#	3,04±0,04**,#	2,52±0,08**,#	8,4±0,7*, **, #	0,270±0,013*, **, #
ДР + діосмін + L-аргінін	30,50±0,81*, **, #	3,75±0,12*, **, #	2,95±0,14*, **, #	12,8±1,2*	0,170±0,014*, **, #

Примітка. * — $p < 0,05$ щодо показників інтактної групи тварин; ** — $p < 0,05$ щодо показників групи з модельованим ЦД 2 типу; # — $p < 0,05$ щодо показників групи з модельованою ДН на тлі ЦД 2 типу.



зумовлюють виражену антиоксидантну дію на моделях пізніх ускладнень ЦД 2 типу при їх комплексному застосуванні з L-аргініном: причому найбільш виражений ефект спостерігався у групі тварин, яким проводили терапію кверцитином і L-аргініном, найменш виражений — у групі тварин, яких лікували кверцитином та L-аргініном.

Висновки

1. Флавоноїдні сполуки проявили виражену антиоксидантну дію на моделях пізніх ускладнень ЦД 2 типу (діабетична ретинопатія та діабетична нефропатія) при їх комплексному застосуванні з L-аргініном.

2. Найбільш виражений ефект спостерігався у групі тварин, яким проводили терапію кверцитином і L-аргініном, найменш виражений — у групі тварин, яких лікували кверцитином і L-аргініном.

3. Отримані дані дозволяють рекомендувати комбіновану терапію кверцитином і L-аргініном для зниження ризику розвитку пізніх ускладнень ЦД 2 типу за рахунок виражених антиоксидантних властивостей.

Ключові слова: флавоноїди, L-аргінін, цукровий діабет, мікроангіопатія, антиоксидантний захист, перекисне окиснення ліпідів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Байрашева В. К. Моделирование сахарного диабета и диабетической нефропатии в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21024>
2. Биомаркеры диабетической ретинопатии / М. В. Будзинская, Д. В. Липатов, В. Г. Павлов, Д. В. Петрачков. *Сахарный диабет*. 2020. № 1 (23). С. 88–94.
3. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин / Ю. Ю. Лавришин та ін. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького*. 2016. Т. 18, № 2 (66). С. 100–111.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с.
5. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. М. : Медицина, 1987. 368 с.
6. Методы статистической обработки медицинских данных : метод. реком. / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров и др. М. : РКНПК, 2012. 42 с.
7. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Доклады АН СССР*. 1979. № 6 (247). С. 1513–1516.
8. Цитовський М. Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2017. № 1 (55). С. 168–177.
9. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches / R. Madonna et al. *Vascular Pharmacol.* 2017. № 90. P. 1–7.
10. Dymkowska D. Oxidative damage of the vascular endothelium in type

2 diabetes — the role of mitochondria and NAD(P)H oxidase. *Postepy Biochem.* 2016. № 62 (2). P. 116–126.

REFERENCES

1. Bayrasheva V.K. Model of saccharine diabetes and diabetic nephropathy in the experiment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21024>
2. Budzinskaya M.V., Lipatov D.V., Pavlov V.G., Petrachkov D.V. Biomarkers of diabetic retinopathy. *Sakharnyy diabet* 2020; 1 (23): 88-94.
3. Lavrishin Yu.Yu. et al. Biologic importance of antioxidant defense system of animal organism. *Naukovyy visnyk LNUVMBT imeni S.Z. Gzhitskogo* 2016; 18 № 2 (66): 100-111.
4. Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv: method. recom. / after ed. of acad. O. V. Stefanov. Kyiv, Avitsenna, 2001. 528 p.
5. Menshikov V.V. Laboratory methods of research in clinic. Moscow, Medicine, 1987. 368 p.
6. Kochetov A.G., Lyang O.V., Zhironov I.V. et al. Methods of the statistical medical data processing: method. recom. Moscow: RCNPC, 2012. 42 p.
7. Rybolovlev Yu.P., Rybolovlev R.S. Dosage of matters for mammals on the constants of biological activity. *Doklady AN USSR* 1979; 6 (247): 1513-1516.
8. Tsyovskyy M. N. Statistic, clinic and morfologic aspects of influence of diabetes on cardiovascular system. *Naukovyy visnyk Uzhgorodscogo universitetu, seriya "Medicine"* 2017; 1 (55): 168-177.

Надійшла до редакції 22.10.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов,
дата рецензії 29.10.2019

