

УДК 617.735+617.723]-002-02:616.379-008.64-092.9-091.8

## Состояние сетчатой и сосудистой оболочек глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизоном: Сообщение 6. Морфологические различия пигментного эпителия сетчатки при дитизоновом и стрептозотоциновом диабете

Э. В. Мальцев, проф., А. В. Зборовская, д-р мед. наук, А. Э. Дорохова, врач, С. Н. Черняева, к. мед. н.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии НАМН Украины», Одесса

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, структурные изменения сетчатки, модели сахарного диабета, пигментный эпителий сетчатки

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, структурні зміни сітківки, моделі цукрового діабету, пігментний епітелій сітківки.

**Вступ.** Повідомлення 6 продовжує серію публікацій про стан сітчастої та судинної оболонок ока тварин з модельованим цукровим діабетом (ЦД).

**Мета** — охарактеризувати стан пігментного епітелію сітківки (ПЕС), що довершує опубліковані в попередніх працях відомості про морфологічні та метаболічні зсуви, які мають місце в цих структурах ока при ЦД.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано на кроликах Шиншила, щурах лінії Вістар та мишах лінії CBA/C57BlxK/F1, у яких відтворювали ЦД. Було використано по 16 об'єктів від кожного виду тварин. У щурів та мишей ЦД моделювали за допомогою стрептозоточину, а у кролів — дитизону. Приведено порівняльне гістологічне співставлення стану ПЕС очей тварин.

**Результати.** При розвиненому ЦД у кроликів через 16–17 тижнів від початку експерименту легко виявляються глибокі зміни як усього слою ПЕС, так і складаючих його клітин, що доповнює явища нейродегенерації сенсорної частини сітківки. Що ж відносно стану ПЕС при двох інших моделях ЦД (у щурів та мишей), то в обох цих випадках ця структура їх сітківки не має настільки виражених змін, щоб вони були помітні при звичайному оглядовому забарвленні препаратів, наприклад гематоксилін-еозином. Це ж саме було відмічено нами і відносно нейродегенерації сенсорної частини сітківки цих же тварин.

**Висновок.** Морфологічні зміни ПЕС яскраво виявляються при дитизоновій моделі ЦД у кроликів на відміну від стрептозоточинового ЦД щурів та мишей.

## The state of retinal and vascular membranes of the rabbit eye with diabetes mellitus modeled by dithisone: report 6. Morphological comparison of the pigment epithelium of the retina in dithisone and streptozotocine diabetes

Maltsev EV, Zborovska OV, Dorokhova OF, Chernyaeva SN

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine»

**Introduction.** The report 6 continues a series of publications on the state of retinal and vascular membranes of the animal eye with modeled diabetes mellitus (DM).

**Purpose.** To characterize the state of the pigment epithelium of the retina (PER) completing the information published in the previous reports on morphological and metabolic shifts taking place in these eye structures in DM.

**Materials and methods.** The investigation was made in Chinchilla rabbits, Wistar rats and CBA/C57BlxK/F1 mice that were induced DM. There were used up to 16 objects of each kind of animals. DM was modeled with the help of streptozotocine in rats and mice, and dithisone was used in rabbits. There was made a histological comparison of PER state of the animal eyes.

**Results.** In advanced DM in rabbits there were easily seen deep changes both of the whole layer of PER and cells composing it in 16–17 weeks after the beginning of the experiment, thus supplementing the phenomena of the neurodegeneration of

**Key words.** Diabetic retinopathy, models of diabetes mellitus, structural changes of the retina, pigment epithelium of the retina

**Актуальность.** Пигментный эпителий сетчатой оболочки (ПЭС) выполняет в ней ряд функций, обеспечивающих ее деятельное состояние. Среди них выделяют физические (например, адгезия сенсорной части сетчатки), оптические (в их числе абсорбция световой энергии гранулами меланина, что отсекает рассеянный свет, повышая разрешающую способность зрительной системы), метаболические (в том числе фагоцитоз и переваривание наружных члеников фоторецепторов и синтез межклеточного матрикса), к которым примыкают транспорт различных ионов и воды [1, 3, 16]. Поэтому неудивительно участие ПЭС в различных патологических процессах, развивающихся в сетчатке, таких как центральная серозная ретинопатия, тапеторетинальная дегенерация, возрастная макулодистрофия и др. По мнению [2], нарушение мембранных структур лизосом клеток ПЭС при развитии диабетической ретинопатии (ДР) ослабляет защитные свойства этих клеток по отношению к нейроэпителию сетчатки от окислительного стресса. Возможность развития такого стресса при ДР у кроликов, получивших инъекцию дитизона, была показана нами в одной из публикаций [6]. Известно и повреждение ПЭС при диабетической ретинопатии у человека [4, 10]. Именно этим обусловлен наш интерес к состоянию клеток ПЭС при некоторых моделях сахарного диабета (СД). Исследование этого состояния и явилось **целью** данного сообщения, продолжающего серию предыдущих, посвященных явлениям нейродегенерации в сенсорной части сетчатки [5–9].

### Объекты и методы

Для сравнительного гистологического сопоставления состояния ПЭС глаз животных (кролики породы Шиншилла, крысы линии Вистар и мыши линии СВА/C57BlxK/F1) с моделированным СД было использовано по 16 объектов от каждого вида. Итого — 48 глаз. Методика воспроизведения СД у кроликов изложена ранее [5], а у мышей и крыс в [8]. В этих же работах сообщается о методе изготовления и окрашивания гистологических срезов. Последние фотографировались под микроскопом Laboval 4, (Karl Zeiss) на цифровую фотокамеру «Canon PowerShot A480».

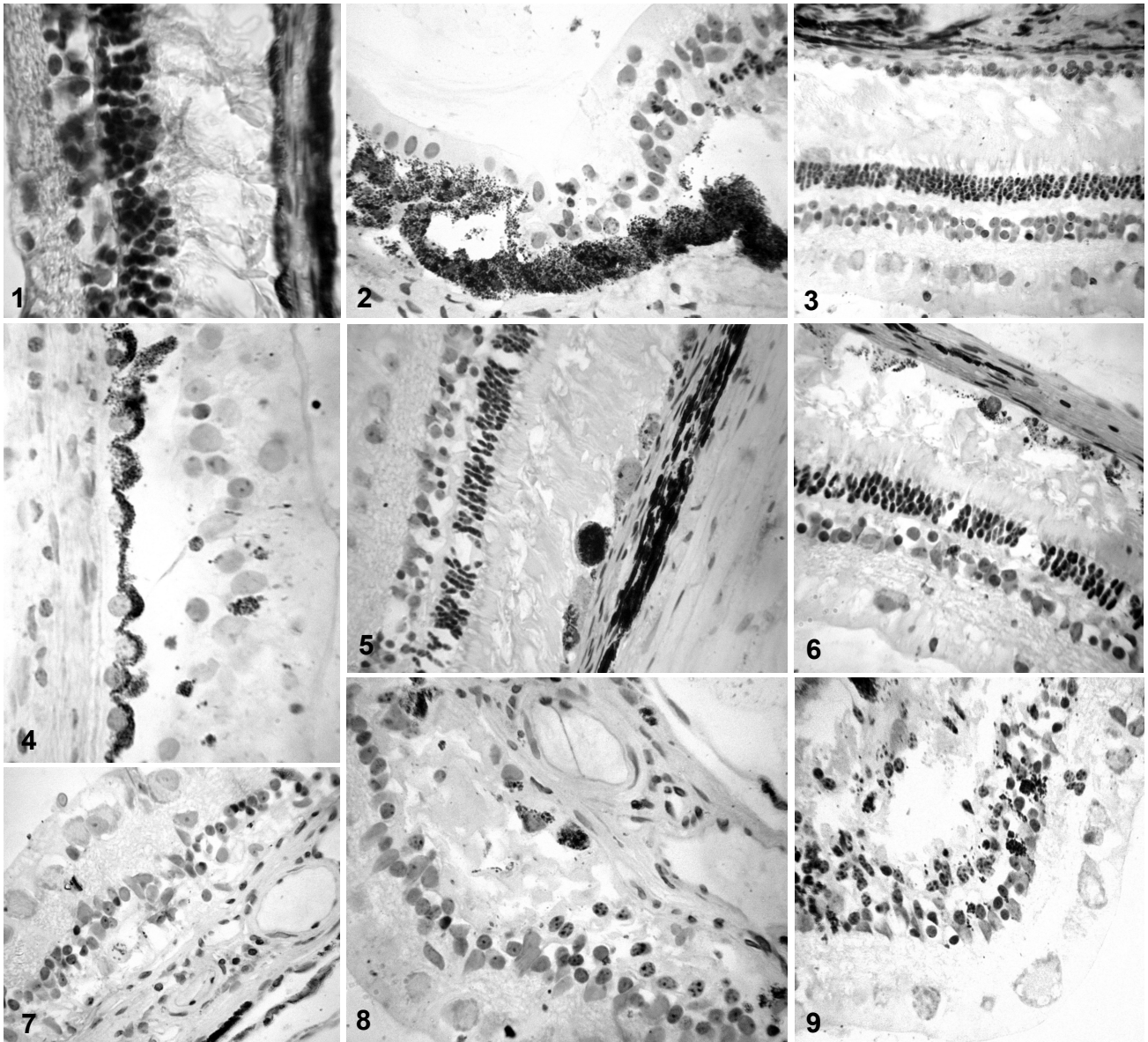
### Результаты и их обсуждение

Прежде всего следует отметить, что в начале фазы вторичной стойкой гипергликемии у кроликов (33–36 час после введения дитизона животным)

*the retinal sensor part. As to the PER state in two other models of DM (in rats and mice) in both cases this structure of the retinas does not have such marked changes to be noted in routine examination staining of the preparations, for example, by hematoxylin-eosine. The same was noted in the neurodegeneration of the retinal sensor part of these animals.*

**Conclusion.** *Morphological changes of PER are clearly marked in dithison model of DM in rabbits in contrast to streptozotocine DM of rats and mice.*

пигментный эпителий сетчатки сохраняет свой обычный вид, клетки его располагаются в один ряд, содержат ядра круглой или овальной формы и заполнены меланином (рис. 1). Однако при развитии диабета картина принципиально изменяется. Спустя 16–17 недель от начала эксперимента легко определяются глубокие изменения как всего слоя ПЭС, так и составляющих его клеток. Однако, и это следует сразу же отметить, описываемые далее изменения отнюдь не выражены одинаково и равномерно по всей протяженности слоя ПЭС. Подобно тому, как это имеет место в сенсорной части сетчатки в отношении явлений нейродегенерации (на что уже было обращено внимание в наших более ранних публикациях, например, в [5, 8]), в данном случае также наблюдается различная степень выраженности признаков повреждения ПЭС в разных участках препарата. Оказалось, что в одних местах он сохранен лучше и имеет почти обычный вид в то время как в других — значительно изменен либо вообще отсутствует. Что касается первого утверждения, то его обоснованность становится очевидной при рассмотрении таких участков ПЭС, которые имеют различную локализацию и приведены на рисунках 2, 3 и 4. Так, на рис. 2 показан участок ПЭС вблизи зубчатой линии сетчатки, и на нем можно видеть, что клетки имеют обычный вид, вплотную примыкают друг к другу, содержат большое количество пигментных включений. Равным образом, ПЭС выглядит практически неизменным и на рис 3, где показана сетчатка вне зрительной полосы и мякотного шнура. При этом здесь же слабо выражены и признаки нейродегенерации в сенсорной сетчатке, четко различаются все ее слои, нейроны ядерных слоев. Однако ПЭС может сохраняться относительно мало измененным даже в тех местах сетчатки, где проявления нейродегенерации носят ярко выраженный характер как в отношении ее слоистости, так и в отношении патологических признаков. Такой участок сетчатки демонстрируется на рис 4. Вполне возможно и такое явление, когда, при умеренно или слабо выраженных признаках нейродегенерации сенсорной сетчатки, пигментный эпителий претерпевает серьезные дегенеративные изменения, что и показано на рис 5 и рис 6. Из сказанного следует, что далеко не всегда деструктивные изменения в ПЭС и примыкающем к нему участке нейросетчатки идут строго параллельно.



**Рис. 1.** Сетчатая и сосудистая оболочки глаза кролика через 33–36 час после введения дитизона. ПЭС заполнен меланином. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 100, ок. 7.

**Рис. 2.** ПЭС обычного строения в области зубчатой линии сетчатки кролика через 16–17 недель эксперимента. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 7.

**Рис. 3.** ПЭС обычного строения в участке мало измененной сетчатки через 16–17 недель после введения дитизона. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 7.

**Рис. 4.** ПЭС сравнительно мало изменен в области сенсорной сетчатки кролика, подвергшейся резко выраженным нейродегенеративным повреждениям. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 16.

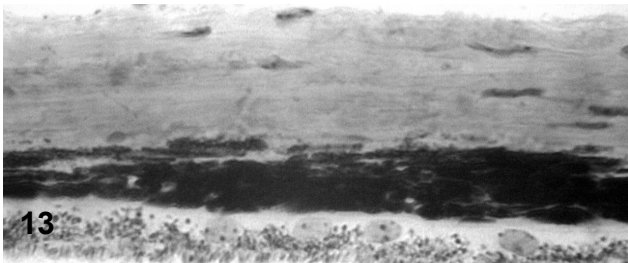
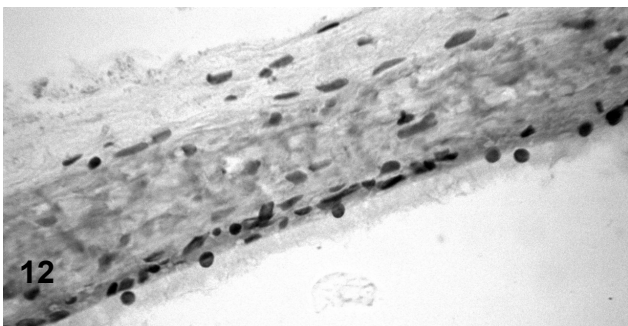
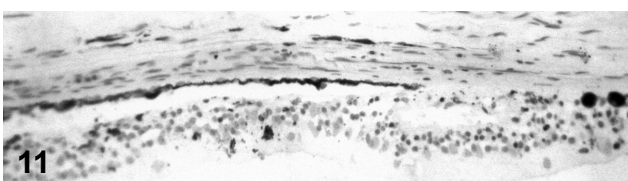
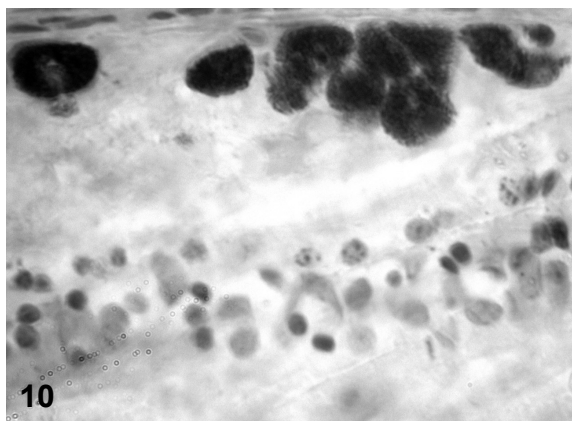
**Рис. 5.** В сетчатке кролика (16–17 недель эксперимента) с умеренно выраженными признаками дегенерации (в частности, ганглиозных клеток) заметны глубокие изменения ПЭС в виде депигментации, пикнотизирования ядер его клеток. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 7.

**Рис. 6.** Сочетание умеренных признаков нейродегенерации в сенсорной сетчатке кролика с явной деструкцией слоя пигментного эпителия (16–17 недель опыта). Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 16.

**Рис. 7.** Атрофированная сетчатая оболочка, спаянная с сосудистой. В последней гиалинизированный сосуд. Остатки клеток пигментного эпителия. Многие нейроны сетчатки с признаками апоптозирования. Глаз кролика через 16–17 недель эксперимента. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 7.

**Рис. 8.** Выраженная деструкция ПЭС и сенсорной сетчатки глаза кролика (через 16–17 недель опыта). Вакуолизирование некоторых ганглиозных клеток, апоптозирование нейронов наружного ядерного слоя, зерна меланина и их скопления в слое фоторецепторов и ядерных слоях. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 7.

**Рис. 9.** В области зрительной полоски сетчатки кролика при умеренных признаках повреждения ганглиозных нейронов клетки ПЭС отсутствуют. Ядерные слои перемешаны. В сосудистой оболочке пигментированные структуры (хроматофоры) сохранены. 16–17 недель после введения дитизона. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 7.



**Рис. 10.** Клетки ПЭС глаза кролика располагаются в слое фоторецепторов в 1–2 ряда, содержат меланиновые включения. В соседних участках сетчатки клеток ПЭС уже нет. Ядерные слои слиты. 16–17 недель опыта. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 16.

**Рис. 11.** Клетки ПЭС, постепенно понижаясь, утрачивают меланин и исчезают. Деструкция сенсорной сетчатки. Там, где уже нет ПЭС, она прилежит к сосудистой оболочке. 16–17 недель после введения дитизона. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 20, ок. 16.

**Рис. 12.** «Пигментный» эпителий, сосудистая и склеральная оболочки глаза крысы со стрептозотоциновым диабетом трехмесячной давности. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 7.

**Рис. 13.** ПЭС на сосудистой оболочке глаза мыши со стрептозотоциновым диабетом двухмесячной давности. Окрашивание гематоксилин-эозином. Об 40, ок. 16.

Хотя, конечно, имеются и такие зоны повреждения сетчатой оболочки, где развиваются одновременно и деструкция пигментного слоя и деструкция сенсорной сетчатки. Такие участки сетчатой оболочки

кролика с ретинопатией, вызванной дитизиновым сахарным диабетом, можно видеть, например, на рис 7 и рис 8. Интересно, что даже в области зрительной полоски, где наиболее плотно располагаются ганглиозные клетки, и которая может рассматриваться у кролика в качестве аналога макулярной области глаза человека [22], ПЭС может уже тоже отсутствовать (рис 9), хотя сами ганглиозные клетки еще относительно сохранены.

Естественно, возникает вопрос, каким изменениям подвергаются клетки ПЭС при их дегенерации? Здесь нам представляются очевидными два пути. Первый из них — это отделение, по всей видимости, отечных клеток от базальной мембраны и смещение их в слой фоторецепторов так, как это заметно на рис 10. Здесь эти клетки, вероятно, подвергаются аутолизу своими же лизосомальными ферментами, а их отдельные гранулы меланина или их конгломераты располагаются в разных слоях сенсорной сетчатки. Тот факт, что лизосомы клеток ПЭС присутствуют в них в большом количестве, осуществляя одну из его важнейших функций по утилизации наружных сегментов фоторецепторов, — хорошо известен [1]. Возможен также и иной путь, когда клетки ПЭС, не выходя за пределы его монослоя, но постепенно уплощаясь и утрачивая меланин, наконец и вовсе исчезают. Такая динамика заметна на рис 11.

Что же касается состояния ПЭС при двух других моделях СД (у крыс и мышей), то в обоих случаях эта структура их сетчаток не претерпевает столь выраженных изменений, чтобы они были заметны при обычной обзорной окраске препаратов, например гематоксилин-эозином. Впрочем, то же самое было отмечено нами и относительно нейродегенерации в сенсорной части сетчаток этих же животных при интоксикации их стрептозотоцином, на что уже было указано ранее [8]. Здесь только уместно напомнить, что у крыс-альбиносов линии Вистар клетки исследуемого эпителия лишены меланина как у контрольных здоровых животных, так и у больных СД (рис 12). Однако мыши описываемой нами линии альбиносами не являются, так что у них в клетках ПЭС меланин содержится как у здоровых контрольных животных, так и при диабете (рис 13).

Чем же может быть вызвано столь значительное разрушение пигментного эпителия сетчатки у кроликов с СД и диабетической ретинопатией, вызванных дитизином? Мы полагаем, что данный химический агент, обладая способностью хелатировать цинк, чем и объясняется его способность вызывать одну из форм так называемого «цинкового диабета» [13], помимо связывания этого металла в бета-клетках островков поджелудочной железы, активно реагирует с ним и в пигментном эпителии сетчатой оболочки. Наличие цинка и в сосудистой и в сетчатой оболочках известно [18, 19], как и его

роль в обеспечении функций многих ферментов [20, 21]. Снижение же при ДР активности некоторых важнейших из них, и, в частности, тех, которые защищают сетчатку глаза от вредоносного действия активных форм кислорода, было показано и нами, и другими исследователями [6, 11, 12]. Поэтому вполне правомерно допустить, что ПЭС при СД, моделированном дитизином, подвергается негативному влиянию не только метаболических изменений в организме, вызванных диабетом. Они известны (активация полиольного пути, активация протеинкиназы С, интенсификация гексозаминного пути и гликирования, ингибирование ключевого энзима гликолиза — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы супероксидным анион-радикалом с последующим накоплением в клетках фруктозо-6-фосфата и глюкозы) [14, 17]. Это влияние может усугубляться, по крайней мере, в начальных сроках эксперимента, хелатированием цинка также и в клетках этого эпителия, в которых его содержание к тому же значительно выше по сравнению с нейросетчаткой [23]. Если же принять во внимание ту особую нагрузку, которая ло-

жится на клетки ПЭС при выполнении ими столь специфических функций как фагоцитирование наружных сегментов фоторецепторов, что сопровождается, как известно, перекисным окислением липидов последних и образованием активных форм кислорода [15], то нетрудно понять причину столь существенного его разрушения. К тому же уместно напомнить, что в период эмбриогенеза ПЭС развивается из того же источника, что и нейросетчатка, а именно глазного пузыря. И хотя в ходе дальнейшей дифференцировки ПЭС приобретает свои специфические черты и функции, общность происхождения делает его чувствительным к факторам, вызывающим нейродегенерацию в сенсорной сетчатке. При этом особенно чувствительным к ним оказывается ПЭС глаза кролика, в котором трофическая роль сосудистой оболочки особенно важна для сетчатой оболочки, если принять во внимание крайне слабую васкуляризацию последней. Этим она и отличается от глаз крыс и мышей, в которых внутренние слои сетчатой оболочки васкуляризованы [8], а ПЭС не повреждается при СД, вызванном у них стрептозотоцином.

### Литература

1. Вит В. В. Строение зрительной системы человека / В. В. Вит. — Одесса : Астропринт, 2003 — С. 228–235.
2. Гладуш Т. И. Стабильность лизосомальных мембран сетчатки белых крыс при стрептозотоциновом диабете в условиях медикаментозного воздействия (ацетилцистеином, флавоноидом и таурином) / Т. И. Гладуш, Е. И. Байдан // Офтальмол. журнал. — 2010. — № 4. — С. 60–64.
3. Зак П. П. Японский перепел *Coturnix japonica* как модель ускоренного старения сетчатки глаза человека. Сообщение 1. Зависимость накопления липофусцина в клетках ретинального пигментного эпителия от уровня содержания ретинальных оксикаротиноидов / П. П. Зак, А. В. Зыкова, Н. Н. Трофимова [и др.] // Офтальмохирургия. — 2013. — № 1. — С. 9–12.
4. Лекишвили В. П. Диабетическая ретинопатия / В. П. Лекишвили, Д. Дж. Скотт — М : Медицина, 1968. — 112 с.
5. Мальцев Э. В. Состояние сетчатой и сосудистой оболочки глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 1. Структурные изменения / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмол. журн. — 2011. — № 6. — С. 20–27.
6. Мальцев Э. В. Состояние сетчатой и сосудистой оболочки глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 2. Антиоксидантные энзимы и супероксидный кислород / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмол. журн. — 2012. — № 3. — С. 61–67.
7. Мальцев Э. В. Состояние сетчатой и сосудистой оболочки глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 3. PAS-позитивный материал / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмол. журн. — 2012 — № 4. — С. 72–77.
8. Мальцев Э. В. Состояние сетчатой и сосудистой оболочки глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 4. Сравнительное морфологическое сопоставление феномена нейродегенерации при дитизиновом и стрептозотоциновом диабете / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмол. журн. — 2012. — № 5. — С. 60–66.
9. Мальцев Э. В. Состояние сетчатой и сосудистой оболочки глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Сообщение 5. Сравнительное морфологическое сопоставление PAS (ШИК) — позитивного материала при дитизиновом и стрептозотоциновом диабете / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Офтальмология Восточная Европа. — 2013. — № 1 (16). — С. 63–74.
10. Нероев В. В. Ассоциации нарушений функциональной активности сетчатки, метаболических и гемодинамических изменений у больных сахарным диабетом без признаков ретинопатии / В. В. Нероев, А. А. Колчин, М. В. Зуева, [и др.] // Российск. офтальмол. журн. — 2013, № 1. — С. 20–25.
11. Олейник Т. В. Состояние процессов гашения свободно-радикальных форм кислорода в сетчатке при развитии экспериментального сахарного диабета / Т. В. Олейник // Офтальмол. журн. — 2006. — № 6. — С. 50–52.
12. Олейник Т. В. Сучасні патогенетично орієнтовані шляхи профілактики та лікування початкових стадій діабетичної ретинопатії (експериментальні та клінічні дослідження) : автореф дис. докт. мед. наук / Т. В. Олейник. — Одеса, 2010. — 39 с.
13. Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической диабетологии / В. Г. Баранов., И. М. Соколо-

- верова, И. Г. Гаспарян, [и др.]. — Л. : Наука, 1983. — 240 с.
14. **Brownlee M.** The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism / M. Brownlee // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54, № 6. — P. 1615–1625.
  15. **Cai J.**, Oxidative damage and protection of the RPE / J. Cai, K. S. Nelson, M. Wu // *Prog. Retin Eye Res.* — 2000 — Vol. 19 — P. 205–221.
  16. **Clark V. M.** The cell biology of the retinal pigment epithelium / V. M. Clark, R. Adler, D. Farber // *The retina. — A model for cell biology, Part II.* — Orlando F. L. Academic Press, 1986. — P. 129–168.
  17. **Connolly K. M.** Oxidative stress in ocular diseases and the role of dietary antioxidants / K. M. Connolly // *Euronews*. — 2008. — Vol. 15, № 3. — P. 35–38.
  18. **Karicoglu Z. A.** Zinc in the eye / Z. A. Karicoglu // *Surv. Ophthalmol.* — 1982 — Vol. 27, № 2 — P. 114–122.
  19. **Mares A.** Doctor, what vitamins should I take for my eyes? / A. Mares, T. La Rowe, B. Blodi // *Arch. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 122, № 4. — P. 628–635.
  20. **Miceli M. V.** Zinc deficiency and oxidative stress in the retina of pigmented rats / M. V. Miceli, D. J. Tate, N. W. Alcock, [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1999. — Vol. 40, № 6. — P. 1238–1244.
  21. **Tate D. J.** Zinc protects against oxidative damage in cultured human retinal pigment epithelial cells / D. J. Tate, M. V. Miceli, D. A. Newsome // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — Vol. 26, № 5–6. — P. 704–713.
  22. The rabbit in eye research / J. H. Prince, ed // *Illinois, USA : Thomas-publisher, Springfield, 1964.* — 652 p.
  23. **Wills N. K.** Copper and zinc distribution in the human retina: Relationship to cadmium accumulation, age, and gender / N. K. Wills, V. M. Sadagopa Ramanujam, [et al] // *Exp. Eye Res.* — 2008 — Vol. 87, № 2 — P. 80–88.

Поступила 23.10.2013

### Received

1. **Vit VV.** The structure of the human visual system. Odessa: Astroprint. 2003. 228–235.
2. **Gladush TI, Baidan EI.** The stability of the lysosomal membrane of the retina of albino rats with streptozotocin diabetes during the therapy. *Oftalmol Zh.* 2010; 4: 60–4. Russian.
3. **Zak PP, Zykova AV, Trofimova NN et al.** Japanese quail *Coturnix japonica* as a model of accelerated aging of the retina of the human eye. Message 1. The dependence of the accumulation of lipofuscin in the cells of the retinal pigment epithelium on the level of retinal hydroxy carotenoids. *Oftalmokhirurgiya.* 2013; 1: 9–12. Russian.
4. **Lekishvili VP, Scott DJ.** Diabetic retinopathy. M.: Medicina. 1968. 112 p.
5. **Maltsev EV, Zborovskaya AV, Dorokhova AE.** The state of the mesh and vascular membranes of dithizone modeled diabetic rabbit eyes. Report 1. Structural changes. *Oftalmol Zh.* 2011; 6: 20–7. Russian.
6. **Maltsev EV, Zborovskaya AV, Dorokhova AE.** The state of the mesh and vascular membranes of dithizone modeled diabetic rabbit eyes. Report 2. The antioxidant enzymes and superoxide oxygen. *Oftalmol Zh.* 2012; 3: 61–7. Russian.
7. **Maltsev EV, Zborovskaya AV, Dorokhova AE.** The state of the mesh and vascular membranes of dithizone modeled diabetic rabbit eyes. Report 3. PAS positive material. *Oftalmol Zh.* 2012; 4: 72–7. Russian.
8. **Maltsev EV, Zborovskaya AV, Dorokhova AE.** The state of the mesh and vascular membranes of dithizone modeled diabetic rabbit eyes. Report 4. Comparative morphological comparison of the phenomenon of neurodegeneration in dithizone and streptozotocin diabetes. *Oftalmol Zh.* 2012; 5: 60–6. Russian.
9. **Maltsev EV, Zborovskaya AV, Dorokhova AE.** The state of the mesh and vascular membranes of dithizone modeled diabetic rabbit eyes. Report 5. Comparative morphological comparison of PAS — positive material in dithizone and streptozotocin diabetes. *Oftalmologiya. Vostochnaya Yevropa.* 2013. 1(16): 63–74. Russian.
10. **Neroev VV, Kolchin AA, Zueva MV et al.** Association of the functional activity of retinal disorders, metabolic and hemodynamic changes in diabetic patients with no signs of retinopathy. *Rossiiskii Oftalmol Zh.* 2013; 1:20–5. Russian.
11. **Oleinik TV.** State of quenching processes of free radical forms of the oxygen in the retina during the development of the experimental diabetes. *Oftalmol Zh.* 2006; 6: 50–2. Russian.
12. **Oleinik TV.** Modern pathogenetic oriented ways of preventing and treating early stages of diabetic retinopathy: Author's abstract for Doctor of Medical Sc. Odessa. 2010. 39 p.
13. **Baranov VG, Sokoloverova IM, Gasparyan IG et al.** Experimental diabetes. The role of clinical diabetology. L.: Nauka; 1983. 240 p.
14. **Brownlee M.** The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54(6): 1615–25.
15. **Cai J, Nelson KS, Wu M,** Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog. Retin Eye Res.* 2000; 19: 205–21.
16. **Clark VM, Adler R, Farber D, Orlando FL.** The cell biology of the retinal pigment epithelium. *The retina. A model for cell biology, Part II.* Academic Press; 1986: 129–68.
17. **Connolly KM.** Oxidative stress in ocular diseases and the role of dietary antioxidants. *Euronews.* 2008; 15(3): 35–8.
18. **Karicoglu Z A.** Zinc in the eye. *Surv. Ophthalmol.* 1982; 27(2): 114–22.
19. **Mares A, La Rowe T, Blodi B.** Doctor, what vitamins should I take for my eyes? *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122(4): 628–35.
20. **Miceli M, Tate DJ, Alcock NW et al.** V. Zinc deficiency and oxidative stress in the retina of pigmented rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40(6): 1238–44.
21. **Tate DJ, Miceli MV, Newsome D A.** Zinc protects against oxidative damage in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 26(5–6): 704–13.
22. **Prince J. H.** The rabbit in eye research. *Illinois, USA. Thomas-publisher: Springfield; 1964.* 652 p.
23. **Wills NK, Sadagopa Ramanujam V M et al.** Copper and zinc distribution in the human retina: Relationship to cadmium accumulation, age, and gender. *Exp. Eye Res.* 2008; 87(2): 80–8.

Received 23.10.2013