

УДК 617.735–002:616.379–008.64–092.9:576.311.347/32

Влияние никотинамида и содержащих его препаратов на состояние биоэнергетических процессов в сетчатке при экспериментальном диабете

В. Н. Сакович, д-р мед. наук, проф., Ахмад Абед Аль Рахим Абдаллах Акрабави, аспирант.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины кафедра неврологии и офтальмологии

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, стрептозотоциновый диабет, сетчатка глаза, биоэнергетические процессы, цитофлавин, цитохром.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, стрептозотоциновий діабет, сітківка ока, біоенергетичні процеси, цитофлавін, цитохром.

Вступ. Особливе значення в плані пускових механізмів пошкодження нейроепітелію і судинного ендотелію надається стану оксидативного стресу. Підвищена генерація вільно-радикальних форм кисню зумовлена перед усім порушеннями функцій мітохондрій, що і визначає актуальність проведених досліджень.

Мета дослідження. Вивчити вплив нікотинамідів і препаратів, до складу яких він входить, на стан біоенергетичних процесів в сітківці по стану активності мітохондріальних ферментів при експериментальному діабеті.

Матеріал і методи. В експерименті на тваринах (65 щурів лінії Вістар) визначали активність сукцинатдегідрогенази, піруватдегідрогенази, α-кетоглутаратдегідрогенази, цитохромоксидази, та АТФ-ази в сітківці за умови моделювання стрептозотоцинового діабету (55 мг на 1 кг ваги) та введення у відповідних групах нікотинамідів, цитофлавіну, катахрому та цитофлавіну разом з катахромом.

Результати. За умови моделювання стрептозотоцинового діабету в сітківці щурів виявлено суттєве зниження активності мітохондріальних ферментів та аденозинтрифосфатази відносно норми. Застосування зазначених препаратів в значній мірі мало стабілізуючий вплив на активність досліджуваних ферментів в сітківці на фоні моделювання стрептозотоцинового діабету.

Висновок. Застосування нікотинамідів та його препаратів мають суттєву стабілізуючу дію на ензиматичні системи мітохондрій сітківки за умови експериментального діабету, що можна розглядати як важливу ланку патогенетично обґрунтованого терапевтичного та профілактичного впливу зазначених препаратів.

Influence of nicotinamide and preparations containing it on the condition of bioenergy processes in the retina in experimental diabetes

Sakovich VN, Ahmad Abed Al Raheem Abdallah Aqrabawi

Dnepropetrovsk Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine

Introduction. A condition of the oxidant stress is of great importance in triggering mechanisms of damage of the neuroepithelium and vascular endothelium. The increased generation of free-radical forms of oxygen is caused first of all by dysfunctions of mitochondria conditioning urgency of the studies.

Purpose of the study. To investigate influence of nicotinamide and preparations containing it on the state of bioenergy processes in the retina by the activity condition of mitochondrial enzymes in experimental diabetes.

Material and methods. The activity of succinate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase, α-ketoglutarate dehydrogenase, cytochrome oxidase and ATP in the retina in modelling streptozotocin diabetes (55 mg per 1 kg of weight) and introductions of nicotinamide, cytoflavin, catachrome and cytoflavin together with catachrome in the corresponding groups in the experiment on animals (65 Vistar rats) were determined.

Results. In modelling streptozotocin diabetes there was determined essential education in the activity of mitochondrial enzymes and adenosine triphosphatase regarding the norm in the retina of rats. The application of preparations under investigation exerted substantial stabilizing influence on the enzymes activity in the retina against the background of modeled streptozotocin diabetes.

Key words: diabetic retinopathy, streptozotocin-induced diabetes, the retina of the eye, bioenergetic processes, cytoflavin, cytochrome.

Введение. В связи с тем что увеличивается число больных сахарным диабетом, диабетическая ретинопатия стала одной из ведущих причин слабовидения и слепоты.

Отсутствие четких представлений о механизмах развития основных осложнений сахарного диабета тормозит разработку эффективных методов терапии и профилактики диабетической ретинопатии [2, 7, 12, 33].

В этой связи в настоящее время развернут широчайший фронт исследований, направленных на выяснение ключевых молекулярных механизмов диабетической ретинопатии, так как только в этом направлении возможен осмысленный поиск действенных методов лечения и профилактики этого заболевания.

В настоящее время установлено, что высокий уровень глюкозы вызывает целый ряд метаболических нарушений как внутри клеток, так и в экстрацеллюлярном пространстве. При этом в качестве пусковых метаболических нарушений, приводящих к поражению сосудистых, нервных и других тканей организма, рассматривается повышенный уровень не только глюкозы, но возрастание концентрации целого ряда метаболитов углеводно-фосфорного и липидного обменов в крови и тканях органа зрения [1, 13, 21].

Необходимо отметить, что до последнего времени в патогенезе диабетической ретинопатии основное внимание уделялось конечным продуктам гликозилирования, тогда как ранние метаболические нарушения, приводящие к накоплению оксоальдегидов и снижению потенциала антиоксидантной системы, рассматривались как дополнительные факторы в патогенезе этого заболевания. В данное время достигнут значительный прогресс в изучении молекулярных основ диабета и сопутствующих ему осложнений и в значительной мере раскрыта роль ранних продуктов гликозилирования [6, 14, 22, 30].

Необходимо отметить, что в последние годы начал формироваться новый взгляд на диабетическую ретинопатию как нейродегенеративное заболевание глаза, согласно которому наряду с дегенеративными изменениями в сосудистом русле сетчатки, приводящими к повышению сосудистой проницаемости, развитию отека сетчатки и эндотелиальной клеточной пролиферации, первичным элементом является влияние высокореперативных продуктов, образующихся при диабете, на нейроретину [16, 26, 32].

Conclusion. *The application of nicotinamide and its preparations have a substantial stabilizing effect on the enzymatic systems of the retinal mitochondria in experimental diabetes and it may be considered as an important part of pathogenetically grounded therapeutic and preventive influence of the preparations under investigation.*

Последнее приводит к повышению апоптоза клеток ретины (нейронов и клеточных элементов нейроглии), что, в конечном счете, вызывает нейродегенеративный процесс в сетчатке.

Тот факт, что указанные выше изменения нейроретины при развитии диабетического процесса являются первичными и предшествуют появлению классической картины диабетической ретинопатии, доказан не только экспериментально, но и исследованиями в клинике с использованием мультифокальной электроретинографии [7, 8, 12, 24, 31].

Особое значение в плане пусковых механизмов поражения нейроэпителия и сосудистого эндотелия придается состоянию оксидативного стресса, обусловленного, в первую очередь, возросшим уровнем свободно-радикальных форм кислорода. Повышенная генерация этих соединений, как правило, обусловлена, прежде всего, нарушениями функций митохондрий — энергетических станций клетки. В этой связи состояние митохондрий в сетчатке при диабете заслуживает особого внимания. И действительно, в исследованиях последних лет активно изучается роль этих ультраструктур в повышенной генерации активных форм кислорода в сетчатке при диабете [10, 15, 17, 18, 19, 20, 23, 25, 27, 28].

Эта ситуация обуславливает чрезвычайную актуальность исследований метаболических и биофизических параметров митохондрий сетчатки для выяснения исходных патогенетических звеньев диабетической ретинопатии и поиска путей их коррекции при данном заболевании.

Цель работы: изучить влияние никотинамида и содержащих его препаратов на состояние биоэнергетических процессов в сетчатке по состоянию активности маркерных митохондриальных ферментов при экспериментальном диабете.

Материал и методы

Исследования проводились на 65 белых крысах линии Вистар массой 190–210 г. При проведении эксперимента были соблюдены рекомендации относительно исследований на животных, принятые международным сообществом при изучении органа зрения.

Животные были подразделены на 6 групп: I — контрольная группа (14 крыс), II — опытная (10 крыс), животные с диабетом (6 мес), III — животные с диабетом и применением никотинамида (10 крыс), IV — животные с диабетом и применением цитофлавина (12 крыс), V — животные с диабетом и применением катахрома (9 крыс), VI — животные с диабетом и сочетанным применением цитофлавина и катахрома (10 крыс).

Экспериментальный диабет вызывали путем инъекции стрептозотоцина (55 мг на 1 кг веса тела, интраперитонеально), уровень сахара в крови колебался в пределах 20–25 мМ [5].

По истечению шести месяцев развития диабета часть животных (опытные группы), а также нормальных крыс (контроль) декапитировали с предшествующей анестезией тиопенталом натрия (50 мг препарата на кг веса). Глаза энуклеировали на льду при температуре 0–5°C. Сетчатка немедленно удалялась и помещалась в охлажденную свежеприготовленную среду для дифференциального центрифугирования. Сетчатки с двух глаз каждого животного объединялись и суспендировались в буфере, содержащем 20 мМ HEPES-KOH (pH=7,5), 1,5 М MgCl₂, 0,5 мМ EGTA и 250 мМ сахарозы, содержащей поливинилпиролон [14,15].

В тканях изолированной сетчатки определяли активность сукцинатдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы, α-кетоглутарат-дегидрогеназы, цитохромоксидазы и АТФ-азы с помощью методов спектрофотометрического анализа [4,11].

Полученные данные подвергали статистической обработки с помощью пакета SPSS 11.0 [3].

Результаты и их обсуждение

Данные о влиянии никотинамида и содержащих его препаратов — «Цитофлавин» и «Катахром» — на активность энзиматических систем митохондрий сетчатки белых крыс со стрептозотоциновым диабетом представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из представленных данных, в группе животных с диабетом активность сукцинатдегидрогеназы была снижена до (56,3±3,4) нкат/г, что составило — 60,9 % по сравнению с нормой (92,5±4,2) нкат/г. В условиях применения никоти-

намида активность сукцинатдегидрогеназы составила — (64,8±2,4) нкат/г, по сравнению с нормой — 70,1 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 115,1 %. В группе с применением цитофлавина активность сукцинатдегидрогеназы составила — (67,5±2,8) нкат/г, по сравнению с нормой — 73 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 119,9 % (p<0,05). При действии катахрома активность сукцинатдегидрогеназы составила — (62,9±2,2) нкат/г, по отношению к норме — 68 %, а по отношению к диабетической группе без препаратов — 111,7 %. При совместном применении катахрома и цитофлавина активность сукцинатдегидрогеназы составила — (69,5±2,7) нкат/г, по отношению к норме — 75,1 %, а по отношению к диабетической группе без препаратов — 123,4 % (p<0,01).

Рассматривая данные об активности пируватдегидрогеназы, можно отметить, что ее активность при развитии стрептозотоцинового диабета была понижена до — (31,2±2,2) нкат/г, что составило — 71,9 % по отношению к норме (43,4±2,8) нкат/г. При применении никотинамида активность пируватдегидрогеназы составила — (37,2±1,8) нкат/г, по сравнению с нормой — 85,7 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 119,2 %. При действии цитофлавина активность пируватдегидрогеназы составила — (35,8±1,7) нкат/г, по отношению к норме — 82,5 %, а по отношению к диабетической группе без препаратов — 114,7 %. При введении препарата катахром активность пи-

Таблица 1. Влияние никотинамида и препаратов «Цитофлавин» и «Катахром» на активность энзиматических систем митохондрий сетчатки белых крыс со стрептозотоциновым диабетом

Биохим. показатели	Стат. показ.	Норма n=14	Диабет				
			Без препаратов n=10	Никотинамид n=12	Цитофлавин n=12	Катахром n=12	Катахром+ цитофлавин n=12
Сукцинат-дегидрогеназа нкат/г	M	92,5	56,3	64,8	67,5	62,9	69,5
	m	4,2	3,4	2,4	2,8	2,2	2,7
	p	—	<0,0001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	%	100,0	60,9	70,1	73,0	68,0	75,1
	p1	—	—	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01
Пируват-дегидрогеназа мккат/г	M	43,4	31,2	37,2	35,8	34,5	38,2
	m	2,8	2,2	1,8	1,7	2,0	1,9
	p	—	<0,001	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	%	100,0	71,9	85,7	82,5	79,5	88,0
	p1	—	—	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
α-кето-глутарат-дегидрогеназа нкат/г	M	30,6	20,7	25,2	24,5	23,9	26,3
	m	1,9	1,5	1,4	1,6	1,5	1,8
	p	—	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	%	100,0	67,6	82,4	80,1	78,1	85,9
	p1	—	—	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	%1	—	100,0	121,7	118,4	115,5	127,1

Примечание: p — уровень значимости различий данных по отношению к норме; p1 — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Диабет без препаратов».

Таблица 2. Влияние никотинамида и препаратов «Цитофлавин» и «Катахром» на активность энзиматических систем митохондрий сетчатки белых крыс со стрептозотоциновым диабетом.

Биохимические показатели	Стат. показ.	Норма n=14	Диабет				
			Без препаратов n=10	Никотинамид n=12	Цитофлавин n=12	Катахром n=12	Катахром+ цитофлавин n=12
Цитохром-оксидаза нкат/г	M	420,2	260,5	302,1	323,6	315,3	348,4
	m	23,0	14,2	13,0	15,0	14,6	16,2
	p	—	<0,0001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,05
	%	100,0	62,0	71,9	77,0	75,0	82,9
	p1	—	—	<0,05	<0,01	<0,05	<0,001
%1	—	100,0	116,0	124,2	121,0	133,7	
АТФ-аза мккат/г	M	30,4	16,4	18,9	21,2	20,7	22,7
	m	1,9	1,2	1,3	1,4	1,3	1,5
	p	—	<0,0001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	%	100,0	53,9	62,2	69,7	68,0	74,7
	p1	—	—	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01
%1	—	100,0	115,2	129,3	126,2	138,4	

Примечание: p — уровень значимости различий данных по отношению к норме; p1 — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Диабет без препаратов».

руватдегидрогеназы составила — (34,5±2,0) нкат/г, по отношению к норме — 79,5 %, а по отношению к диабетической группе без препаратов — 110,6 %. При сочетанном применении катахрома и цитофлавина активность пируватдегидрогеназы составила — (38,2±1,9) нкат/г, по сравнению с нормой — 88 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 122,4 % (p<0,05).

Согласно представленным данным, активность α-кетоглутарат-дегидрогеназы в группе животных с диабетом без применения препаратов снизилась до — (20,7±1,5) нкат/г, что составило — 67,6 % по отношению к норме (30,6±1,9) нкат/г. При применении никотинамида активность α-кетоглутарат-дегидрогеназы составила — (25,2±1,4) нкат/г, по отношению к норме — 82,4 %, а по отношению к диабетической группе без препаратов — 121,7 %. В группе животных с применением цитофлавина активность α-кетоглутарат-дегидрогеназы составила — (24,5±1,6) нкат/г, по отношению к норме — 80,1 %, а по отношению к диабетической группе без препаратов — 118,4 %. При применении катахрома активность α-кетоглутарат-дегидрогеназы составила — (23,9±1,5) нкат/г, по сравнению с нормой — 78,1 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 115,5 %. При совместном применении катахрома и цитофлавина активность α-кетоглутарат-дегидрогеназы составила — (26,3±1,8) нкат/г, по сравнению с нормой — 85,9 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 127,1 % (p<0,05).

Активность цитохромоксидазы в группе животных с диабетом снизилась до — (260±14,2) нкат/г, что составило — 62 % по сравнению с нормой — (420±23) нкат/г. При применении никотинамида активность цитохромоксидазы составила — (302,1±13) нкат/г, по отношению к норме — 71,9 %,

а по отношению к диабетической группе без препаратов — 116 % (p<0,05). В группе животных с применением цитофлавина активность цитохромоксидазы составила — (323,6±15,0) нкат/г, по сравнению с нормой — 77 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 124,2 % (p<0,01). В условиях применения катахрома активность цитохромоксидазы составила — (315,3±14,6) нкат/г, по сравнению с нормой — 75 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 121 % (p<0,05). При сочетанном применении катахрома и цитофлавина активность цитохромоксидазы составила — (348,4±16,2) нкат/г, по сравнению с нормой — 82,9 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 133,7 % (p<0,01).

Активность АТФ-азы в группе животных с диабетом снизилась до — (16,4±1,2) нкат/г, что составило 53,9 % по сравнению с нормой (30,4±1,9) нкат/г. В условиях применения никотинамида активность АТФ-азы составила — (18,9±1,3) нкат/г, по сравнению с нормой — 62,2 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 115,2 %. В группе животных с применением цитофлавина активность АТФ-азы составила — (21,2±1,4) нкат/г, по сравнению с нормой — 69,7 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 129,3 % (p<0,05). Активность АТФ-азы при применении катахрома составила — (20,7±1,3) нкат/г, по сравнению с нормой — 68 %, а по сравнению с диабетической группой без препаратов — 126,2 % (p<0,05). При совместном применении катахрома и цитофлавина активность АТФ-азы составила — (22,7±1,5) нкат/г, по отношению к норме — 74,7 %, а по отношению к диабетической группе без применения препаратов — 138,4 % (p<0,01).

Общий анализ представленных результатов свидетельствует, что никотинамид и его препараты

оказывают защитное влияние на энзиматические системы митохондрий в условиях стрептозотоцинового диабета.

При этом наиболее выраженным положительным влиянием на энзимы внутренних мембран митохондрий оказывало совместное применение препаратов Катахром и Цитофлавин.

Таким образом можно полагать, что применение препаратов никотинамида оказывает нормализующее, защитное влияние на функциональное состояние митохондрий, позволяя снизить генерацию свободно-радикальной формы кислорода этими органеллами в условиях диабетического поражения сетчатки.

Представленные данные можно рассматривать как экспериментальное обоснование для проведения клинических исследований с целью выяснения целесообразности применения препаратов никотинамида при медикаментозном лечении больных диабетической ретинопатией, при этом следует отметить, что препараты никотинамида уже приме-

няются в медицинской практике при ряде патологических состояний в организме [9, 29].

Выводы

1. Применение никотинамида и его препаратов в значительной мере уменьшает степень повреждения энзиматических систем митохондрий сетчатки и таким образом оказывает положительное воздействие на функции энергопродуцирующих процессов в сетчатке.

2. Нарушение транспортных процессов при экспериментальном диабете вследствие существенного снижения активности аденозинтрифосфатазы в значительной мере предупреждается применением препаратов никотинамида.

3. Никотинамид и его препараты оказывают выраженное стабилизирующее действие на энзиматические системы митохондрий при экспериментальном диабете, что можно рассматривать как важное звено патогенетически обоснованного терапевтического и профилактического влияния указанных препаратов.

Литература

1. Александровский А. Я. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 11. — С. 1470–1479.
2. Леус Н. Ф. Метаболические механизмы развития и перспективы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии. //Офтальмол. Журн. — 2003. — № 5. — С. 75–80.
3. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. // Спб.: Питер, 2005. — 416 с.
4. Новые методы биохимического анализа. // Изд. Ленинградского универ. — 1991. — 395 с.
5. Полторац В. В., Блох К. О., Малашенко А. М. // «Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ. Методические рекомендации». — Харьков. — 1991. — 19 с.
6. Aliciguzel Y., Ozen I., Aslan M. Activities of xanthine oxidoreductase and antioxidant enzymes in different tissues of diabetic rats. // J. Lab. & Clin. Med. — 2003. — Vol. 142 (3). — P. 172–177.
7. Barber A. J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. // Prog. In Neuro-Psychopharm. & Biol. Psych. — 2003. — Vol. 27. — P. 283–290.
8. Bearse M., Adams A., Han Y. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. // Ret. & Eye Res. — 2006. — Vol. 25. — P. 425–448.
9. Belenky P., Bogan K. L., Brenner C. NAD⁺metabolism in health and disease // TRENDS in Biochem. Sci. — 2006. — Vol. 32. — P. 12–19.
10. Bergamini C. M., Gambetti S., Dondi A. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. // Cur.Pharm. Design. — 2004. — Vol. 10 (14). — P. 1611–1626.
11. Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse. — Herausgegeben von H. U. Bergmeyer. — Berlin. — 1986. — S. 2254–2265.
12. Bloomgarden Z. T. Diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. // J. Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30 (3). — P. 760–765.
13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications (a unifying mechanism). // J. Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 1615–1625.
14. Du Y., Miller C. M., Kern T. S. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. // Free Rad. Biol. & Med. — 2003. — Vol. 35 (11). — P. 1491–1499.
15. Kanwar M., Chan P. — S., Kern T. S. Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2006. — Vol. 47. — P. 1594–1599.
16. Klaidman L. K., Mukherjee S. K., Adams J. D. Oxidative changes in brain pyridine nucleotides and neuroprotection using nicotinamide // Biochim. Biophys. Acta. — 2001. — Vol. 1525. — P. 136–148.
17. Kowluru R. A. Diabetic retinopathy: mitochondrial dysfunction and retinal capillary cell death. // Antioxid. & Redox. Signal. — 2005. — Vol. 7 (11–12). — P. 1581–1587.
18. Kowluru R. A., Abbas S. N. Diabetes-induced mitochondrial dysfunction in the retina. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2003. — Vol. 44 (12). — P. 5327–5334.
19. Kowluru R. A., Atasi L., Ho Y. S. Role of mitochondrial superoxide dismutase in the development of diabetic retinopathy. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2006. — Vol. 47 (4). — P. 1594–1599.
20. Kowluru R. A., Chan P. S. Oxidative stress and diabetic retinopathy. — Exp. Diabet. Res. — 2007. — 12 p.
21. Kowluru R. A., Engerman R. L., Case G. L. Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants. // Neurochem. Int. — 2001. — Vol. 38. — P. 385–390.
22. Kowluru R. A., Kanwar M., Kennedy A. Metabolic memory and accumulation of peroxynitrite in retinal capillaries. // Exp. Diabet. Res. — 2007. — 7 p.

23. **Kowluru R. A., Kowluru V., Xiong Y.** Overexpression of mitochondrial superoxide dismutase in mice protects the retina from diabetes-induced oxidative stress. // *Free Rad. Biol. & Med.* — 2006. — Vol. 41 (8). — P. 1191–1196.
24. **Lorenzi M., Gerhardinger C.** Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — P. 791–804.
25. **Maassen J. A., Hart L. M., Essen E.** Mitochondrial diabetes: Molecular mechanisms and clinical presentation. // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53 (1). — P. S103 — S109.
26. **Nicholls D. G., Budd S. L.** Mitochondria and neuronal survival. // *Physiol. Rev.* — 2000. — Vol. 80 (1). — P. 315–360.
27. **Nishikawa T., Edelstein D., Du X. L.** Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. — P. 787–790.
28. **Rosca M. G., Mustata T. G., Kinter M. T.** Glication of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. F420 — F430.
29. **Sauve A. A.** NAD⁺ and vitamin B₃: from metabolism to therapies // *J. Pharm. Exp. Ther.* — 2008. — Vol. 324. — P. 883–893.
30. **Stitt A. W., Curtis T. M.** Advanced glycation and retinal pathology during diabetes. // *Farmac. Rep.* — 2006. — Vol. 57. — P. 156–168.
31. **Tyrberg M., Ponjavic V., Lovestam-Adrian M.** Multifocal electroretinography (mfERG) in insulin dependent diabetics with and without clinically apparent retinopathy. // *Doc. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 110. — P. 2–3.
32. **Wang J., Zhai Q., Chen Y.** A local mechanism mediates NAD-dependent protection of axon degeneration // *J. Cell Biol.* — 2005. — Vol. 170. — P. 349–355.
33. **Wilkinson-Berka J., Miller A.** Update on the treatment of diabetic retinopathy. // *The Scientific World J.* — 2008. — Vol. 8. — P. 98–120.

Посылана 04.11.2013

References

1. **Aleksandrovskii AY.** The molecular mechanisms of diabetic complications. *Biokhimiia.* 1998; 63(11): 1470–9. Russian.
2. **Leus NF.** Metabolic mechanisms of development and prospects of medical treatment of diabetic retinopathy. *Oftalmol Zh.* 2003; 5: 75–80. Russian.
3. **Nasledov A.** SPSS computer analysis of data in psychology and social sciences. Spb: Piter; 2005. 416 p.
4. **New methods biochemical analysis.** Izd Leningradskogo univer. 1991. 395 p.
5. **Poltorak VV, Blokh KO, Malashenko AM.** Experimental modeling of diabetes to study the specific effect of novel anti-diabetic agents. Guidelines. Kharkov; 1991. 19 p.
6. **Aliciguzel Y, Ozen I, Aslan M.** Activities of xanthine oxidoreductase and antioxidant enzymes in different tissues of diabetic rats. *J. Lab. & Clin. Med.* 2003; 142 (3): 172–7.
7. **Barber AJ.** A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog. In Neuro-Psychopharm. & Biol. Psych.* 2003; 27: 283–90.
8. **Bearse M, Adams A, Han Y.** A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Ret. & Eye Res.* 2006; 25: 425–48.
9. **Belenky P, Bogan KL, Brenner C.** NAD⁺ metabolism in health and disease TRENDS in Biochem. Sci. 2006; 32: 12–19.
10. **Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A.** Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Cur.Pharm. Design.* 2004; 10 (14): 1611–26.
11. **Bergmeyer H. U.** Methoden der enzymatischen Analyse. Berlin. 1986. 2254–65.
12. **Bloomgarden ZT.** Diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. *J. Diabetes Care.* 2007; 30 (3): 760–5.
13. **Brownlee M.** The pathobiology of diabetic complications (a unifying mechanism). *J. Diabetes.* 2005; 54: 1615–25.
14. **Du Y, Miller CM, Kern TS.** Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Rad. Biol. & Med.* 2003; 35 (11): 1491–9.
15. **Kanwar M, Chan PS, Kern TS.** Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 1594–9.
16. **Klaidman LK, Mukherjee SK, Adams JD.** Oxidative changes in brain pyridine nucleotides and neuroprotection using nicotinamide *Biochim. Biophys. Acta.* 2001; 1525: 136–48.
17. **Kowluru RA.** Diabetic retinopathy: mitochondrial dysfunction and retinal capillary cell death. *Antioxid. & Redox. Signal.* 2005; 7 (11–12): 1581–7.
18. **Kowluru RA, Abbas SN.** Diabetes-induced mitochondrial dysfunction in the retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (12): 5327–34.
19. **Kowluru RA, Atasi L, Ho YS.** Role of mitochondrial superoxide dismutase in the development of diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47 (4): 1594–9.
20. **Kowluru RA, Chan PS.** Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp. Diabet. Res.* 2007. 12 p.
21. **Kowluru RA, Engerman RL, Case GL.** Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants. *Neurochem. Int.* 2001; 38: 385–90.
22. **Kowluru RA, Kanwar M, Kennedy A.** Metabolic memory and accumulation of peroxynitrite in retinal capillaries. *Exp. Diabet. Res.* 2007. 7 p.
23. **Kowluru R. A, Kowluru V, Xiong Y.** Overexpression of mitochondrial superoxide dismutase in mice protects the retina from diabetes-induced oxidative stress. *Free Rad. Biol. & Med.* 2006; 41 (8): 1191–6.
24. **Lorenzi M, Gerhardinger C.** Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia.* 2001; 44: 791–804.
25. **Maassen JA, Hart LM, Essen E.** Mitochondrial diabetes: Molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes.* 2004; 53 (1): S103 S109.
26. **Nicholls DG, Budd S L.** Mitochondria and neuronal survival. *Physiol. Rev.* 2000; 80 (1): 315–60.
27. **Nishikawa T, Edelstein D, Du XL.** Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000; 404: 787–90.
28. **Rosca MG, Mustata TG, Kinter MT.** Glication of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated

- with excess superoxide formation. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2005; 289: F420-F430.
29. **Saue AA.** NAD⁺ and vitamin B3: from metabolism to therapies J. Pharm Exp. Ther. 2008; 324: 883–93.
30. **Stitt AW, Curtis TM.** Advanced glycation and retinal pathology during diabetes. Pharmac. Rep. 2006; 57: 156–68.
31. **Tyrberg M, Ponjavic V, Lovestam-Adrian M.** Multifocal electroretinography (mfERG) in insulin dependent diabetics with and without clinically apparent retinopathy. Doc. Ophthalmol. 2005; 110: 2–3.
32. **Wang J, Zhai Q, Chen Y.** A local mechanism mediates NAD-dependent protection of axon degeneration J. Cell Biol. 2005; 170: 349–55.
33. **Wilkinson-Berka J, Miller A.** Update on the treatment of diabetic retinopathy. The Scientific World J. 2008; 8: 98–120.

Received 04.11.2013