

УДК 617.735–002–02:616.379–008.64–092.9–085

Содержание высокотоксичных метаболитов в плазме крови и сетчатке экспериментальных животных со стрептозотоциновым диабетом при воздействии липоевой кислоты и кверцетина

О. А. Мороз, к. м. н.

Закарпатская областная
клиническая больница
им. А. Новака,
офтальмологическое отделение
(Ужгород, Украина)

E-mail: moroz.oleg@gmail.com

Ключевые слова: стрептозотоциновый диабет, сетчатка, метилглиоксаль, ацетоацетат, кверцетин, липоат, эксперимент

Ключові слова: стрептозотоциновий діабет, сітківка, метилгліоксаль, ацетоацетат, кверцетин, ліпоат, експеримент

Вступ. Актуальність роботи полягає у вивченні дії впливу кверцетину і ліпоата при лікуванні експериментального діабету.

Мета дослідження. Вивчити зміст високотоксичних метаболітів у плазмі крові та сітківці експериментальних тварин зі стрептозотоциновим діабетом при впливі ліпоєвої кислоти і кверцетину

Матеріал і методи. Дослідження проводилися на білих щурах. Піддослідні тварини були розділені на чотири групи: перша - контрольна група (14 щурів); друга - дослідна група (14 щурів), з діабетом, без застосування препаратів; третя - дослідна група (12 щурів), з діабетом і застосуванням ліпоєвої кислоти; четверта - дослідна група (15 щурів), з діабетом і застосуванням кверцетину. У гомогенатах сетчаток і плазмі крові визначали вміст метилгліоксалу і ацетоацетата.

Результати. При застосуванні ліпоєвої кислоти і кверцетину спостерігається значне підвищення рівня високореактивних сполук в сітківці експериментальних тварин при стрептозотоциновому діабеті.

Висновок. У сітківці щурів зі стрептозотоциновим діабетом спостерігається значне підвищення рівня ацетоацетата і метилгліоксалу, особливо виражене через 6 місяців після початку експерименту. Високі концентрації метилгліоксалу в сітківці можна розглядати як важливу патохімічну ланку механізму поразки цієї структури зорового аналізатора при діабеті. Введення препаратів ліпоєвої кислоти і кверцетину при моделюванні стрептозотоцинового діабету призводить до вираженого зниження концентрації метилгліоксалу і ацетоацетата в крові і сітківці експериментальних тварин.

The content of highly toxic metabolites in blood plasma and retina of experimental animals with streptozotocin diabetes upon exposure lipoic acid and quercetin

О. А. Moroz

The Zakarpatye Regional Clinical
Hospital named after A. Novak;
Uzhgorod (Ukraine)

Introduction. Relevance of the work is to study the effect of the action of quercetin and lipoate in treatment of experimental diabetes.

Purpose. Examine the content of highly toxic metabolites in blood plasma and retina of experimental animals with streptozotocin diabetes under the influence of lipoic acid and quercetin

Methods. The studies were conducted on white rats. Experimental animals were divided into four groups: first - control group (14 rats); second - experimental group (14 rats), diabetes without the use of drugs; third - the experimental group (12 rats), diabetes, and the use of lipoic acid; the fourth - the experimental group (15 rats), diabetes, and the use of quercetin. The homogenates retinas and blood plasma produced determination of methylglyoxal and acetoacetate.

Results. When using lipoic acid and quercetin observed a significant increase in high-reactive compounds in the retina of animals at experimental streptozotocin diabetes.

Conclusion. In the rat retina with streptozotocin diabetes there is a significant increase in the level of acetoacetate and methylglyoxal, particularly pronounced after 6 months after the beginning of the experiment. High concentrations of methylglyoxal in the retina can be considered as an important element of the mechanism

Key words: streptozotocin diabetes, the retina, methylglyoxal, acetoacetate, quercetin, lipopate, experiment

pathochemical destruction of the structure of the visual analyzer in diabetes. Introduction formulations of lipoic acid and quercetin in modeling streptozotocin diabetes leads to a marked reduction in the concentration of methylglyoxal, and acetoacetate in the blood and the retina of experimental animals.

Введение. Отсутствие эффективных методов лечения и профилактики такого тяжелого осложнения сахарного диабета как диабетическая ретинопатия обуславливает необходимость проведения углубленных исследований патогенеза этого заболевания [2, 4, 10, 19, 25].

Особое значение в плане пусковых механизмов поражения сосудистого эндотелия при СД придается состоянию оксидативного стресса, связанного, в первую очередь, с возросшим уровнем свободно-радикальных форм кислорода. Повышенная генерация этих соединений, как правило, прежде всего обусловлена 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 усиленной генерации активных форм кислорода в сетчатке при диабете [5, 11, 21, 22].

В последние годы все большее внимание при изучении патогенеза диабетических заболеваний сосудистой и нервной систем привлекают пусковые метаболические механизмы, приводящие к образованию конечных продуктов гликозилирования и активации протеинкиназы С [14, 18].

В качестве пусковых метаболических нарушений, способствующих поражению сосудистой, нервной и других тканей организма, рассматривается повышенный уровень не только глюкозы, но и целого ряда метаболитов углеводно-фосфорного и липидного обменов. К числу подобных метаболитов в первую очередь относятся ацетоацетат, метилглиоксаль, диаглицерин, сорбитол, дезоксиглюкоза и другие [20, 23, 24].

В настоящее время в качестве основных патохимических метаболитов рассматриваются ранние (соединения глюкозы с белками и оксоальдегиды — метилглиоксаль) и конечные продукты неферментативного гликозилирования белков, липидов, нуклеиновых кислот [1, 3].

Потенциальные механизмы патологического воздействия метилглиоксала на организм разнообразны. В первую очередь необходимо отметить возможность метилглиоксала вступать в реакцию с первичными аминогруппами разнообразных белковых молекул, а также способность избирательно взаимодействовать с молекулами, содержащими гуанидиновую группировку, например, с аргинином [13, 16].

Значительное увеличение концентрации метилглиоксала может явиться причиной инактивации

гликолитических ферментов в нейтрофилах, большинству которых наличие свободных остатков аргинина крайне необходимо для функционирования [15]. Ингибирование этих ферментов в первую очередь отражается на замедлении процессов биосинтеза и снижении содержания гликогена и, как следствие, приводит к уменьшению фагоцитарной активности, хемотаксиса и к некоторым другим метаболическим и функциональным нарушениям в нейтрофилах при СД [17].

В экспериментальных исследованиях было показано, что в сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом наблюдается значительное повышение уровня ацетоацетата и метилглиоксала, особенно выраженное спустя 4 недели после начала эксперимента. Введение комплекса функционально связанных коферментов таким животным приводит к выраженному снижению концентрации метилглиоксала и ацетоацетата в крови и сетчатке [8].

В этой связи особую актуальность приобретают исследования, направленные на разработку способов снижения образования и обезвреживания этих высокореактивных метаболитов

Исходя из вышесказанного, нами было проведено изучение концентрации высокореактивных метаболитов метилглиоксала и ацетоацетата в плазме крови и сетчатке крыс при развитии стрептозотоцинового диабета.

Цель работы: изучить содержание высокотоксичных метаболитов в плазме крови и сетчатке экспериментальных животных со стрептозотоциновым диабетом при воздействии липоевой кислоты и кверцетина.

Материал и методы

Исследования проводились на белых крысах линии Вистар массой 190–210 г.

Подопытные животные были разделены на четыре группы: первая — контрольная группа (14 крыс); вторая — опытная группа (14 крыс), животные с развивающимся диабетом без применения препаратов; третья — опытная группа (12 крыс), животные с развивающимся диабетом и применением липоевой кислоты; четвертая — опытная группа (15 крыс), животные с развивающимся диабетом и применением кверцетина.

Кверцетин и липоевую кислоту животные с развивающимся диабетом получали перорально на протяжении всего периода эксперимента (6 месяцев).

При проведении эксперимента были соблюдены рекомендации относительно исследований на животных, принятые международным сообществом для изучения органа зрения.

Диабет вызывали путем инъекции стрептозотоцина (55 мг на 1 кг массы тела, интраперитонеально). С целью

предотвращения снижения веса при поддержании гипергликемии (уровень сахара в крови колебался от 20 до 25 мМ) животным вводился инсулин.

По истечении двух месяцев развития диабета часть животных (отдельные группы), находящихся в условиях эксперимента, а также нормальных крыс (контроль) декапитировали с предшествующей анестезией тиопенталом натрия (50 мг препарата на кг массы). Глаза энуклеировали на льду при температуре 0–5°C.

По истечении шести месяцев развития диабета оставшаяся часть животных также забивалась в соответствии с правилами работы с экспериментальными животными. Удаленная сетчатка животных сразу же подвергалась изучению.

В гомогенатах сетчаток и плазме крови производили определение содержания метилглиоксалия и ацетоацетата.

Определение метилглиоксалия и ацетоацетата производилось по общепринятой методике [7,12].

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета SPSS 11.0 [6].

Результаты и их обсуждение

Необходимо отметить, что спустя 2 месяца развития диабета содержание метилглиоксалия в плазме крови у белых крыс со стрептозотоциновым диабетом до применения препаратов было повышено на 106,7 % (0,155±0,011) нмоль/мл по отношению к норме (0,075±0,006) нмоль/мл (p<0,001), а содержание ацетоацетата — на 81,4 % по сравнению с нормой (0,097±0,008) мкмоль/мл (p<0,001).

После применения липоевой кислоты содержание метилглиоксалия в плазме крови у этих животных понизилось до (0,122±0,008) нмоль/мл, снижение составило 21,3 % по отношению к группе диабетических животных без применения препарата (0,155±0,011) нмоль/мл (p<0,05), а ацетоацетата — до (0,135±0,010) мкмоль/мл, что составило 76,7 % по сравнению с группой «без препарата» (0,176±0,012) мкмоль/мл (p<0,05) (табл. 1).

После применения кверцетина содержание метилглиоксалия снизилось в плазме крови по сравнению с группой животных «без препарата» на 17,5 % (0,128±0,007) нмоль/мл (p<0,05), а содержание ацетоацетата — на 20,5 %, составляя (0,140±0,009) мкмоль/мл (p<0,05) (табл. 1).

Содержание метилглиоксалия в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом без препарата было повышено на 79,2 % по сравнению с нормой (0,096±0,007) нмоль/г (p<0,001), а ацетоацетата — на 65,1 % по сравнению с нормой (0,129±0,007) мкмоль/г (p<0,001).

Уровень метилглиоксалия в сетчатке при экспериментальном развитии диабета и применении липоевой кислоты через 2 месяца снизился до (0,144±0,010) нмоль/г, что составило 83,7 % по отношению к группе диабетических животных без применения препарата (0,172±0,013) нмоль/г, а при применении кверцетина содержание метилглиоксалия понизилось на 14,5 %, составляя (0,147±0,011) нмоль/г, по сравнению с группой «без препарата» (табл. 2).

Таблица 1. Содержание метилглиоксалия (нмоль/мл) и ацетоацетата (мкмоль/мл) в плазме крови белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 месяца после воздействия липоевой кислоты и кверцетина

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Группы исследования		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=12	Кверцетин n=15
Метилглиоксаль	M	0,075	0,155	0,122	0,128
	m	0,006	0,011	0,008	0,007
	p ₁	–	<0,001	<0,001	<0,001
	% ₁	100,0	206,7	162,7	170,7
	p ₂	–	–	<0,05	<0,05
% ₂	–	100,0	78,7	82,5	
Ацетоацетат	M	0,097	0,176	0,135	0,140
	m	0,008	0,012	0,010	0,009
	p ₁	–	<0,001	<0,01	<0,01
	% ₁	100,0	181,4	139,2	144,3
	p ₂	–	–	<0,05	<0,05
% ₂	–	100,0	76,7	79,5	

Примечание: p₁ — уровень значимости различий данных по отношению к норме; p₂ — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Без препарата».

Таблица 2. Содержание метилглиоксалия (нмоль/г ткани) и ацетоацетата (мкмоль/г ткани) в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 месяца после воздействия липоевой кислоты и кверцетина

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Группы исследования		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=12	Кверцетин n=15
Метилглиоксаль	M	0,096	0,172	0,144	0,147
	m	0,007	0,013	0,010	0,011
	p ₁	–	<0,001	<0,001	<0,001
	% ₁	100,0	179,2	150,0	153,1
	p ₂	–	–	>0,05	>0,05
% ₂	–	100,0	83,7	85,5	
Ацетоацетат	M	0,129	0,213	0,174	0,180
	m	0,007	0,014	0,012	0,013
	p ₁	–	<0,001	<0,01	<0,01
	% ₁	100,0	165,1	134,9	139,5
	p ₂	–	–	<0,05	>0,05
% ₂	–	100,0	81,7	84,5	

Примечание: p₁ — уровень значимости различий данных по отношению к норме; p₂ — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Без препарата».

Содержание ацетоацетата в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 2 месяца после применения липоевой кислоты понизилось до (0,174±0,012) мкмоль/г, что составило 81,7 % по сравнению с группой «без препарата» (0,213±0,014) мкмоль/г (p<0,05), а при применении кверцетина — до 84,5 %, что составило (0,180±0,013) мкмоль/г по отношению к группе животных без препарата (p<0,05) (табл. 2).

Через 6 месяцев после развития диабета содержание метилглиоксалия в плазме крови экспериментальных животных без применения препарата было повышено на 129,3 % по отношению к норме (0,075±0,006) нмоль/мл, а ацетоацетата — на 104,1 % по сравнению с нормой (0,097±0,008) мкмоль/мл (p<0,001).

Уровень метилглиоксалия в плазме крови экспериментальных животных при развитии диабета через 6 месяцев после применения липоевой кислоты снизился на 24,5 % — до (0,130±0,009) нмоль/мл по сравнению с группой «без препарата» (0,172±0,012) нмоль/мл (p<0,05), а при воздействии кверцетина содержание метилглиоксалия снизилось на 20,9 % до (0,136±0,010) нмоль/мл, по отношению к группе животных без препарата (p<0,05) (табл. 3).

Уровень ацетоацетата в плазме крови экспериментальных животных при развитии диабета через 6 месяцев после применения липоевой кислоты снизился на 71,2 % до (0,141±0,010) мкмоль/мл, по отношению к группе диабетических животных без применения препарата (0,198±0,014) мкмоль/мл (p<0,01). Применение кверцетина приводило к снижению уровня ацетоацетата в плазме крови экспериментальных животных на 25,3 % — до (0,148±0,012) мкмоль/мл, по сравнению с группой «без препарата» (табл. 3).

Содержание метилглиоксалия в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом без применения препарата через 6 месяцев было повышено на 110,4 %, составляя (0,202±0,014) нмоль/г, по отношению к норме (0,096±0,007) нмоль/г (p<0,001), а содержание ацетоацетата — на 89,9 %, составляя

(0,245±0,015) мкмоль/г, по сравнению с нормой (0,129±0,007) мкмоль/г (p<0,001).

В условиях применения липоевой кислоты через шесть месяцев после развития диабета содержание метилглиоксалия в сетчатке экспериментальных животных снизилось до (0,157±0,010) нмоль/г, т. е. на 22,3 % по сравнению с группой «без препарата» (p<0,05), а при применении кверцетина — на (0,164±0,011) нмоль/г, что составило 18,8 % по отношению к группе животных, не получавших препарат (p<0,05) (табл. 4).

Содержание ацетоацетата в сетчатке экспериментальных животных через 6 месяцев после развития диабета при применении липоевой кислоты снизилось до (0,186±0,012) мкмоль/г, что составило 75,9 % по сравнению с группой «без препарата» (0,245±0,015) мкмоль/г (p<0,01), а при воздействии кверцетина — на 21,2 %, что составило (0,193±0,014) мкмоль/г (p<0,05), по отношению к группе животных, не получавших препарат (p<0,05) (табл. 4).

Таким образом, содержание метилглиоксалия и ацетоацетата в плазме крови и сетчатке экспериментальных животных с диабетом без применения препаратов через 2 месяца превышало норму и возрастало в динамике наблюдения (через 6 месяцев). Применение липоевой кислоты и кверцетина у экспериментальных животных с диабетом приводило к снижению содержания метилглиоксалия и ацетоацетата как в плазме крови, так и в сетчатке.

Повышение уровня высокореактивных соединений в сетчатке может вызывать повреждение как эндотелия сосудов, так и непосредственно биоструктур ткани сетчатой оболочки, приводя к нако-

Таблица 3. Содержание метилглиоксалия (нмоль/мл) и ацетоацетата (мкмоль/мл) в плазме крови белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 6 месяцев после воздействия липоевой кислоты и кверцетина.

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Группы исследования		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=14	Кверцетин n=15
Метилглиоксаль	M	0,075	0,172	0,130	0,136
	m	0,006	0,012	0,009	0,010
	p ₁	—	<0,001	<0,001	<0,001
	%1	100,0	229,3	173,3	181,3
	p ₂	—	—	<0,05	<0,05
Ацетоацетат	M	0,097	0,198	0,141	0,148
	m	0,008	0,014	0,010	0,012
	p ₁	—	<0,001	<0,01	<0,01
	%1	100,0	204,1	145,4	152,6
	p ₂	—	—	<0,01	<0,01
%1	—	—	100,0	71,2	74,7

Примечание: p₁ — уровень значимости различий данных по отношению к норме; p₂ — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Без препарата».

Таблица 4. Содержание метилглиоксалия (нмоль/г ткани) и ацетоацетата (мкмоль/г ткани) в сетчатке белых крыс со стрептозотоциновым диабетом через 6 месяцев после воздействия липоевой кислоты и кверцетина.

Биохимические показатели	Стат. показатели	Норма n=14	Диабет, 6 месяцев		
			Без препарата n=14	Липоевая кислота n=14	Кверцетин n=15
Метилглиоксаль	M	0,096	0,202	0,157	0,164
	m	0,007	0,014	0,010	0,011
	p ₁	—	<0,001	<0,001	<0,001
	%1	100,0	210,4	163,5	170,8
	p ₂	—	—	<0,05	<0,05
Ацетоацетат	M	0,129	0,245	0,186	0,193
	m	0,007	0,015	0,012	0,014
	p ₁	—	<0,001	<0,001	<0,001
	%1	100,0	189,9	144,2	149,6
	p ₂	—	—	<0,01	<0,05
%1	—	—	100,0	75,9	78,8

Примечание: p₁ — уровень значимости различий данных по отношению к норме; p₂ — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Без препарата».

плению в них конечных продуктов гликозилирования, что можно рассматривать как один из ведущих пусковых механизмов развития диабетической ретинопатии. Данные ряда исследований показали, что изучаемые нами метаболиты могут непосредственно действовать на белковые и мембранные структуры нейроэпителлия сетчатки. Полученные нами результаты в значительной степени согласуются с данными экспериментальных исследований по изучению оксоальдегидов у больных диабетической ретинопатией, полученными К. П. Павлюченко, Т. В. Олейник и С. Ю. Могилевским и А. Л. Чуйко [8,9].

Повышение высокорепреактивных метаболитов: метилглиоксаля и ацетоацетата в крови и тканях глаза при моделировании стрептозотоцинового диабета можно рассматривать как наиболее существенное звено в механизме развития разнообразных нарушений обмена веществ, системы гуморального и клеточного иммунитета, структурно-функционального состояния тканей сосудисто-го русла и нервной системы. Метилглиоксаль, ацетоацетат и другие высокорепреакционные соединения

углеводно-фосфорного обмена вызывают химическую модификацию белков — как структурных, так и регуляторных. Именно повреждение белковых структур, являющееся необратимым, можно рассматривать в качестве ведущего иницирующего механизма в процессе развития многочисленных осложнений при сахарном диабете вообще, и развития диабетической ретинопатии, в частности.

Выводы

1. В сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом отмечено значительное повышение уровня ацетоацетата и метилглиоксаля, особенно выраженное через 6 месяцев после начала эксперимента. Высокие концентрации метилглиоксаля в сетчатке можно рассматривать как важное патохимическое звено механизма поражения этой структуры зрительного анализатора при диабете.

2. Введение препаратов липоевой кислоты и кверцетина при моделировании стрептозотоцинового диабета приводит к выраженному снижению концентрации метилглиоксаля и ацетоацетата в крови и сетчатке экспериментальных животных.

Литература

1. Александровский А. Я. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений // Биохимия. — 1998. — т. 63. — № 11. — с. 1470–1479.
2. Андрушкова О. А., Антоноук Т. Н., Туруто Т. А. Комплексный подход к лечению сосудистых изменений глаза у больных сахарным диабетом // Матер. 1-ой Межд. конф. «Современные аспекты сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения». — К., 2000. — С. 85.
3. Ефимов А., Скоробонская Н., Зуева Н. Диабетическая невропатия // Ліки України. — 2005. — № 3. — С. 21–25.
4. Леус Н. Ф. Метаболические механизмы развития и перспективы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии // Офтальмол. Журн. — 2003. — № 5. — С. 75–80.
5. Мороз О. А. Возможность метаболической коррекции функционального состояния митохондрий сетчатки в различные сроки развития экспериментального диабета // Офтальмол. журн. — 2014. — № 2. — С. 85–91.
6. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. // Спб.: Питер, 2005. — 416 с.
7. Новые методы биохимического анализа. // Изд. Ленинградского универ. — 1991. — 395 с.
8. Олейник Т. В. О возможности коррекции уровня высокотоксичных метаболитов при стрептозотоциновом диабете // Офтальмол. журн. — 2006. — № 3 (II) (410) — С. 56–58.
9. Павлюченко К. П., Могилевский С. Ю., Чуйко А. Л. Возможности применения витамина В6 для профилактики диабетической ретинопатии в эксперименте. // Филатовские чтения. Материалы конференции. — 2011. — С. 331–332.
10. Пасечникова Н. В. Лазерное лечение при патологии глазного дна / Н. В. Пасечникова. — Київ, Науково-виробниче підприємство «Видавництво «Наукова думка» НАН України», 2007. — 201 с.
11. 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.
12. Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse. — Herausgegeben von H. U. Bergmeyer. — Berlin. — 1986. — 2220 p.
13. Berner A. K., Brouwers O., Pringle R. Protection against methylglyoxal-derived AGEs by regulation of glyoxalase 1 prevents retinal neuroglial and vasodegenerative pathology // Diabetologia. - 2012. — Vol. 55. — P. 845–854.
14. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 813–820.
15. Fong D. S., Aiello L. P., Ferris F. L., Klein R. K. Diabetic retinopathy // Ophthalmol. — 2004. — Vol. 27. — P. 2540–2553.
16. Fosmark D. S., Torjesen P. A., Kilhovd B. K. Increased serum levels of the specific advanced glycation end product methylglyoxal-derived hydroimidazolone are associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // Metabolism. — 2006. — Vol. 55. — P. 232–236.
17. Gardner T. W., Antonetti D. A., Barber A. Diabetic retinopathy more than meets the eye // Surv. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 47. — P. S253-S262.
18. Koya D., Jing G. L. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications // Diabetes. — 1998. — Vol. 47. — P. 859–866.
19. Lang G. E. Pharmacological treatment of diabetic retinopathy // Ophthalmologica. — 2007. — Vol. 221. — № 2. — P. 112–117.

20. **Lorenzi M., Gerhardinger C.** Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44. — P. 791–804.
21. **Mohamed Q., Gillies M. C., Wong T. Y.** Management of diabetic retinopathy // *JAMA*. — 2007. — Vol. 298. — № 8. — P. 902–916.
22. **Ola M. S., Nawaz M. I.** Neurodegeneration and Neuroprotection in Diabetic Retinopathy // *Int. J. Mol. Sci.* — 2013. — Vol. 14. — P. 2559–2572.
23. **Ola M. S., Berkich D. A., Xu Y.** Analysis of glucose metabolism in diabetic rat retinas // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 290. — P. E1057–E1067.
24. **Rabbani N., Thornaley P. J.** The Critical Role of Methylglyoxal and Glyoxalase 1 in Diabetic Nephropathy // *Diabetes*. — 2014. — Vol. 63. — P. 50–52.
25. **Speicher M. A., Danis R. P., Criswell M.** Pharmacologic therapy for diabetic retinopathy // *Expert Opin Emerg Drugs*. — 2003. — V. 8 (1). — P. 239–250.

Поступила 16.06.2015