

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ***К.П. Павлюченко, Е.В. Сорокина***ОБЩЕЕ И МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТАУРИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ  
МЕМБРАННЫХ СТРУКТУР СЕТЧАТКИ ПРИ СРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** Изучено действие таурина при местном и общем применении на функциональное состояние мембранных структур сетчатой оболочки при стрептозотоциновом диабете. Исследования проводили на 2 группах животных. 1 - (основная) получали в корме и в виде инстилляций препараты содержащие таурин и 2 - (контрольная) с обычным рационом питания. Изучали активность свободной формы лизосомального фермента - кислой фосфатазы и энзиматических систем митохондрий (активность сукцинатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, пируват-дегидрогеназы, б-кетодегидрогеназы, НАДН-оксидазы, цитохромоксидазы, АТФ-азы, глутаматдегидрогеназы) через 2 и 6 месяцев. Применение препаратов таурина при стрептозотоциновом диабете существенно повышает лабильность лизосомальных мембран сетчатки. Об этом свидетельствует 15%-е снижение маркерного лизосомального фермента - свободной кислой фосфатазы в цитозоле. Степень нарушения окислительно-восстановительных и транспортных процессов в митохондриях сетчатки при экспериментальном диабете в заметной мере снижена под влиянием таурина.

**Ключевые слова:** экспериментальный диабет, мембранные структуры сетчатой оболочки, таурин.

Проблема сахарного диабета в последнее время становится все более и более значимой.

В Европе более 10 % от общего числа населения болеют сахарным диабетом. Не лучшая картина отмечается и среди населения Украины. Только по зарегистрированным случаям заболеваемости сахарного диабета этот показатель на период 2012 года составил 4,4% от общего населения нашей страны [5,7].

Одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений сахарного диабета в настоящее время остается диабетическая ретинопатия, которая нередко приводит к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности. Следует отметить, что распространенность диабетической ретинопатии прогрессивно увеличивается от нескольких процентов в группе больных с длительностью течения сахарного диабета менее 2 лет до 98% - при длительности заболевания 15 лет и более. Это обусловлено, в значительной мере тем, что выявление этой патологии на ранней стадии заболевания представляет определенные трудности. Особенно важным фактором является то обстоятельство, что не выяснен окончательно патогенез заболевания при различных формах сахарного диабета и стадиях диабетической ретинопатии, в связи с этим задерживается разработка достаточно эффективных патогенетически обусловленных способов лечения данной патологии [1,4].

Анализ современных достижений в области изучения патогенеза диабетической ретинопатии позволяет выделить наиболее существенные звенья патогенеза этого заболевания. Это, прежде всего процессы гликозилирования белковых, липидных, нуклеопротеидных структур, протекающих в несколько этапов с образованием так называемых конечных продуктов гликозилирования и приводящих к резкому оксидативному стрессу. Вследствие всего этого нарушается регуляция жизненно важных процессов в нейросенсорной и сосудистой системах сетчатки. Нам ранее сообщалось о нарушении окислительно-восстановительных процессов в сетчатке животных при экспериментальном диабете [2,3,9,10].

Исходя из этого, ведется интенсивный поиск средств и способов, замедляющих или ослабляющих, как процессы гликозилирования, так и снижающих степень оксидативного стресса. Наряду с этим разрабатываются пути коррекции регуляторных нарушений метаболических, биофизических и иммунологических процессов, спектр которых при сахарном диабете весьма многообразен [6,8].

В этом аспекте весьма перспективными представляются препараты таурина. Таурин - относительно незаменимая аминокислота, является важным компонентом сетчатки, особенно фоторецепторных клеток и клеток Мюллера. Дефицит этой аминокислоты выявлен при ретинальных дегенерациях [14].

Известно, что таурин способствует улучшению энергетических процессов в хрусталике и других тканях глаза, является важным звеном регуляции электролитного баланса, участвует в метаболических процессах нервной ткани зрительного анализатора. Все это обеспечивает положительный эффект применения средств на основе таурина при возрастных дистрофических процессах в сетчатке, а также травматических повреждениях глазного яблока. В настоящее время в офтальмологии таурин применяется при дистрофических поражениях сетчатки, в том числе наследственных тапето-ретиальных абнотропий, дистрофических заболеваний роговицы, катаракте (старческой, диабетической, травматической, лучевой), а также при травмах роговицы (в качестве стимулятора репаративных процессов) [12].

Имеются экспериментальные данные о воз-

можно благоприятном действии таурина при гипертензии, о влиянии таурина при диабете [11,15].

В этом направлении представляет интерес изучение действие таурина (при местном и общем применении) на сетчатку животных с экспериментальным диабетом

Цель работы — изучить действие таурина на функциональное состояние мембранных структур сетчатки при стрептозотоциновом диабете.

#### М а т е р и а л и м е т о д ы

Исследования проводились на белых крысах линии Вистар весом 190 — 210 г.

При проведении эксперимента были соблюдены рекомендации относительно исследований на животных, принятые международным сообществом при изучении зрения и офтальмологических изысканий.

Диабет вызывали путем инъекции стрептозотоцина (55 мг на 1 кг веса тела, интраперитонеально), уровень сахара в крови колебался от 20 — 25 мМ.

Одна из групп животных опытной группы получала таурин в виде инстилляций препарата «Тауфон» по 1-2 капли пятикратно в оба глаза, начиная с 3 недели развития стрептозотоцинового диабет. В эти же сроки экспериментальные животные получали корм, содержащий 1% таурина [12,14].

По истечению 2-х месяцев развития диабета часть животных, находящиеся в различных условиях эксперимента, а также нормальных крыс (контроль) выводили из опыта путем декапитации с предшествующей анестезией тиопенталом натрия (50 мг препарата на кг веса). Глаза энуклеировали на льду при температуре 0 — 5°C.

Сетчатку немедленно выделяли и помещали в свежеприготовленную охлажденную среду. Сетчатки с двух глаз каждого животного объединяли и суспендировали в буфере, содержащем 20 мМ НЕРЕС-КОН (рН=7,5), 1,5 М MgCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ EGTA и 250 мМ сахарозы, а также поливинилпирролидон, обеспечивающий изоонкотичность.

Сетчатки аккуратно гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком. Полученный гомогенат центрифугировали при 750g в течение 10 минут при 4 °С для удаления ядер и неразрушенных клеток. Супернатант затем был центрифугирован при 10 000g в течение 15 минут. Полученный осадок субклеточных структур был ресуспендирован и использовался для биохимических анализов: определения белка и активности митохондриальных ферментов. Активность различных форм маркерного лизосомального фермента — кислой фосфатазы в сетчатке определяли с помощью методов спектрофотометрического анализа.

По истечению 6-ти месяцев развития диабета оставшаяся часть животных, все еще находящаяся в различных условиях эксперимента, также выводили из опыта в соответствии с правилами работы с экспериментальными животными. Удаленную сетчатку животных сразу же подвергали вышеописанным экспериментальным действиям.

Принцип метода определения активности кислой фосфатазы основан на определении концентрации свободного органического компонента субстрата — паранитрофенилфосфата, образующегося в результате действия фермента.

Для определения активности кислой фосфатазы в пробирках последовательно смешивали 0,1 мл плазмы крови или экстракта ткани и 1,0 мл субстратно-буферного раствора (0,127 % раствор паранитрофенилфосфата в ацетатном буфере, рН 5,0). Пробирки с реакционным раствором инкубировали точно 30 мин при (37,0 ± 0,5) °С. Реакцию останавливали добавлением 1,0 мл охлажденного до 0 °С 1 Н раствора гидроксида натрия. Измерения оптической плотности исследуемых растворов проводили на спектрофотометре «Specol — 210» в 1- см кювете и длине волны 410 нм. Рассчитывали активность кислой фосфатазы с использованием молярного коэффициента экстинкции, найденного путем экстраполяции по предварительно построенному калибровочному графику и выражали в нкат/г ткани. Коэффициент вариации — 7,8 % [13].

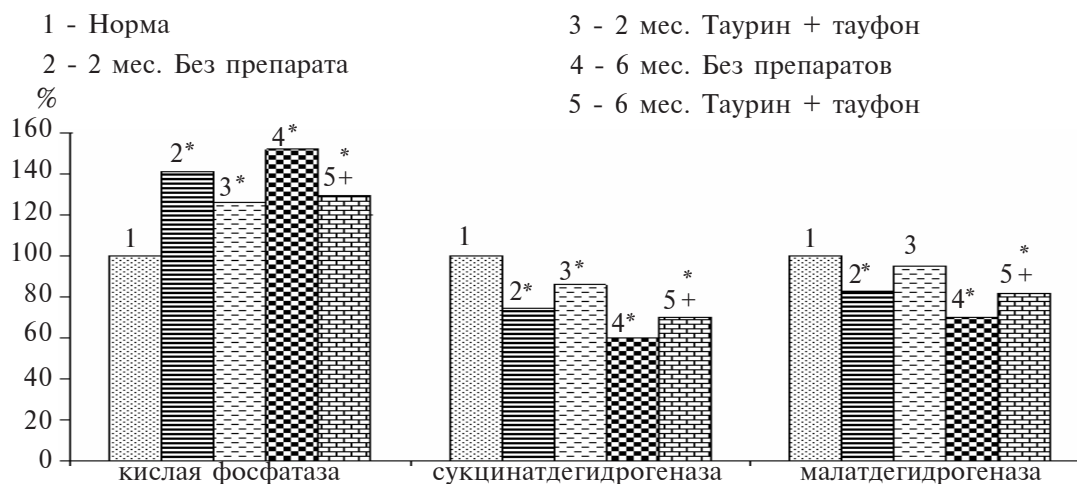
Активность сукцинатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, пируват-дегидрогеназы, б-кетодегидрогеназы, НАДН-оксидазы, цитохромоксидазы, АТФ-азы, глутаматдегидрогеназы определялась с помощью методов спектрофотометрического анализа [13].

Оценку количественных данных проводили путем расчета значения среднего арифметического (X) оцениваемого параметра и ошибки среднего (m). При проведении оценки качественных признаков определяли значение показателя относительной частоты проявления признака (Р %) и его стандартную ошибку (m %). При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали t-критерий Стьюдента (при нормального закона распределения) или Т-критерий Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального) для двух зависимых (связанных) выборок.

#### Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и я

Данные об активности свободной кислой фосфатазы и энзиматических систем митохондриальной сетчатки белых крыс при моделировании стрептозотоцинового диабета и пероральном применении таурина и инстилляций тауфона представлены на рис. 1-3.

Как видно из представленных данных, через 2 месяца развития диабета, активность свободной формы кислой фосфатазы была повышена до (148,8±7,4) нкат/г, что составило 140,9% по сравнению с нормой (105,6±5,2) нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила — (133,1±6,5) нкат/г, 126% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» - 89,4%. Через 6 месяцев эксперимента, активность свободной формы кислой фосфатазы была повышена до (160,5±7,8) нкат/г, что составило 152% по сравнению с нормой. В условиях применения таурина и тауфона, активность фермента составила — (136,7±6,9) нкат/г, 129,5% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» - 85,2% (p<0,05).



**Рис. 1.** Относительные изменения активности кислой фосфатазы (свободная форма), сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в сетчатке белых крыс при моделировании стрептозотоцинового диабета и пероральном применении таурина и инстиляции тауфона (в % относительно контрольной группы). \* - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе; + - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к группе «Без препарата»

Активность сукцинатдегидрогеназы через 2 месяца развития экспериментального диабета понизилась до  $(67,2 \pm 3,5)$  нкат/г, что составило 74,3% по сравнению с нормой  $(90,5 \pm 4,2)$  нкат/г. В группе животных с применением таурина и тауфона, активность фермента составила  $77,9 \pm 3,8$ , 86,1% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 115,9%. Через 6 месяцев, активность сукцинатдегидрогеназы была снижена до  $54,4 \pm 3,3$ , что составило 60,1% по сравнению с нормой. В условиях применения таурина и тауфона, активность сукцинатдегидрогеназы составила  $63,5 \pm 2,3$ , 70,2% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 116,7% ( $p < 0,05$ ).

Изучая активность малатдегидрогеназы, можно отметить, что ее активность через 2 месяца развития диабета была снижена до  $(149,6 \pm 6,4)$  нкат/г, что составило 83% по сравнению с нормой  $(180,2 \pm 7,3)$  нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность фермента составила  $(171,2 \pm 7,5)$  нкат/г, 95% по сравнению с нормой, по сравнению с группой «без препарата» — 114,4%. Через 6 месяцев эксперимента, активность малатдегидрогеназы была снижена до  $(126,2 \pm 5,4)$  нкат/г, что составило — 70% по отношению к норме. В условиях применения таурина и тауфона, активность фермента составила  $(147,7 \pm 6,3)$  нкат/г, 82% по отношению к норме, а по отношению к группе «без препарата» — 117% ( $p < 0,05$ ).

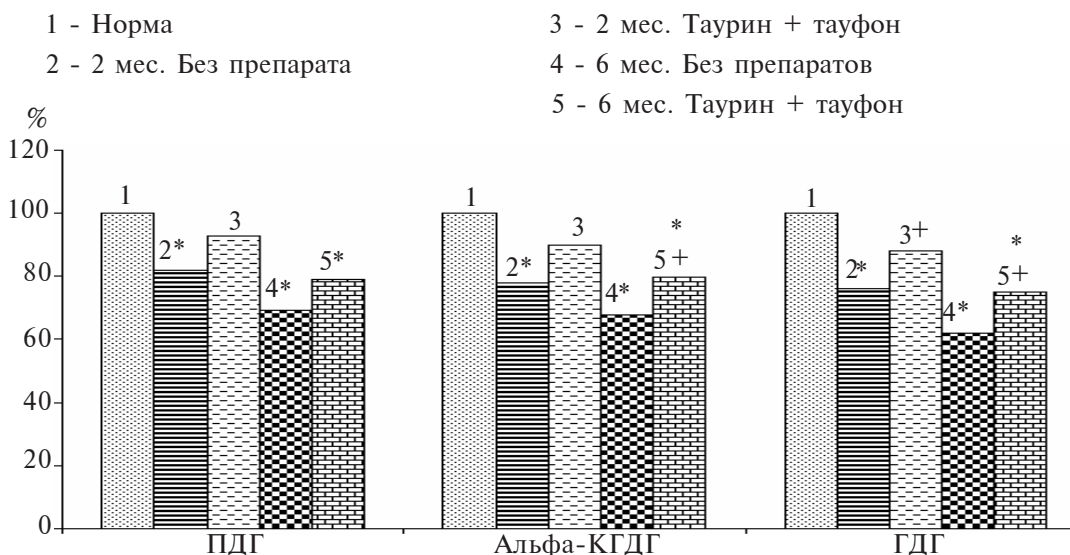
Активность пируватдегидрогеназы через 2 месяца развития экспериментального диабета понизилась до  $(35,7 \pm 1,8)$  мккат/г, что составило — 81,9% по сравнению с нормой  $(43,6 \pm 2,7)$  мккат/г. При применении таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила  $(40,5 \pm 2,2)$  мккат/г, т. е. 92,9% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 113,4%. Через 6 месяцев развития диабета, активность пируватдегидрогеназы снизилась до  $(30,2 \pm 2,0)$  мккат/г, что составило — 69,3% по сравнению с нормой. В условиях применения

таурина и тауфона, активность фермента составила —  $(34,4 \pm 2,1)$  мккат/г, т. е. 78,9% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 113,9%.

Через 2 месяца эксперимента, активность б-кетоглутаратдегидрогеназы была понижена до  $(23,6 \pm 1,6)$  нкат/г, что составило — 78,1% по сравнению с нормой  $(30,2 \pm 1,5)$  нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность фермента составила  $(27,2 \pm 0,9)$  нкат/г, т. е. 90,1% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 115,3%. Через 6 месяцев развития диабета у животных, активность б-кетоглутаратдегидрогеназы снизилась до  $(20,5 \pm 1,3)$  нкат/г, что составило — 67,9%. В условиях применения таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила  $(24,2 \pm 1,0)$  нкат/г, т. е. 80,1% по отношению к норме, а по отношению к группе «без препарата» — 118% ( $p < 0,05$ ).

Через 2 месяца развития экспериментального диабета, активность глутаматдегидрогеназы была понижена до  $(38,6 \pm 1,8)$  нкат/г, что составило — 76% по сравнению с нормой  $(50,8 \pm 2,9)$  нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность фермента составила  $(44,7 \pm 2,1)$  нкат/г, т. е. 88% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 115,8% ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев развития диабета у животных, активность глутаматдегидрогеназы снизилась до  $(31,5 \pm 1,5)$  нкат/г, что составило — 62%. В условиях применения таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила  $(38,2 \pm 1,4)$  нкат/г, т. е. 75,2% по отношению к норме, а по отношению к группе «без препарата» — 121,3% ( $p < 0,01$ ).

Через 2 месяца развития диабета, активность НАДН-оксидазы была понижена до  $(57,9 \pm 2,2)$  нкат/г, что составило 68% по сравнению с нормой  $(85,2 \pm 4,2)$  нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила  $(73,4 \pm 3,8)$  нкат/г, 86,2% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препара-



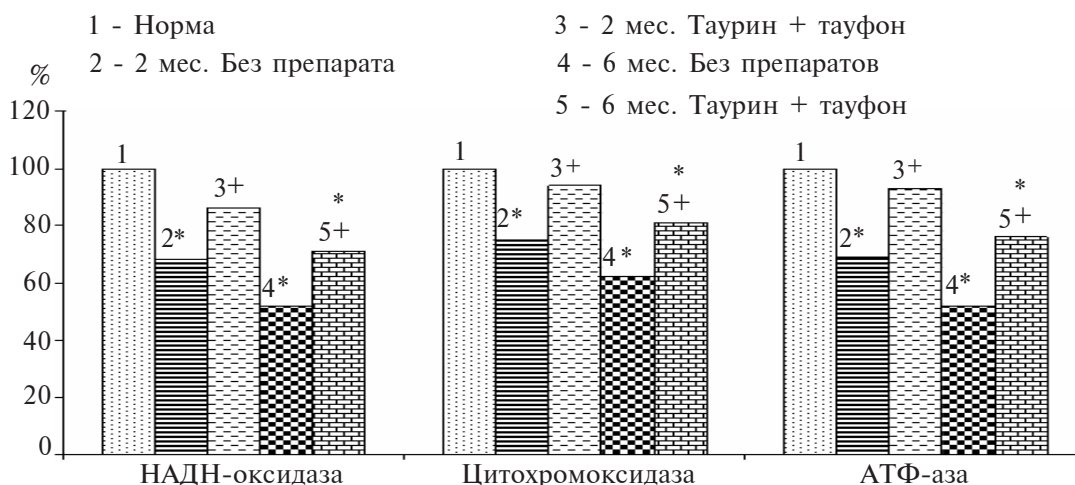
**Рис. 2.** Относительные изменения активности пируватдегидрогеназы (ПДГ), альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (альфа-КГДГ) и глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в сетчатке белых крыс при моделировании стрептозотоцинового диабета и пероральном применении таурина и инстилляци тауфона (в % относительно контрольной группы). \* - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе; + - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к группе «Без препарата».

та» –  $126,8\%$  ( $p < 0,01$ ). Через 6 месяцев эксперимента, активность НАДН-оксидазы была снижена до ( $44,3 \pm 2,3$ ) нкат/г, что составило 52% по сравнению с нормой. В условиях применения таурина и тауфона, активность фермента составила – ( $60,5 \pm 3,4$ ) нкат/г, 71% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» –  $136,6\%$  ( $p < 0,01$ ).

Активность цитохромоксидазы через 2 месяца развития экспериментального диабета понизилась до ( $308,1 \pm 15,2$ ) нкат/г, что составило 75% по сравнению с нормой ( $410,8 \pm 20,4$ ) нкат/г. В группе животных с применением таурина и тауфона, активность фермента составила – ( $386,2 \pm 17,2$ ) нкат/г, 94% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» -  $125,3\%$  ( $p < 0,01$ ). Через 6 месяцев, активность цитохромоксидазы

была снижена до ( $255,6 \pm 12,5$ ) нкат/г, что составило 62,2% по сравнению с нормой. В условиях применения таурина и тауфона, активность цитохромоксидазы составила – ( $332,7 \pm 16,7$ ) нкат/г, 81% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» -  $130,2\%$  ( $p < 0,01$ ). Изучая активность АТФ-азы, можно отметить, что ее активность через 2 месяца развития диабета была снижена до ( $19,6 \pm 1,2$ ) мккат/г, что составило 69% по сравнению с нормой ( $28,4 \pm 1,8$ ) мккат/г. При применении таурина и тауфона, активность фермента составила – ( $26,4 \pm 1,5$ ) мккат/г, 93% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» –  $134,7\%$  ( $p < 0,01$ ).

Через 6 месяцев эксперимента, активность АТФ-азы была снижена до ( $14,7 \pm 0,9$ ) мккат/г, что составило –  $51,8\%$  по отношению к норме. В



**Рис. 3.** Относительные изменения активности НАДН-оксидазы, цитохромоксидазы и АТФ-азы в сетчатке белых крыс при моделировании стрептозотоцинового диабета и пероральном применении таурина и инстилляци тауфона (в % относительно контрольной группы). \* - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе; + - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к группе «Без препарата».

условиях применения таурина и тауфона, активность фермента составила –  $(21,6 \pm 1,3)$  мккат/г, 76,1% по отношению к норме, а по отношению к группе «без препарата» – 146,9% ( $p < 0,001$ ).

Обобщая результаты проведенного исследования, необходимо отметить ряд важных моментов в специфике действия таурина на мембранные структуры сетчатки при экспериментальном сахарном диабете.

Применение таурина в наших условиях в значительной мере повышало стабильность лизосомальных мембран как через 2 мес, так и через 6 мес развития стрептозотоцинового диабета.

Особенно важным элементом в действии таурина представляется его защитное действие на ферментные системы митохондрий при диабете. Степень инактивации окислительно-восстановительных ферментов и энергетического обмена (АТФазы) в сетчатке животных, получавших таурин нарушается в значительно меньшей степени по сравнению с группой диабетических животных не получавших таурин.

Таким образом, проведенные исследования четко доказали положительное мембраностабилизирующее и метаболическое влияние таурина на сетчатку при сахарном диабете.

Таким образом, применение препаратов таурина при стрептозотоциновом диабете существенно повышает лабильность лизосомальных мембран сетчатки. Об этом свидетельствует 15%-е снижение маркерного лизосомального фермента – свободной кислой фосфатазы в цитозоле. Степень нарушения окислительно-восстановительных и транспортных процессов в митохондриях сетчатки при экспериментальном диабете в заметной мере снижена под влиянием таурина.

К.Р. Pavlyuchenko, E.V. Sorokina

### **General and local action of taurine on functional state of the membrane structures of the retina in streptozotocin-induced diabetes**

The effect of taurine in the local and general application on the functional state of the membrane structures in the retina in streptozotocin diabetes was investigated. Studies were carried out on two groups of animals 1 - (main) received preparations containing taurine in the feed and in the form of instillation, and 2 - (control) had the usual diet. The activity of the freeform of lysosomal enzyme - alkaline phosphatase enzyme systems and mitochondria (activity of succinate dehydrogenase, malate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase,  $\beta$ -ketodehydrogenase, NADH oxidase, cytochrome oxidase, ATPases, glutamate) was studied in 2 and 6 months. The application of taurine preparations in streptozotocin diabetes significantly increases the lability of the lysosomal membrane of the retina. 15% in marker reduction of lysosomal enzyme - free acid phosphatase in the cytosol confirms it. The degree of disruption of redox and transport processes in the mitochondria of the retina in experimental diabetes is greatly reduced under the influence of taurine (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 3-8).

**Key words:** experimental diabetes, the membrane structures of the retina, taurine.

К.П. Павлюченко, О.В. Сорокина

### **Загальна і місцева дія таурину на функціональний стан мембранних структур сітківки при стрептозотоциновому діабеті**

Вивчено дію таурину при місцевому та загальному застосуванні на функціональний стан мембранних структур сітчастої оболонки при стрептозотоциновому діабеті. Дослідження проводили на 2 групах тварин-1 - (основна) отримували в кормі і у вигляді інстиляцій препарати які містять таурин і 2 - (контрольна) із звичайним раціоном харчування. Вивчали активність вільної форми лизосомального ферменту - кислої фосфатази і ензиматичних систем митохондрій (активність сукцинатдегідрогенази, малатдегідрогенази, піруват-дегідрогенази,  $\beta$ -кетодегідрогенази, НАДН-оксидази, цитохромоксидази, АТФ-ази, глутамат-дегідрогенази) через 2 і 6 місяців. Застосування препаратів таурину при стрептозотоциновому діабету істотно підвищує лабільність лизосомальних мембран сітківки. Про це свідчить 15%-е зниження маркерного лизосомального ферменту - вільної кислої фосфатази в цитозолі. Ступінь порушення окислювально-відновних і транспортних процесів в митохондриях сітківки при експериментальному діабеті помітно мірою знижено під впливом таурину (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 3-8).

**Ключові слова:** експериментальний діабет, мембранні структури сітчастої оболонки, таурин.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. *Веселовська З.Ф.* Діагностика доклінічної стадії та прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії / З.Ф. Веселовська, Т.В. Кіндій // Офтальмол. журн. — 2001. — №1. — С. 13-16.
2. *Гладуш Т.И.* Исследование нарушений функционального состояния митохондриальных структур сетчатки при экспериментальном диабете и возможности их коррекции / Т.И. Гладуш, Е.И. Байдан // Офтальмол. журн. - 2009. - №2. - С. 92-97.
3. *Гладуш Т.И.* Исследование стабильности лизосомальных мембран сетчатки белых крыс со стрептозотоциновым диабетом в условиях медикаментозного воздействия (ацетилцистеином, флавоноидом и таурином) / Т.И. Гладуш, Е.И. Байдан // Офтальмол. Журн. - 2010. - № 4. - С. 60-64.
4. *Гогіна .Ф.* Діабетичні ангіо-, ретіно-, нейропатії: патогенез, клініка, лікування / І.Ф. Гогіна, Л.В. Андрію, О.Є. Огранович // - Львів: Ліга пресс. — 2000. — 186 с.
5. *Дедов И.И.* Сахарный диабет, ретинопатия, нефропатия. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.М. Миленкая / / - М.: Медицина, 2001. — 175 с.
6. *Евграфов В.Ю.* Диабетическая ретинопатия: патогенез, диагностика, лечение. / Евграфов В.Ю. // автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996. — 47 с.
7. *Крыжановская Т.В.* Патогенетические аспекты реабилитации больных диабетической ретинопатией / Т.В. Крыжановская // Матер. 2-ой Межд. Конф. «Современные аспекты сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения». — К., 2005. — С. 73-74.
8. *Леус Н.Ф.* Метаболические механизмы развития и перспективы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии / Н.Ф. Леус // Офтальмол. журн. — 2003. - № 5. — с. 75-80.
9. *Мальцев Е.В.* Диабетическая ретинопатия, механизмы развития / Е.В. Мальцев, С.С. Родин, С.Н. Черняева / / Офтальмол. журн. — 2003. — № 2. — С. 82-88.
10. *Павлюченко К.П.* Состояние мембранных структур сетчатки при экспериментальном стрептозотоциновом

- диабете /К.П. Павлюченко, Е.В. Сорокина // Ювілейна науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів 20-21 листопада 2013 року : збірник праць.- Київ, 2013 С.238-239.
11. *Arany E.* Taurine supplements in early life altered islet morphology, decreased insulinitis and delayed the onset of diabetes in non-obese diabetic rats/ E. Arany, B. Strutt, P. Romanus // *Diabetologia.*-2004.-Vol.47.-P.1831-1837.
  12. *Balkan J.*, Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbit fed on a high-cholesterol diet / J. Balkan, O. Kanbagli, A. Hatipoglu // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2002. – Vol. 66. - № 8. – P. 1755-1758.
  13. *Bergmeyer H.U.* Methoden der enzymatischen Analyse / H.U. Bergmeyer // – Herausgegeben von H. U. Bergmeyer. – Berlin. – 1986. – S. 2198 – 2203.
  14. *Birdsall T.C.* Therapeutic applications of taurine /T.C. Birdsall // *Altern. Med. Rev.* - 1998. - Vol. 3. - №2. - P. 128-136.
  15. *Di Leo M.A.S.* Long-term taurine supplementation reduces mortality rate in streptozotocin-induced diabetic rats / M.A.S. Di Leo, S.A. Santini, N. Gentiloni Silveri // *Amino Acids.* – 2004. – Vol. 27. – P. 187-191.

Надійшла до редакції: 12.01.2014