

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ТИРОЗИНкінази

В огляді літератури висвітлено сучасні підходи до визначення патогенетичних механізмів виникнення та розвитку хронічного епілептичного синдрому, викликаного методом кіндлінгу. Так, зокрема, визначено ключову роль активності тирозинкінази у формуванні епілептиформних проявів. Відповідне застосування інгібіторів активності тирозинкінази, а також активності сигнальної системи — мішені дії рапаміцину у ссавців (mTOR) є сучасним перспективним напрямом розробки протиепілептичних препаратів. Залишаються мало вивченими питання ефективності штучної стимуляції структур мозку на тлі пригнічення тирозинкіназної активності та сигнальної системи mTOR, які є важливими щодо підвищення ефективності комплексних методів лікування епілепсії.

**Ключові слова:** тирозинкіназа, рапаміцин, сигнальна система mTOR, протиепілептична система мозку.

## PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF EPILEPTIC SYNDROME DEVELOPMENT UNDER CONDITIONS OF TYROSINE-KINASE ACTIVITY MODULATION

New approaches to the investigations of pathogenetic mechanisms of chronic epileptic syndrome, which was induced through kindling method, were in scope of the present review. Thus, the key role is played by tyrosine kinase activity in the process of epileptiform manifestations has been stressed. The corresponded usage of inhibitors of tyrosine-kinase as well as inhibitors of signal system induced with target of rapamicine in mammals (mTOR) represented by itself contemporary and promising approach for the new antiepileptic drugs development. Such investigations are promising with regard to the development of new and more effective complex methods of epilepsy treatment.

**Key words:** tyrosine-kinase, rapamicin, mTOR signal system, antiepileptic brain system.

УДК 616.62-008.61-07-08

Г. О. Сон

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

*Одеський національний медичний університет*

В Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), а згідно з даними ВООЗ, у 2010 р. вже понад 240 млн людей хворіють на цю недугу. При ЦД підвищується ризик розвитку катаракти і глаукоми, проте найбільшу загрозу для зору становить ураження сітківки ока, яке спостерігається у 80 % хворих на діабет людей із тривалістю захворювання понад 10 років. Діабетична ретинопатія (ДР) діагностується у хворих на ЦД у 50–90 % випадків, характеризується тяжким прогресуючим перебігом і може призводити до сліпоти [1; 4; 13]. Приблизно у 5 % випадків ознаки ретинопатії виявляються до моменту встановлення діагнозу ЦД, а через 10 років від початку захворювання патологічні зміни очного дна відзначаються у 40–50 %

пацієнтів. При 20-річній тривалості діабету прояви ДР виявляються вже у 90 % пацієнтів. Показано, що вчасне виявлення погіршення зору за умов діабету і лікування цього ускладнення запобігає сліпоті у 90 % хворих на ДР [2; 8].

**1. Корекція перекисних процесів у компенсації проявів діабетичної ретинопатії**

Серед механізмів патогенезу ДР провідну роль відіграє посилення перекисних процесів у тканині сітківки, які тісно пов'язані з іншими відомими порушеннями, такими як зростання активності альдозоредуктази (із подальшою акумуляцією метаболічних продуктів поліолового шляху — фруктози та сорбітолу), інтенсифікацією неферментативного глікозилювання, активацією протеїнкінази С [1; 11; 13; 14; 37]. Вторинними є порушення стінки капілярів,

пов'язані зі втратою перичитів та розвитком аневризм, а також формуванням крихких нових капілярів [20; 23; 27; 31].

Визнаним ангиогенним фактором за цих умов є ендотеліальний судинний фактор росту (vascular Endothelial Growth Factor — VEGF). Значна кількість експериментальних робіт підтверджують тісний зв'язок VEGF з розвитком неоваскуляризації сітківки [9; 11; 17; 32]. Блокатори VEGF пригнічують прояви ДР [9; 18]. Однак внутрішньочне застосування антагоністів VEGF пов'язане зі значними ризиками виникнення ускладнень, що потребує додаткових застережливих заходів.

Зважаючи на роль перекисних механізмів у формуванні ДР, у припиненні проявів ДР важливу роль відіграє використання антиоксидантних препаратів [1; 7; 9; 10; 12; 13; 26; 32–34]. Антиоксидантна терапія

проявів ДР полягає сьогодні у застосуванні препаратів, які зв'язують вільні радикали, а також засобів, що збільшують антиоксидантний потенціал [32].

Так, зокрема, застосування вітамінів С та Е може запобігати виникненню ДР шляхом зменшення продукції вільних радикалів і зниження процесів пероксидації ліпідів [33; 35]. При цьому вітамін С здатний зменшувати порушення з боку ендотелію судин та знижувати адгезію лейкоцитів у ретинальних судинах щурів з експериментальним діабетом [35].

Вітамін Е спроможний гальмувати активність протеїнази С при діабеті, яка зменшує перфузію крові через тканину сітківки та сприяє формуванню ретинопатії [33]. Останнім часом встановлено, що поширеним серед хворих на ЦД 2 типу є дефіцит вітаміну D і простежується чітка взаємозалежність між виникненням ДР та зниженням вмісту вітаміну D [16]. Крім того, встановлено, що вітамін D має протизапальні властивості, знижує експресію VEGF, а також трансформуючого ростового фактора TGF-бета-1 у тканині сітківки, що запобігає виникненню ДР за рахунок зменшення процесів неоваскуляризації та проліферації [16].

Вживання зеленого чаю, багатого на поліфеноли, розглядається як потужний антиоксидантний, протизапальний та антиканцерогенний засіб [19]. При вживанні зеленого чаю відмічаються зростання вмісту відновленого глутатіону, підвищення активності супероксиддисмутази, каталази, редукування експресії VEGF та TGF-бета, запобігається неовангіогенез, а ретинальні ендотеліальні клітини захищаються від апоптозу [19]. Подібні результати вказують на можливе терапевтичне значення вживання зеленого чаю у хворих на ДР.

Альфа-ліпоєва кислота — це потужний антиоксидант, дія якої реалізується шляхом поси-

лення функції низки ензимів, що є відповідальними за оксидативний метаболізм [26]. Ця кислота зменшує окиснення вітамінів С, Е, модулює інші сигнальні шляхи, які залучені до формування нових судин, зокрема такі, що індуює ядерний фактор, — еритроїд 2L2 (NFE2L2) [32]. Було встановлено, що ліпоєва кислота, яку застосовували у щурів з експериментальним діабетом протягом 30 тиж., запобігає ушкодженню ретинальних судин, включаючи загибель перицитів, та експресії ангіопоетину-2 (Ang-2), VEGF, рецепторів гліколізованих пептидів (AGE), задіяних, у тому числі, в процесах втрати перицитів судинами сітківки, а також у процесах активації NFE2L2 [32].

Застосування бенфотіамінів — ліпофільних аналогів тіаміну монофосфату — також супроводжується протекцією клітин судин від ушкодження, викликаного гіперглікемією. У експериментальних тварин з модельованим діабетом бенфотіаміни викликали пригнічення трьох основних шляхів продукції вільних радикалів: гексозамінового, протеїназного (PKC) та викликаного активацією рецепторів AGE. Під впливом бенфотіамінів зменшувалась активність ядерного фактора каппа-бета (NF-κB), який індуює транскетотлаза [17]. Також є докази, що бенфотіамін викликає протекторний ефект щодо перицитів — запобігає їхньому апоптозу завдяки нормалізації співвідношення активаторів та інгібіторів апоптозу (Bcl-2/Bax відповідно) [18]. Таким чином, застосування бенфотіамінів можна розглядати як альтернативний метод лікування ДР.

Застосування інгібіторів полі-(АТФ-рибоза) полімерази (PARP) є окремим механізмом зменшення продукції медіаторів оксидативного ушкодження тканин, який реалізується на рівні блокування активації ядерного фактора NF-κB [38]. Агоністи PARP збільшують експе-

сію вазоактивних факторів, а також продукцію позаклітинних матриксних протеїнів у тварин з діабетом, а блокада PARP нормалізує вказані порушення [Xu B. et al., 2008]. Застосування інгібітора PARP PJ-34 знижує активацію ядерного фактора NF-κB, а також транскрипцію залежних від NF-κB генів, таких як *ICAM-1* у щурів з діабетом [36].

Першим бар'єром на шляху реалізації прооксидантних механізмів у формуванні ДР є активність супероксиддисмутази (СОД). Підвищення експресії магній-залежної СОД зменшує індуквану гіперглікемією експресію мРНК VEGF в ендотеліальних клітинах, а на моделі стрептозотоцинової ДР спостерігається зниження експресії VEGF та фібронектину [28]. Варто зазначити, що підвищення експресії мітохондріальної СОД у гомозиготних тирангенних мишей запобігає ретинальним процесам пероксидації та мітохондріальній дисфункції [27]. Темпол, який є СОД-міметиком, знижує вміст супероксид-аніона, редукує вміст кінцевих продуктів обміну оксиду азоту та збільшує синтез відновленого глутатіону, що нормалізує оксидативно-нітративний стрес у тканині сітківки. Можна розглядати зменшення активності мідь- та цинк-залежної СОД — її активності, а також експресії — як патогенетичний механізм розвитку ДР [24].

Бета-каротин, таурин, лютеїн, кофєїно-кислий фенольний ефір, канабідоїл, 8-гідроксид-N,N-дипропіл-2-амінотетралін також викликають антиоксидантну дію і можуть розглядатись у контексті комплексних лікувальних заходів при ДР [31]. Троксол (6-гідрокси-2,5,7,8 — тетраметилхроман-2-карбоксилат) та N-ацетил-L-цистеїн запобігають загибелі перицитів, викликаній глікованим альбуміном [28]. Ніканартин — антиоксидант, який має властивості знижувати вміст холестерину

рину, частково гальмує втрату перичитів у щурів з діабетом [23]. Куркумін має значний антиоксидантний потенціал, який реалізується шляхом зниження вмісту гіпоксія-індуцибельного фактора-1, та зменшує ангіогенез, викликаний гіпоксією [20]. Вживання куркуміну гальмує продукцію VEGF у щурів з ДР [23].

Описаний шлях формування ДР і розвитку запалення за участі ядерного фактора Nrf2 [31] дозволив ідентифікувати модулятор цього сигнального шляху — сульфорафан як лікувальний засіб. Встановлено, що під впливом сульфарафану збільшується стійкість ретинального пігментного епітелію до ушкоджувальної дії вільних радикалів [32]. Гемін викликає у щурів із діабетом збільшення вмісту оксигенази-1, СОД-1, а також Vcl-2 (фактор антиапоптозу), тимчасом як експресія та вміст гіпоксія-індуцибельного фактора 1 та VEGF зменшуються. Механізм вказаного лікувального ефекту здійснюється за рахунок транслокації Nrf2 [32]. Мікофенолату мофетил (MMF) сприяє транслокації Nrf2 і також викликає антиоксидантний вплив у щурів з діабетичною нефропатією [25]. Слід зазначити, що Nrf2-залежний механізм коригувальної дії при діабеті визначається при застосуванні цинку, олтипразу та диметилфумарату [29].

Епігенетичні механізми реалізації коригувальної дії щодо проявів ДР проявляються у вигляді впливу на процеси метилування ДНК, модифікацію гістонних білків, а також щодо міРНК [31]. Аналоги нуклеотидів, вочевидь, реалізують позитивний вплив шляхом зменшення метилування ДНК завдяки їхньому інгібуючому впливу на активність ДНК-метилтрансферази. Крім того, інгібітори ДНК-метилтрансфераз, включаючи 5-азациитидин (азациитидин; Відаза), та 5-аза-20-деоксицитидин (дицитабін, дакоген) рекомендовані FDA до застосування в

клінічній практиці у США при мієлоїдних формах злоякісного росту та Т-клітинній лімфомі шкіри [31]. Модифікатори гістонних білків також здійснюють виразний позитивний вплив, зокрема епігалокатехін-3-галат, інгібітор астронгістонацетилтрансферази, блокують активацію залежного від р65-ацетилювання NF-κB [31]. Куркумін, геністеїн, а також резервертрол теж здійснюють вплив шляхом модифікації гістонних білків [20; 23]. Так, резервертрол викликає проєктивну протизапальну дію за рахунок контролю експресії кількох мікро-РНК (міРНК), таких як міРНК-21, міРНК-155, міРНК-663 [38].

Стосовно механізмів реалізації ефектів міРНК встановлено, що анти-РНК олігодеоксирибонуклеотиди, які є значними за розмірами молекулами, викликають десенситизацію щодо впливів низки міРНК [27]. Метформін, який залучається до сигнального шляху SIRT1/LKB1/AMPK, викликає зменшення глюкозотоксичності у щурів з діабетом [36]. В іншому дослідженні встановлено, що збагачений поліфенолами екстракт кави покращує сигнальний шлях, який у сітківці здійснюється за участі SIRT1, і захищає клітини сітківки від ураження при діабеті [23]. Подібний SIRT1-залежний механізм протективної дії описаний і для позитивного впливу фенофібрату при експериментальній ДР [25].

## **2. Роль іонів цинку та германію у відновленні біологічного гомеостазу**

Серед антиоксидантних механізмів розвитку лікувальних ефектів при експериментальних формах ДР потрібно зазначити роль іонів цинку. Цей важливий нутрієнт відіграє значну роль у розвитку оксидативного стресу, апоптозу, а також вікових змін [39]. Застосування солей цинку ефективно щодо запобігання перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) при діабеті у тканині сітківки, зменшує

вміст редукованих форм глутатіону при експериментальному діабеті [39].

Можна вважати, що з позицій визначеної ефективності цинку, його дефіцит є одним із механізмів патогенезу ДР. Разом із тим чітко встановлено наявність реципрокних протилежних взаємовідношень між вмістом цинку та германію в сироватці крові, тканині печінки, м'язів і Т-лімфоцитах мишей [39]. При зростанні концентрації цинку вміст германію знижувався і навпаки. За підвищення концентрації германію та реципрокного зменшення вмісту цинку в сироватці крові кількість CD3 та CD1 зменшувалась, CD8 не змінювалась, а співвідношення CD1 і CD3 знижувалося, що, на думку авторів, свідчить про певний антагоністичний вплив досліджуваних елементів на стан імунної реактивності організму. Автори наголошують на наявності агонізму цинку та германію щодо їхньої антиоксидантної дії, що виявлялось у збільшенні активності СОД та зменшенні вмісту малонового діальдегіду.

Однак до останнього часу не проводилося вивчення залежних від вмісту германію особливостей перебігу експериментальної ДР.

Слід зазначити, що неорганічні сполуки германію вирізняються нефрон- та гепатотоксичними впливами [15]. При цьому, однак, токсична сполука діоксин германію демонструє здатність знижувати рівень глюкози в крові [15]. Зауважмо, що «органічний» германій є нетоксичним і застосування сполуки Ge-132 (біс-карбоксіетил германію сесквіоксид) визнається ефективним при багатьох захворюваннях [21; 30].

При застосуванні органічного германію відзначають достатньо широкий спектр позитивних впливів, серед яких можна відмітити як найбільш важливі такі:

— стимуляція імунної системи;

— зниження артеріального тиску та вмісту холестерину в крові;

— антирадикальний вплив — зниження перекисного окиснення органічних сполук.

Крім того, органічний германій здійснює радіопротекторний вплив, зменшує хронічний больовий синдром і має протизапальну дію, покращує оксигенацію тканин, знижує їхню потребу в кисні. Також описано здатність зв'язувати важкі метали, відновлювати стан судин і мікроциркуляцію, збільшувати гостроту зору, покращувати стан шкіри при локальному застосуванні. Крім того, органічні сполуки германію використовують як протипухлинний засіб, а також з метою запобігання віковим змінам організму. Відповідні дослідження проведено з підтвердженням безпечності й ефективності застосування зазначених сполук.

Механізми впливу органічного германію розглядають переважно на клітинному рівні, пов'язують їх реалізацію з компенсацією недостатньої оксигенації в зоні розвитку запалення як універсального типового патологічного процесу. Іншим доведеним механізмом реалізації впливу органічного германію є посилення продукції інтерферону [30; 39].

У дослідженні Nakamura K. et al. [30] спостерігали модель ЦД 2 типу протягом 72 тиж. з моменту народження щурів. При цьому протягом 24 тиж. щурам застосовували Ge-132 перорально дозою 100,0 мг/кг щодобово, починаючи з 24-го тижня. Визначено, що вміст глюкози як у крові, так і в сечі був вищим у щурів без застосування сполуки германію. Автори встановили, що Ge-132 запобігав накопиченню амілоїду в тканині нирок і мозку.

Під впливом органічного германію встановлено нормалізацію функції Т-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів, активності натуральних кілерів і клітин —

продуцентів антитіл. Слід наголосити, що для органічного германію рекомендована доза прийому залежить від тяжкості захворювання і може коливатися від 100 до 2500 мг на добу. Причому така доза для неорганічного германію є неприпустимою, а потреба в германії у людини оцінюється на рівні менше 0,5 мг на добу [15; 39]. Сполуки германію виводяться з організму через кишечник і сечу протягом 20–30 год [21]. У контексті подібних показників слід нагадати, що сполуки органічного германію самі мають властивості детоксикантів.

Антиоксидантні й імунотропні властивості водорозчинного органічного германію (Ge-132) було підтверджено у дослідженні Nakamura T. et al. [30]. Автори встановили, що утримання мишей лінії ICR протягом чотирьох діб на дієті, в яку додавали 0,05 % розчин Ge-132, викликало зростання вмісту  $\alpha$ -токоферолу в плазмі крові з 6,85 до 9,60 мкг/мл ( $p < 0,05$ ). Крім того, під впливом Ge-132 спостерігались зміни експресії 1220 генів тканини печінки більше ніж в 1,5 рази (як у бік збільшення, так і зменшення), а також підвищення експресії гена білка-транспортера  $\alpha$ -токоферолу (*Tpa*) в 1,62 разу.

Активация імунної системи визначалась найбільш виразними змінами з боку кластеру онкологічних генів (загалом 101 ген) — за показниками функціонального кластерного аналізу змін експресії генів. Встановлено, що Ge-132 виразно впливає на кластери генів, які мають відношення до контролю продукції АТФ (загалом 43 гени), ліпідний метаболізм (загалом 42 гени) й апоптоз (5 генів). Таким чином, пероральне застосування Ge-132 викликає зростання вмісту  $\alpha$ -токоферолу в плазмі крові за рахунок підвищення експресії гена транспортного протеїну (*Tpa*).

Наведені дані свідчать про актуальність застосування органічних сполук германію як

засобу, що зменшує прооксидантні механізми в тканині сітківки при цукровому діабеті.

### 3. Результати власних досліджень впливу органічної сполуки германію МІГУ-4 на діабет-провоковані порушення у щурів

Однією з перспективних біологічно активних сполук германію є ніацин — оксіетилідендифосфонато-германат  $(\text{NiCH})_2 [\text{Ge}(\text{OH})_2 (\text{Oedph})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (МІГУ-4) з молярною масою 593 г/моль [5; 6]. Встановлено, що курсове профілактично-лікувальне введення германієвмісного похідного нікотинової кислоти — МІГУ-4 (4,0–17,0 мг/кг) запобігало зміні активності як СОД, так і каталази при галактозаміновому гепатиті у щурів [5]. Таким чином, МІГУ-4, разом із пригніченням ПОЛ, суттєво запобігало зниженню активності ферментів антиоксидантного захисту клітини. Крім того, застосування МІГУ-4 запобігало зменшенню вмісту токоферолу в мембранах еритроцитів і печінці щурів, суттєво зменшувало відсоток гемолізу еритроцитів та сумарну пероксидазну активність плазми крові [6]. Дослідження патогенетичних механізмів експериментального епілептичного синдрому засвідчило їх залежність від впливу МІГУ-4 та корекції механізмів оксидантного стресу за подібних умов [3].

Тому в окремих дослідженнях, проведених на моделі стрептозотозин-індукованого діабету у щурів, було визначено, що застосування препарату МІГУ-4 запобігає виникненню ПОЛ, стабілізує ліпідний склад мембран мітохондрій печінки й еритроцитів у щурів із стрептозотозин-індукованим діабетом.

Метою окремих досліджень було вивчення впливу МІГУ-4 на характеристики електрореєстрацій (ЕРГ) щурів з модельованим застосуванням стрептозотозину діабетом. МІГУ-4 застосовували внутрішньоочере-

винно дозою ОД 50–25,0 мг/кг, починаючи з 15-ї доби з моменту застосування стрептозотцину і протягом наступних двох місяців щодобово однократно, після чого реєстрували ЕРГ. Проведені дослідження показали, що латентний період  $\beta$ -хвилі у щурів з діабетом збільшувався на 10,4 % при зниженні її амплітуди в 2,24 рази порівняно з інтактними щурами ( $p < 0,05$ ). Латентний період  $\alpha$ -хвилі був на 25,1 % більшим ( $p < 0,05$ ), а швидкість зміни її амплітуди — в 2,47 рази меншою ( $p < 0,05$ ). Латентний період осциляторних потенціалів  $W_2$  та  $W_3$  зростає на 42,5 і 42,8 % ( $p < 0,05$ ), тимчасом як їхня амплітуда зменшувалась в 5,0 та 3,37 рази відповідно порівняно з інтактними щурами ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати показали, що розвиток стрептозотцин-індукованого діабету супроводжується збільшенням тривалості латентного періоду і зниженням амплітуди  $\alpha$ - і  $\beta$ -хвиль, а також осциляторних потенціалів  $W_2$  та  $W_3$ . Курсове застосування самого МІГУ-4 запобігає викликанням стрептозотцином порушенням ЕРГ, а у комбінації з інсуліном спостерігається потенційований коригувальний вплив.

Отримані результати засвідчили перспективний характер застосування органічних германієвмісних сполук, зокрема МІГУ-4, у комплексній корекції порушень стану сітківки ока за клінічних умов.

Слід також зазначити, що важливим напрямом у розробці нових підходів до компенсації проявів ДР є патогенетичні механізми її розвитку, які реалізуються на системному рівні, а саме із залученням структур мозку [9; 22]. Тому актуальним є дослідження поєднаного застосування подразнень утворень мозку та препарату МІГУ-4 щодо проявів експериментальної ДР, що становить завдання подальших досліджень.

**Ключові слова:** стрептозотцин, діабетична ретинопатія, перекисне окиснення ліпідів, електроретинограма, органічні сполуки германію.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Антиоксидантний ефект природних поліфенольних комплексів винограду у сітківці ока щурів із цукровим діабетом, індукованим стрептозотцином* / А. Р. Гнатюш, В. Р. Дрель, А. Я. Яланецький [та ін.] // *Біологічні студії / Studii Biologica*. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 61–72.

2. *Вит В. В. Лечебное действие растительных тканевых перпаратов при экспериментальном сахарном диабете 2 типа* / В. В. Вит, А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский // *Офтальмологический журнал*. – 2008. – № 4. – С. 13–15.

3. *Волошенко Д. Б. Эффекты производных дифосфоната германия с никотиновой кислотой, никотинамидом и магнием на активное избегание у крыс* / Д. Б. Волошенко, О. А. Кашенко // *Интегративна антропология*. – 2005. – № 1/2 (5/6). – С. 51–54.

4. *Волотовская А. В. Физические факторы в лечении сахарного диабета и его осложнений : учеб.-метод. пособие* / А. В. Волотовская, Л. Е. Козловская. – Минск : БелМАПО, 2011. – 25 с.

5. *Годован В. В. Стан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів (Повідомлення 1)* / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // *Одеський медичний журнал*. – 2007. – № 4 (102). – С. 36–41.

6. *Годован В. В. Стан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів (Повідомлення 2)* / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // *Одеський медичний журнал*. – 2007. – № 5 (103). – С. 5–10.

7. *Кресюн Н. В. До механізмів формування ретинопатії при стрептозотциновому діабеті на тлі електричних подразнень структур мозку* / Н. В. Кресюн, Г. О. Сон, Л. С. Годлевський // *Офтальмологічний журнал*. – 2017. – № 4. – С. 51–54.

8. *Егоров Е. А. Офтальмофармакология : рук. для врачей* / Е. А. Егоров, Ю. С. Астахов, Т. В. Ставицкая. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 592 с.

9. *Кресюн Н. В. Патологические механизмы формирования диабетической ретинопатии и обоснование подходов к ее терапии* / Н. В. Кресюн // *Интегративна антропология*. – 2013. – № 1 (21). – С. 43–48.

10. *Кресюн Н. В. Стан мембран мітохондрій печінки щурів при цукровому діабеті та медикаментозній ко-*

*рекції* / Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевський, Г. О. Сон // *Одеський медичний журнал*. – 2017. – № 1 (159). – С. 5–12.

11. *Левицкий А. П. Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики* / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. – Одесса : КП ЩГТ, 2012. – 197 с.

12. *Обмін ліпідів при експериментальному цукровому діабеті та його корекція ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманатом* / Н. В. Кресюн, Г. О. Сон, В. В. Годован, Л. С. Годлевський // *Запорожский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 19, № 4 (103). – С. 497–503.

13. *Сучасна антиоксидантна терапія діабетичної ретинопатії* / Г. Ш. Аржіматова, Л. К. Мошетова, І. А. Строков [та ін.] // *Клінічна офтальмологія*. – 2006. – Т. 7. – С. 2–3.

14. *Цисельский Ю. В. Основные аспекты патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий* / Ю. В. Цисельский // *Эндокринология*. – 2006. – № 1. – С. 12–23.

15. *Acute and subacute inhalation toxicity of germanium dioxide in rats* / J. H. Arts, H. P. Til, C. F. Cuper [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 1994. – Vol. 32, N 11. – P. 1037–1046.

16. *Alcubierre N. Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus* / N. Alcubierre, J. Valls, E. Rubinatetal // *Journal of Diabetes Research*. – 2015. – Vol. 2015, Article ID 374178, 7 pages, 2015.

17. *Anti-inflammatory therapy modulates Nrf2-Keap1 in kidney from rats with diabetes* / A. S. Arellano-Buend'ia, M. Tostado-González, F. E. Garc'ia-Arroyo [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. – Vol. 2016, Article ID 4693801, 11 pages, 2016.

18. *Antioxidant therapy for retinal disease* / A.-S. Kiang, M. M. Humphries, M. Campbell, P. Humphries // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 801. – P. 783–789.

19. *Association of tea consumption and the risk of oral cancer: a meta-analysis* / W. Wang, Y. Yang, W. Zhang, W. Wu // *Oral Oncology*. – 2014. – Vol. 50, N 4. – P. 276–281.

20. *Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1* / M.-K. Bae, S.-H. Kim, J.-W. Jeong [et al.] // *Oncology Reports*. – 2006. – Vol. 15, N 6. – P. 1557–1562.

21. *Dietary germanium biotite supplementation enhances the induction of antibody response to foot-and-mouth disease virus vaccine in pigs* / J. A. Lee, B. G. Jung, M. Jung [et al.] // *J. Vet. Sci.* – 2014. – Vol. 15 (3). – P. 443–447. doi: 10.4142/jvs.2014.15.3.443.

22. *Ding A. D. Protective effect of electrical stimulating cerebellar fastigial nucleus on ischemia and reperfusion-*

injury of rat retina / A. D. Ding, H. Zhang, J. M. Wang // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. – 2004. – Vol. 40, N6. – P. 400–403.

23. *Effect of curcumin on hyperglycemia-induced vascular endothelial growth factor expression in streptozotocin-induced diabetic rat retina* / T. Mrudula, P. Suryanarayana, P. N. B. S. Srinivas, G. B. Reddy // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2007. – Vol. 361, N 2. – P. 528–532.

24. *Exogenous sod mimetic tempol ameliorates the early retinal changes reestablishing the redox status in diabetic hypertensive rats* / M. A. B. Rosales, K. C. Silva, J. B. Lopes de Faria, J. M. Lopes de Faria // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2010. – Vol. 51, N 8. – P. 4327–4336.

25. *Fenofibrate suppresses cellular metabolic memory of high glucose in diabetic retinopathy via a sirtuin 1-dependent signalling pathway* / S. Zhao, J. Li, N. Wang [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2015. – Vol. 12, N 4. – P. 6112–6118.

26. *Gomes M. B. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases* / M. B. Gomes, C. A. Negrato // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 80.

27. *Kowluru R. A. Epigenetic modifications and diabetic retinopathy* / R. A. Kowluru, J. M. Santos, M. Mishra // *Bio Med Research International*. – 2013. – Article ID 635284.

28. *Long-term treatment with fideostat suppresses the development of dia-*

*betic retinopathy in STZ-induced diabetic rats* / N. Kato, S. Yashima, T. Suzuki [et al.] // *Diabetes Complications*. – 2003. – Vol. 17. – P. 374–379.

29. *Maremanda K. P. Role of zinc supplementation in testicular and epididymal damages in diabetic rat: involvement of Nrf2, SOD1, and GPX5* / K. P. Maremanda, S. Khan, G. B. Jena // *Biological Trace Element Research*. – 2016. – Vol. 173, N2. – P. 452–464.

30. *Nakamura T. The oral Intake of organic germanium, Ge-132, elevates ̢-tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice* / T. Nakamura, T. Takeda, Y. Tokuji // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2014. – Vol. 84 (3/4). – P. 183–195. doi: 10.1024/0300-9831/a000205.

31. *Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy* / R. A. Kowluru, A. Kowluru, M. Mishra, B. Kumar // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2015. – Vol. 48. – P. 40–61.

32. *Oxidative stress-related mechanisms and antioxidant therapy in diabetic retinopathy* / C. Li, X. Miao, F. Li [et al.] // *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017, Article ID 9702820, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2017/9702820>

33. *Pazdroand R. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications* / R. Pazdroand, J. R. Burgess // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2010. – Vol. 131, N 4. – P. 276–286.

34. *Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants* / R. A. Kowluru, R. L. Engerman, G. L. Case, T. S. Kern // *Neurochem. Internat.* – 2011. – Vol. 38, Issue 5. – P. 385–390.

35. *Short-term ascorbic acid deficiency induced oxidative stress in the retinas of young Guinea pigs* / Y. Ohta, T. Okubo, T. Niwa [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2004. – Vol. 11 (2). – P. 172–178.

36. *Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the LKB1/AMPK/ROS pathway and therapeutic effects of metformin* / Z. Zheng, H. Chen, J. Li [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, N 1. – P. 217–228.

37. *Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals* // R. Robinson, V. A. Barathi, S. S. Chaurasia [et al.] // *Dis Model Mech.* – 2012. – Vol. 5 (4). – P. 444–456.

38. *Wong V. H. Glial and neuronal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats* / V. H. Wong, A. J. Vingrys, B. V. Bui // *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* – 2011, Jun. – Vol. 4 (1/2). – P. 42–50. doi: 10.1007/s12177-011-9069-3. Epub 2011 Dec 31.

39. *Xin H. Experimental studies on effects of zinc and germanium on immune function and anti-oxidation in mice* / H. Xin, T. Han, S. Gong // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 1996. – Vol. 30, N4. – P. 221–224.

Надійшла до редакції 13.10.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Л. С. Годлевський,  
дата рецензії 20.10.2017

УДК 616.62-008.61-07-08

Г. О. Сон

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Розглянуто сучасні дані щодо патогенетичних механізмів розвитку діабетичної ретинопатії. Наведено результати застосування препаратів, які здійснюють лікувальний вплив шляхом зниження процесів пероксидації ліпідів. Проведено критичний аналіз даних про результати застосування органічних сполук германію у відновленні біологічного гомеостазу. Результати власних досліджень засвідчили виразну терапевтичну ефективність застосування похідного нікотинової кислоти ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманату (NicH)<sub>2</sub> [Ge(OH)<sub>2</sub> (Oedph)] · H<sub>2</sub>O (MIGU-4) щодо проявів порушень електроретинограми у щурів із модельованим введенням стрептозотоцину цукровим діабетом. Отримані результати свідчать про перспективність застосування MIGU-4 в комплексному лікуванні проявів діабетичної ретинопатії.

**Ключові слова:** стрептозотоксин, діабетична ретинопатія, пероксидне окиснення ліпідів, електроретинограма, органічні сполуки германію.

UDC 616.62-008.61-07-08

G. O. Son

## CONTEMPORARY METHODS OF DIABETIC RETINOPATHY TREATMENT

Contemporary data on pathogenic mechanisms of diabetic retinopathy development are delivered and analyzed. Results on treatment with those compounds which demonstrate antioxidant activity are presented. Also critical data on effects of organic germanium compounds upon biological homeostasis are discussed. Author's own results are in favor for the pronounced therapeutic effectiveness of the derivative of nicotinic acid-niacin-oxyethyliden-diphosphonate-germinate [(NicH)<sub>2</sub> [Ge(OH)<sub>2</sub> (Oedph)] · H<sub>2</sub>O (MIGU-4) with regard to streptozotocin diabetes — induced electroretinogram deteriorations. Hence, gained data are perspective for MIGU-4 usage in the complex treatment of diabetic retinopathy.

**Key words:** streptozotocin, diabetic retinopathy, lipid peroxidation, electroretinogram, germanium organic compounds.