**Жданкина, Анна Александровна. Морфологические закономерности изменений сетчатки при ретинопатиях различного генеза и их коррекция антиоксидантами (экспериментальное исследование) : диссертация ... доктора медицинских наук : 03.03.04 / Жданкина Анна Александровна; [Место защиты: ГОУВПО "Сибирский государственный медицинский университет"].- Томск, 2013.- 311 с.: ил.**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно- исследовательский институт фармакологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

На правах рукописи

05201450160

Жданкина Анна Александровна **Морфологические закономерности изменений сетчатки при ретинопатиях различного генеза и их коррекция антиоксидантами (экспериментальное исследование)**

03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор С.В. Логвинов

Доктор биологических наук, профессор М.Б. Плотников

Томск - 2013

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

[ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13](#bookmark1)

1. [ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ 13](#bookmark2)
2. [ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ВИДИМОГО СВЕТА НА СЕТЧАТКУ ГЛАЗ. ПАТОГЕНЕЗ И СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ 27](#bookmark3)
3. ВОЗРАСТНАЯ ХОРИОРЕТИНАЛЬНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОМОРФОГЕНЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ 35
4. [ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ В КОНТЕКСТЕ ПОИСКА АДЕКВАТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ 54](#bookmark5)
5. АНТИОКСИДАНТЫ. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ОБЛАСТИ

ПРИМЕНЕНИЯ ЭКРАНИРОВАННЫХ ФЕНОЛОВ 60

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 69

1. МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТ А ЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ 69
2. [МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 73](#bookmark8)
3. [Световая микроскопия 73](#bookmark9)
4. [Иммуногистохимический анализ 73](#bookmark10)
5. [Электронно-микроскопическое исследование 75](#bookmark11)
6. [Хемилюминесцентный метод исследования свободнорадикального окисления 77](#bookmark12)
7. [Методы оценки гемореологических показателей 78](#bookmark13)
8. Статистическая обработка результатов 79

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 80

1. ИЗМЕНЕНИЯ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ОСВЕЩЕНИЮ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ 6000 Ж, НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ТИОФАНОМ И ДИБОРНОЛОМ 80
2. [ИЗМЕНЕНИЯ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ТИОФАНОМ И](#bookmark21)

ДИБОРНОЛОМ 118

1. ИЗМЕНЕНИЯ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КРЫС ЛИНИИ OXYS С ВОЗРАСТНОЙ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ТИОФАНОМ И ДИБОРНОЛОМ 148
2. ИЗМЕНЕНИЯ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ТОТАЛЬНОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИЕЙ НА ФОНЕ

КОРРЕКЦИИ ДИБОРНОЛОМ 194

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 215

[ВЫВОДЫ 252](#bookmark22)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 255

з

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АФК - активные формы кислорода ВМД - возрастная макулярная дегенерация ВЯС - внутренний ядерный слой ДР - диабетическая ретинопатия ГРБ - гематоретинальный барьер

ИЦХРД - инволюционная центральная хориоретинальная дегенерация

НСК - нейросенсорная клетка

НЯС - наружный ядерный слой

ПОЛ - перекисное окисление липидов

РПЭ - ретинальный пигментный эпителий

СД - сахарный диабет

СРО - свободнорадикальное окисление

ЭПС - эндоплазматическая сеть

**ВВЕДЕНИЕ**

По данным ВОЗ в мире насчитывается 285 миллионов людей с различными нарушениями зрительных функций, из которых 39 миллионов слепых [Pascolini D., Mariotti S.P., 2012]. Серьезную угрозу для зрения несут диабетическая ретинопатия (ДР), возрастная хориоретинальная дегенерация, острая ишемическая ретинопатия, ретинопатии, вызванные разнообразными физическими факторами [Либман Е.С., Шахова Е.В., 2003]. В настоящее время учеными во всем мире прилагаются усилия, чтобы выявить патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования слепоты, вызванной, в том числе, и дегенерацией сетчатой оболочки глаз [Rozanowska М. et al., 2012; Girmens J.F. et al., 2013; YuzawaM. et al., 2013; Xiao J. et al., 2012]. Понимание этих механизмов откроет новые возможности терапии, повысив ее эффективность и снизив побочные эффекты.

Диабетическая ретинопатия - наиболее тяжёлое осложнение сахарного диабета, которое развивается уже на начальных его стадиях при поражении сосудов сетчатой оболочки глазного яблока [Cheung К.Н. et al., 2005; Myint Е. et al., 2006; El-Remessy A.B. et al., 2006]. По некоторым оценкам, почти 51 млн. больных сахарным диабетом угрожает слепота [Kowluru R.A., 2013].

Длительное или интенсивное световое воздействие на зрительный анализатор приводит к увеличению спектральной энергии после фотохимических реакций в сетчатке, активации свободнорадикального окисления, что вызывает острые и хронические, зачастую необратимые, повреждения ее структур [Логвинов С.В. и соавт., 2003; ВаракутаЕ.Ю. и соавт., 2003; Reme С. et al., 1996; Macarez R. et al., 2007; Hunter J.J. et al., 2012; Rozanowska M. et al., 2012].

Инволюционная центральная хориоретинальная дистрофия (ИЦХРД) - одна из важнейших причин снижения зрения в зрелом и старческом возрасте [Азнабаев Р.А. и соавт., 2007; Oshinskie L.J., 1996; Ding X. et al., 2009; Girmens J.F. et al., 2013; YuzawaM. et al., 2013]. Заболевание характеризуется

**5**

преимущественно поражением хориокапиллярного слоя сосудистой оболочки глаза, мембраны Бруха и пигментного эпителия сетчатки, что ведет к снижению и потере зрительных функций [Кацнельсон Л.А. и соавт., 1990; Будзинская М.В., Гурова И.В., 2006; Панова И.Е. и соавт., 2007].

В последние десятилетия острые сосудистые заболевания головного мозга занимают одно из лидирующих мест [Суслина З.А., Пирадова М.А.,

1. . В ряде случаев, когда нарушения кровообращения затрагивают систему внутренней сонной и глазничной артерий, возникает угрожающее зрению состояние: глазной ишемический синдром или острая ишемическая ретинопатия [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Древаль А.А. и соавт., 2004; Xiao J. et al., 2012]. На различных моделях ишемии головного мозга (ИГМ) показано, что в сетчатках экспериментальных животных происходит разрушение фотосенсорного слоя, дегенерация мюллеровских глиоцитов с накоплением в них глиального фибриллярного белка, гибель амакринных, горизонтальных и ганглионарных нейронов как путем апоптоза, так и некроза, явления стаза форменных элементов крови и дилатации сосудов хориоидеи [Kaja S. et al., 2003; Xiao J. et al., 2012].

Общим звеном патогенеза перечисленных выше заболеваний является окислительный стресс — нарушение баланса в системах генерации и детоксикации активных форм кислорода (АФК). Впервые идею о связи развития некоторых заболеваний с повреждающим действием неконтролируемых свободнорадикальных реакций в 1954 году высказал Д. Харман [Harman D., 1956]. Спустя 40 лет эта теория стала ведущей, объясняя причины возникновения и развития более 60 видов различных патологий, так называемых свободнорадикальных заболеваний [Harman D., 2000; Cai X., 2012; Nowak J.Z., 2013]. К ним, среди прочих, относятся: возрастная хориоретинальная дегенерация, сахарный диабет и его осложнения, ИГМ, заболевания, вызванные разнообразными физическими факторами.

Значительный интерес в качестве перспективных протекторов повреждения клеток при патологиях, сопровождающихся увеличением образования АФК, представляют препараты антиоксидантной группы. Они способствуют замедлению прогрессирования заболеваний, улучшению электрофизиологических показателей сетчатки [Бобырева Л.Д., 1998;

Хазанов В.А. и соавт., 1999; Балаболкин М.И., 2003; Nowak J.Z., 2012]. Среди ингибиторов свободно-радикального окисления органических и биоорганических субстратов антиоксиданты фенольного типа занимают ведущие позиции [Озерова И.Б., 2000; Зенков Н.К. и соавт., 2003;

Меныцикова Е.Б. и соавт., 2006; Бизунок Н.А. и соавт., 2011].

Селективное ортоалкилирование различных фенолов камфеном привело к получению новых высокоэффективных антиоксидантов [Чукичева И.Ю. и соавт., 2003; 2010]. Одним из них является производное орто-изоборнилфенола диборнол (4-метил-2,6-диизоборнилфенол), обладающий антиоксидантными свойствами, гемореологической, антитромбоцитарной и антитромбогенной активностью [Плотников М.Б. и соавт., 2007, 2009]. В настоящее время активно ведется изучение диборнола при различных патологиях, сопровождающихся повышенным содержанием активных форм кислорода.

В Новосибирском институте органической химии СО РАН на основе омега-(4-гидроксиарил)-галогеналканов был получен тиофан (бис-[3,5-ди- трет-бутил-4-гидроксифенил-пропил]сульфид). Антиоксидантная активность тиофана включает обрыв цепи и нейтрализацию гидроперекисей [Бахтина И.А. и соавт., 2000; Просенко А.Е. и соавт., 2004]. Эффективность тиофана доказана при тканевых гипоксиях, заболеваниях печени, воспалительных процессах [Душкин М.И. и соавт., 2003; Агеев А.С. и соавт., 2005; Зайдман А.М. и соавт., 2005; Сахаров А.В. и соавт., 2005].

Уточнение и открытие новых фундаментальных знаний о структурных

особенностях формирования ретинопатий различного генеза позволит

**7**

апробировать новые фармакотерапевтические подходы к лечению нейродегенеративных заболеваний сетчатки, в частности, оценить эффективность диборнола и тиофана в качестве ретинопротекторов. Влияния данных препаратов на морфологические проявления повреждения и компенсаторно-приспособительные изменения сетчатки при ретинопатиях не изучены.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить морфологические закономерности повреждения и особенности адаптации сетчатки глаза при ретинопатиях различного генеза и их коррекции антиоксидантами группы пространственно затрудненных фенолов в эксперименте.

**ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:**

1. Выявить структурные изменения различных клеточно-тканевых элементов сетчатки при фотодегенерации, стрептозотоциновом диабете, возрастной хориоретинальной дегенерации крыс линии OXYS, острой тотальной транзиторной ишемии головного мозга.
2. Оценить гемореологические показатели у животных при экспериментальных ретинопатиях различного генеза.
3. Определить интенсивность свободнорадикального окисления в гомогенате сетчатки глаз крыс при экспериментальных ретинопатиях различного генеза.
4. Разработать общую схему патоморфогенеза хориоретинального комплекса глаз крыс при ретинопатиях различного генеза.
5. Оценить возможное модифицирующее влияние диборнола и тиофана на сетчатку при экспериментальных ретинопатиях различного генеза, сравнить ретинопротекторные эффекты изучаемых препаратах.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА. В** работе впервые дополнены, уточнены и получены новые фундаментальные знания о морфологических и ультраструктурных изменениях хориоретинального комплекса крыс с фотодегенерацией сетчатки, инволюционной хориоретинальной

дегенерацией, острой ишемической ретинопатией, ДР, базирующиеся на изменениях некоторых гемореологических и биофизических параметров, в результате чего составлена общая схема патоморфогенеза

хориоретинального комплекса крыс при ретинопатиях различного генеза на фоне коррекции антиоксидантами группы пространственно затрудненных фенолов диборнола и тиофана с учетом литературных данных. Доказано, что изменения сетчатки при ДР, инволюционной хориоретинальной дегенерации крыс OXYS, фотодегенерации сетчатки и острой ишемической ретинопатии имеют общие закономерности.

Выявлены адаптивные изменения, реализуемые в сетчатке в ответ на экспериментальные воздействия: во всех экспериментальных группах в сохранившихся пигментоцитах активируются процессы фагоцитоза, разрастание склеральных отростков радиальных глиоцитов в наружном ядерном слое способствует заполнению пространства между нейронами первого порядка, восстанавливая глионейрональные взаимодействия. Компенсаторно-приспособительные процессы синаптического звена сетчатки всех групп характеризуются сохранностью синапсов с длиной активной зоны контакта (АЗК) от 200 до 500 мкм. У крыс со стрептозотоциновым диабетом и острой ишемической ретинопатией зафиксировано появление гипертрофированных контактов с усложнением геометрии синапса и несколькими активными зонами контакта.

Установленные взаимосвязи формирования нарушений сетчатки при нескольких редокс-зависимых ретинопатиях позволили на доклиническом уровне апробировать и обосновать новые фармакотерапевтические способы коррекции. Выявлена ретинопротекторная активность антиоксидантов группы пространственно затрудненных фенолов - диборнола и тиофана. Оба исследуемых препарата способствуют защите мембранных органелл от развития неконтролируемых свободно-радикальных реакций, тем самым ограничивая дегенерацию пигментного эпителия, снижая процент

дегенеративно измененных нейронов, повышая способность к адаптации синаптических контактов. Диборнол по эффективности ретинопротекторного действия превосходит тиофан. В группе животных после тотального светового воздействия интенсивностью 6000 лк диборнол предотвращает образование очагов поражения сетчатки. Во всех группах под влиянием диборнола, в отличие от тиофана, отмечается ограничение процесса тромбообразования в сосудах хориоретинального комплекса, повышение адаптации нейронов и радиальной глии к повреждающим факторам. Механизм ретинопротекторного действия диборнола включает антиоксидантную, гемореологическую, антиагрегантную,

антигипоксическую активность.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ.** Полученные фундаментальные знания о ретинопротекторных свойствах антиоксидантов группы экранированных фенолов позволят на их основе разработать новый эффективный метод профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний сетчатки, что может найти широкое применение в эндокринологии, клинической фармакологии, ангиологии, неврологии, геронтологии.

По результатам диссертационной работы получен патент № 2406487 “Средство, обладающее ретинопротекторной активностью”.

**ВНЕДРЕНИЕ.** Результаты исследования используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами лечебного и педиатрического факультетов на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии в разделе «Органы чувств. Сетчатая оболочка глаза», а также на кафедре морфологии и общей патологии в разделе «Органы чувств» Сибирского государственного медицинского университета.

ю

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.**

1. В сетчатках крыс после высокоинтенсивного светового воздействия, ишемии/реперфузии головного мозга, на фоне стрептозотоцинового диабета и возрастной хориоретинальной дегенерации развиваются процессы деструкции нейронов, пигментоцитов и радиальных глиоцитов, реализуемые путем некроза и апоптоза. Морфологические изменения сетчатки закономерно сопровождаются уменьшением общей численной плотности межнейронных контактов и их реорганизацией. Вовлеченность той или иной структуры хориоретинального комплекса в процесс деструкции и развитие адаптации зависит от вида повреждающего фактора.
2. В формирование диабетической ретинопатии, острой ишемической ретинопатии и возрастной хориоретинальной дегенерации существенный вклад вносят синдром повышенной вязкости крови, тромбообразование в интраретинальных и хориоидальных сосудах. Развитие ретинопатии под влиянием высокоинтенсивного светового воздействия происходит, прежде всего, на фоне активации свободно-радикального окисления, что обуславливает значительное повреждение мембранных структур сетчатки.
3. Использование диборнола и тиофана снижает морфологические проявления повреждения и активирует компенсаторно-восстановительные процессы в структурах хориоретинального комплекса глаз животных с ретинопатиями различного генеза, что проявляется меньшей поражаемостью пигментоцитов, нейронов, частичным восстановлением межнейронных связей.
4. Ретинопротекторная активность диборнола превосходит таковую тиофана, что связано с его выраженными гемореологическими и антигипоксическими свойствами.

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ. Материалы диссертации доложены и обсуждены на всероссийской конференции с международным участием (2007, Москва), IX конгрессе международной ассоциации морфологов (2008, Бухара, Республика Узбекистан), X конгрессе международной ассоциации морфологов (Самара, 2009), международном конгрессе по геронтологии и гериатрии (World Congress of Gerontology and Geriatrics, 2009, Paris, Франция), Российском общенациональном офтальмологическом форуме (2009, Москва), четвертой всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Фундаментальные аспекты компенсаторно­приспособительных процессов" (2009, Новосибирск), X конгрессе международной ассоциации морфологов (Ярославль, 2010). Работа поддержана грантом РФФИ №11-04-98034 “Исследование патоморфогенетических основ развития диабетической ретинопатии и инволюционной хориоретинальной дегенерации как платформы для поиска и внедрения новых средств профилактики и лечения”.

ПУБЛИКАЦИИ. По материалам работы опубликованы 35 печатных работ, из них 28 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация изложена на 316 страницах машинописного текста и состоит из четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов) и выводов. Работа иллюстрирована 123 рисунками и содержит 57 таблиц. Библиографический список включает 505 источников, из них 133 на русском и 371 на иностранных языках.

выводы

1. В сетчатках крыс после высокоинтенсивного светового воздействия, ишемии/реперфузии головного мозга, на фоне стрептозотоцинового диабета и возрастной хориоретинальной дегенерации развиваются масштабные процессы деструкции нейронов, пигментоцитов и радиальных глиоцитов, реализуемые путем некроза и апоптоза. Деструктивные изменения закономерно сопровождаются реорганизацией сетчатки в виде снижения численной плотности и уменьшения рядов ядер нейросенсорных клеток, разрастания склеральных отростков радиальных глиоцитов в наружном ядерном слое, сокращения общей численной плотности межнейронных синапсов.
2. У крыс линии OXYS в возрасте 6 месяцев деструктивные изменения структур хориоретинального комплекса развиваются на фоне выраженного тромбообразования в интраретинальных и хориоидальных сосудах. Митохондрии нейронов сетчатки крыс OXYS являются наиболее поражаемыми органеллами, характеризуются разнообразием ультраструктурных нарушений, значительным сокращением удельной площади в цитоплазме.
3. Ишемия головного мозга белых крыс вследствие термокоагуляции обеих вертебральных артерий, 30-минутного пережатия общих сонных артерий с последующей реперфузией вызывает переход части открытых сосудов хориоидеи в закрытые нефункционирующие, тромбообразование, дегенерацию эндотелия, отек нейронов и изменения их по темному типу, сопровождающиеся снижением удельной площади митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи в цитоплазме. Деструкция значительной части межнейронных контактов в сетчатке глаз крыс с острой ишемической ретинопатией частично компенсируется появлением гипертрофированных синапсов.
4. Стрептозотоциновый диабет длительностью 2 месяца способствует развитию ретинопатии с преимущественным поражением сосудов хориоретинального комплекса, пигментоцитов, дегенерацией части

нейросенсорных клеток, ганглионарных нейронов, синаптических контактов, а также реактивными изменениями большинства ассоциативных нейронов. Высокий процент р-53- и каспаза-9-иммунопозитивных ганглионарных нейронов свидетельствует в пользу апоптотической формы гибели наряду с некрозом. Проявлением адаптации сетчатки является появление гипертрофированных синапсов с усложнением их геометрии и наличием нескольких активных зон контакта.

1. Характерной особенностью развития изменений структурных компонентов хориоретинального комплекса у крыс, подвергшихся тотальному 6-ти часовому воздействию белым светом интенсивностью 6000 лк, является поражение клеточных и внутриклеточных мембран на фоне высоких значений индуцированной люминолом хемилюминесценции гомогената сетчатки. Это способствует выраженной деструкции нейронов, синаптических контактов, пигментоцитов, радиальных глиоцитов, гематоретинального барьера с развитием процессов неоангиогенеза.
2. Гемореологические расстройства у крыс с возрастной хориоретинальной дегенерацией, диабетической ретинопатией и острой ишемической ретинопатией зафиксированы на системном уровне в виде развития синдрома повышенной вязкости крови, повышения полупериода агрегации и снижения индекса деформируемости эритроцитов, что способствует снижению доставки кислорода тканям.
3. Методом хемилюминесценции в гомогенатах сетчаток животных с ретинопатиями различного генеза выявлено повышение радикалообразования. Максимальный уровень активных форм кислорода зафиксирован у крыс со стрептозотоциновым диабетом и после тотального высокоинтенсивного светового воздействия, что коррелирует с высокой поражаемостью структурных компонентов сетчатки.
4. Антиоксиданты группы экранированных фенолов диборнол и тиофан обладают ретинопротекторными свойствами. Их использование снижает степень повреждения и приводит к активации компенсаторно­восстановительных процессов хориоретинального комплекса. Это проявляется в повышении адаптации пигментоцитов, сохранности процесса утилизации отработанных и поврежденных мембранных дисков наружных сегментов, уменьшении количества деструктивно измененных нейронов и синапсов, восстановлении межнейронных связей.
5. Диборнол по эффективности превосходит тиофан. Механизм действия диборнола, помимо антиоксидантной активности, основан на улучшении микроциркуляции, увеличении доступности кислорода для тканей, что ограничивает развитие порочного круга структурно­функциональных нарушений сетчатки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов,- М.: Медицина, 1990. - 381 с.;
2. Влияние антиоксиданта тиофана на течение воспалений и посттравматическую регенерацию костей при дефектах нижней челюсти / А.С. Агеев, А.В. Сахаров, А.Е. Просенко, Т.А. Агеева // Всероссийская научно-практическая конференция патологоанатомов «Актуальные вопросы патологической анатомии»: сб. научных трудов - Орел, 2005. - С. 13-15;
3. Азнабаев, Р. А. Этиопатогенез сенильной макулярной дегенерации / Р.А. Азнабаев, М.М. Бикбов, А.Ш. Мухамедьянова // Вестник офтальмологии. - 2007. - № 2. - С. 43-45;
4. Александрова, В.К. Особенности диабетической ретинопатии в детском возрасте / В.К. Александрова, Т.М. Миленькая // Сахарный диабет. - 2005.-№ 1,-С. 28-34.
5. Антитела к коллагену II и IV типов, фактор некроза опухоли и циркулирующие иммунные комплексы в слезе и сыворотке крови у больных с различными стадиями диабетической ангиоретинопатии / J1.M. Балашова, И.С. Зайцева, Л.Е. Теплинская и др. // Вестник офтальмологии. - 2000. - Т. 116, № 3. - С. 31-35;
6. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Связанные с возрастом заболевания глаз. SkQ возвращает зрение слепым животным / Л.Т. Архипова, М.М. Архипова, Л.Е. Бакеева и др. // Биохимия. - 2008. - Т. 73, № 12. - С. 1641-1654;
7. Астахов, Ю.С. Возрастная макулярная дегенерация / Ю.С. Астахов, А.Б. Лисочкина, Ф.Е. Шадричев // Клинические рекомендации. Офтальмология / под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2006. - С. 164-188;
8. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений. / Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. - М.: 2005. - 511 с.;
9. Применение антиоксидантов флавоноидного ряда в лечении диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа / М.И. Балаболкин, JI.B. Недосугова, И.А. Рудько и др. // Проблемы эндокринологии. - 2003. - №3.-С. 3-6;
10. Балаболкин, М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. - М.:

Медицина, 2000. - 470 с.;

1. Балаболкин, М.И., Клебанова Е.М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе СД типа 2 / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова //

Терапевтический архив. - 2003. - №1.- С. 72-77;

1. Балаболкин, М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. - 2000. - Т.46., № 6. - С. 29-34;
2. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг и др. - Томск, 1980. - 314 с.
3. Исследование оптического поглощения сенсибилизаторов в

биологических тканях / А.Ю. Барышников, В.Б. Лощенов, З.С. Смирнова и др. // Российский биотерапевтический журнал. - 2004. - № 3. - С. 37-42;

1. Влияние антиоксиданта «тиофан» на параметры окислительного стресса при ишемической болезни сердца / И.А. Бахтина, Е.В. Антипьева, А.Е. Просенко и др. // Бюл. СО РАМН. - 2000. - № 3-4. - С. 24-29;
2. Флюоресцентно-ангиографические критерии фотодинамического повреждения сосудистой системы заднего отрезка глаза в эксперименте / Ю.А. Белый, А.В. Терещенко, П.Л. Володин и др. // Рефракционная хирургия и офтальмология. - 2006. - № 1. - С. 38-40;
3. Антиоксидантный потенциал серосодержащих производных фенола на модели фагоцитарной генерации активных форм кислорода / Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик, Г.И. Полозов и др. // Вести НАН Беларуси (серия медицинских наук). - 2011. - № 3. - С. 83-88;