

Висновки

1. Запропонований метод підготовки й обробки озonom поверхні зубів під вініри ефективно знижує їх післяопераційну чутливість, що дозволяє забезпечити якісний функціональний і естетичний результат лікування.

2. Після встановлення вінірів за запропованою методикою 66,7 % пацієнтів відзначали високий ступінь задоволеності лікуванням.

3. Інструментальні дослідження електричного імпедансу структури емаль-дентин показали, що після обробки операційного поля зубів озonom його значення зросло лише на 10 %, тимчасом як при традиційній обробці — на 30 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Burke F. J.* Survival rates for porcelain laminate veneers with special reference to the effect of preparation in dentin: a literature review / *F. J. Burke // J Esthet Restor Dent.* – 2012, Aug. – Vol. 24 (4). – P. 257–265.
2. *Галип Гюрель.* Керамические виниры. Искусство и наука / Гюрель Галип. – М.: Азбука, 2007. – 519 с.
3. *Edelhoff D.* Tooth structure removal associated with various preparation designs for anterior teeth / *D. Edelhoff, J. A. Sorensen // J Prosthet Dent.* – 2002, May. – Vol. 87 (5). – P. 503–509.
4. *Большаков Г. В.* Клинико-физиологические основы профилактики осложнений при одонтопрепарировании: метод. рекомендации МЗ РСФСР, разработанные ММСИ им. Н. А. Семашко / сост. Большаков Г. В. [и др.]. – М., 1989. – 18 с.
5. *Карлов В. А.* Неврология лица. – М.: Медицина, 1991. – 284 с.
6. *Куропатова Л. А.* Ортопедическое лечение винирами с применением новых технологий обезболивания: дис. ... кандидата мед. наук: 14.00.21 / Лидия Анатольевна Куропатова. – М., 2009. – 124 с.
7. *Ишханова А. В.* Прогнозирование и коррекция цвета потемневших депульпированных зубов: дис. ... кандидата мед. наук: 14.00.21 / Анжела Вячеславовна Ишханова. – М., 2006. – 138 с.
8. *Lawn B. R.* Use of contact testing in the characterization and design of all-ceramic crown like layer structures: a review / *B. R. Lawn, Y. Deng, V. P. Thompson // J Prosthet Dent.* – 2001, Nov. – Vol. 86 (5). – P. 495–510.
9. *Дычко Е. Н.* Математическая модель развития деминерализации твердых тканей зубов у детей / *Е. Н. Дычко, И. В. Ковач // Вісник стоматології.* – 2005. – № 1. – С. 68–71.
10. *Пронченкова Г. Ф.* Некоторые аспекты боли: уч. пособие для студентов медицинских и биологических специальностей / *Г. Ф. Пронченкова, А. В. Иванов.* – Саратов: СГМУ, 2005. – 39 с.
11. *Ozone application in dentistry / V. Loncar, M. Mravak Stipetic, D. Matosevic, Z. Tarle // Arch Med Res.* – 2009. – Vol. 40 (2). – P. 136–137.

УДК 617.736-007.23:615-085.849.19-097-092.18

Н. В. Кресюн, канд. мед. наук, доц.

ПАТОФИЗИОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА ОБГРУНТУВАННЯ НОВИХ ПІДХОДІВ ДО ЇЇ ЛІКУВАННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.736-007.23:615-085.849.19-097-092.18

Н. В. Кресюн

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе приведен анализ современных данных патогенетических механизмов формирования диабетической ретинопатии, роли эндотелиального сосудистого фактора роста (vascular Endothelial Growth Factor — VEGF), а также фактора пигментного эпителия (Pigment Epithelium-Derived Factor — PEDF) в механизмах возникновения пролиферативных процессов в сетчатке. Показано, что регуляция продукции и функциональных эффектов VEGF и PEDF может быть достигнута путем искусственного раздражения структур мозга (мозжечка) преформированными факторами физической природы. Приведены результаты собственных исследований эффектов электрических раздражений старой коры мозжечка как метода повышения устойчивости нервной ткани к гипоксии.

Ключевые слова: патогенез диабетической ретинопатии, гипоксия, эндотелиальный сосудистый фактор роста, фактор пигментного эпителия, стимуляция мозжечка.

UDC 617.736-007.23:615-085.849.19-097-092.18

N. V. Kresyun

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DIABETIC RETINOPATHY FORMATION AND NEW APPROACHES TO ITS TREATMENT

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The analysis of contemporary data on pathogenesis of diabetic retinopathy and role played by vascular endothelial growth factor (VEGF), and pigment epithelium-derived factor (PEDF) in mechanisms of proliferation processes in retina was made. It was stressed that regulation of production and functional activity of VEGF and PEDF might be achieved via artificial irritation of brain structures (cerebellum) using different factors of physical nature. Own data on the heightening of the resistance of neural tissue to hypoxia after electrical irritation of paleocerebellar cortex are delivered.

Key words: pathogenesis of diabetic retinopathy, hypoxia, vascular endothelial growth factor, pigment epithelium-derived factor, cerebellar stimulation.

За даними ВООЗ, у 2010 р. вже понад 240 млн людей хворіють на цукровий діабет (ЦД) [6]. В Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на діабет [4; 7]. Цукровий діабет підвищує ризик розвитку катаракти та глаукоми, проте найбільшу загрозу для зору становить ураження сітківки ока. Незалежно від типу діабету (1-го чи 2-го), більш як у 80 % хворих на діабет людей (із тривалістю захворювання понад 10 років) розвиваються ті чи інші форми ретинопатій (захворювання сітківки ока), які зазвичай можуть призводити до сліпоти.

Діабетична ретинопатія діагностується у 50–90 % хворих на ЦД, характеризується тяжким прогресуючим перебігом і може призводити до сліпоти [6]. Більш ніж у 10 % хворих на ЦД є інвалідність по зору. Приблизно у 5 % випадків ознаки ретинопатії виявляються до моменту встановлення діагнозу СД, а через 10 років від початку захворювання патологічні зміни очного дна відзначаються у 40–50 % пацієнтів. На тлі 20-річної тривалості діабету прояви діабетичної ретинопатії виявляються вже у 90 % пацієнтів. Показано, що вчасне виявлення погіршення зору за умов діабету та лікування цього ускладнення запобігає сліпоті у 90 % хворих з діабетичною ретинопатією [7; 12]. Поряд із цим, ЦД є також основною причиною сліпоти у людей, вік яких сягає 40–45 років.

Патогенез діабетичної ретинопатії складний, а провідний його елемент, як і при інших ускладненнях діабету, — порушення мікроциркуляції [2; 4; 5; 12]. У свою чергу, ці порушення є наслідком метаболічних зрушень, які характерні для даного захворювання. У розвитку ретинопатії при діабеті спостерігається певна хронологічна послідовність, яку можна визначити у вигляді взаємопов'язаних подій: вазодилатація викликає збільшення перфузії кров'ю сітківки, ураження ендотелію судин та їх облітерацію, що викликає підвищення проникності стінок судин, утворення артеріовенозних шунтів і мікроаневризм, на зміну чому приходять проліферативні процеси та розвиток неоваскуляризації сітківки. Результатом проліферативних порушень є крововиливи та дегенеративні зміни.

Відповідно до стадії розвитку виділяють різні форми ретинопатії. Непроліферативна (діабетична I) ретинопатія характеризується наявністю в сітківці мікроаневризм, крововиливів, а також осередків ексудації та ознак набряку по ходу судин. Препроліферативна ретинопатія (діабетична ретинопатія II) вирізняється венозними аномаліями — звивистість, наявність петель, подвоєння судин, виразне коливання їхнього діаметра, а також великою кількістю твердих ексудатів, внутрішньоретинальними мікросудинними аномаліями та численними ретинальними геморагіями. Проліферативна ретинопатія (діабетична ретинопатія III) — це неоваскуляризація диска зорового нерва та/або інших відділів сітківки. Завдяки механічній нестійкості судин часто виникають повторні крововиливи.

Одним із доведених патогенних факторів розвитку ретинопатій, викликаних мікроангіопатією, є гіпоксія [2; 4; 5; 12]. Виникнення ішемічного компонента пов'язане з розвитком венозної гіперемії очного дна, яке, у свою чергу, виникає на підставі проліферативних змін з боку ендотелію. Крім того, при виникненні самої гіпоксії вмикаються інші самопідтримувальні механізми патогенезу — порушення реологічних властивостей крові, зокрема, збільшення її агрегаційної здатності. З цими базовими процесами пов'язані й інші патологічні зміни: виникнення мікроаневризм, відшарування пігментного епітелію сітківки, формування макулярних розривів сітківки тощо.

Щоб визначити стратегічні питання розробки нових підходів до лікування патології сітківки, пов'язаної з розвитком неоваскуляризації, необхідно мати чіткі уявлення про механізми патологічного ангіогенезу. Регуляція процесів формування новоутворених судин, на думку багатьох дослідників, здійснюється завдяки наявності системи пов'язаних між собою стимулювальних факторів і чинників, які гальмують процес судинотворення. Порушення балансу вказаної системи призводить до розвитку патологічного ангіогенезу [4; 9; 14].

Визнаним ключовим ангіогенним фактором у нормі та за патології, завдяки його біологічним властивостям, вважають, перш за все, ендотеліальний судинний фактор росту (vascular Endothelial Growth Factor — VEGF) [1; 5; 14]. Результати багатьох експериментальних робіт підтверджують тісний зв'язок VEGF з розвитком неоваскуляризації сітківки [7; 12]. Зважаючи на той факт, що VEGF відіграє значну роль одного з провідних факторів у розвитку патологічної неоваскуляризації, нині використовують кілька препаратів, які здатні блокувати його дію. До них належать пегаптаніб (Макуджен) — селективний інгібітор VEGF-165, ранібізумб (Луцентис) і бевацизумаб (Авастин) — блокатори усіх ізоформ VEGF [4].

Експериментально-клінічні дослідження, які присвячені застосуванню вказаних препаратів у пацієнтів із проліферативною ретинопатією й ексудативною формою вікової макулярної дегенерації, визначили високу ефективність їх використання: спостерігався регрес новоутворюваних судин сітківки і відновлювалася функція зору [4; 5]. Проте незважаючи на високу ефективність, препарати, які блокують судинний ендотеліальний фактор росту, особливо всі його ізоформи, продовжують викликати певні застереження, пов'язані з механізмами його дії.

Таким чином, актуальним є подальше удосконалення використання підходів до блокування VEGF з метою лікування певних форм ретинопатій.

Останнім часом значний інтерес викликає антиангіогенний ефект фактора пігментного епітелію

(Pigment Epithelium-Derived фактор — PEDF) [9; 13]. Цей фактор демонструє значну антиангіогенну активність, інгібує міграцію та проліферацію ендотеліальних клітин, які відіграють основну роль у розвитку патологічної васкуляризації.

При застосуванні PEDF на ізольованих культурах ендотеліальних клітин було встановлено його інгібуючий вплив на викликану міграцію та проліферацію цих клітин [9]. На моделях ретинальної та хороїдальної неоваскуляризації було виявлено пригнічення росту патологічних судин [13]. За клінічних умов встановлено зниження рівня PEDF у водянистій волозі у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію [12] та в склистому тілі у пацієнтів з хороїдальною неоваскуляризацією при віковій макулодистрофії [5]. Крім того, визначено збільшення вмісту VEGF і зменшення PEDF у склистому тілі у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією [4; 5; 12].

Крім антиангіогенних властивостей, PEDF має виразну нейротрофічну та нейропротекторну дію. Було встановлено, що PEDF є індуктором нейронального диференціювання у культурі клітин ретинобластами [13]. Також було показано, що PEDF значно збільшує клітинну життєздатність у культурах нормальних мозочкових гранулярних клітин, не викликаючи впливу на мітотичну активність [9]. Крім цього, PEDF сприяє диференціюванню та виживанню моторних спінальних нейронів [13].

При хронічному і гострому нейротоксичному ушкодженні PEDF здійснює нейротрофічні впливи: активно захищає гранулярні клітини мозочка від глутаматного токсичного ушкодження [13], підтримує клітинну життєздатність за рахунок зменшення апоптозу, викликаного перекисом водню в культурах ретинальних нейронів щура [9]. Також PEDF підтримує виживання фоторецепторів при спадковій дегенерації сітківки у мишей та на моделі ушкодження фоторецепторів, які пов'язані з втратою пігментного епітелію, і після впливу ушкоджувальних рівнів освітлення [13].

При проведенні клінічних досліджень було виявлено зниження вмісту PEDF у тканинах ока у пацієнтів з нейроретинальними дистрофічними захворюваннями та міопією високого ступеня, особливо з хоріоретинальною дистрофією [12].

Оскільки PEDF — природний антагоніст VEGF, є досить перспективним дослідження застосування саме цього фактора для лікування патологічної неоваскуляризації [4; 5]. Однак у літературі відсутнє обґрунтування доцільності використання PEDF з цією метою, на відміну від вивчення застосування анти-VEGF препарату Авастина.

Діабетична ретинопатія розглядається як комплексне ураження сітківки та її судин, яке є наслідком діабетичної капілярнопатії. Діабетичні ре-

тинопатії розвиваються внаслідок адитивної дії комплексу різних патологічних процесів, які виникають і в судинах, і в нервових клітинах сітківки [2; 4; 6]. Найважливішими патогенетичними механізмами в розвитку ретинопатій є: зростання активності альдозоредуктази (із подальшою акумуляцією метаболічних продуктів поліольного шляху — фруктози та сорбітолу), інтенсифікація неферментативного глікозилювання, активація протеїнкінази С, оксидативно-нітрозативний стрес, які експериментально були виявлені та досліджені на ранніх і пізніх стадіях розвитку захворювання на різних діабетичних моделях [4; 5]. Первинне ураження стінки капілярів, спочатку субклінічне, а потім видиме при біомікроскопії очного дна, і є тим процесом, який призводить до патології ока. Через це набуває актуальності визначення діабетичної ретинопатії як дисфункції ендотелію [12]. Установлено, що фармакологічне лікування ретинопатій супроводжується виразними ендотеліопротекторними впливами, які визначаються пригніченням експресії маркерів апоптозу (TRAIL, каспаза-3, nF-kB), зниженням рівня ендотеліну-1 та збільшенням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (e-NOS) [4]. Збільшується вазодилатаційна й антитромботична функція ендотелію.

Патогенетичні механізми виникнення та розвитку ішемічного ушкодження сітківки досить подібні до таких, які мають місце в тканині головного мозку за умов її ішемії/реперфузії. Так, при ішемії сітківки іони натрію потрапляють усередину клітини водночас із проникненням до клітини іонів хлору. Подібні процеси не можуть бути компенсовані відповідними пропорційними процесами виходу іонів із клітини, тому що мембрана залишається непроникною для більшості внутрішньоклітинних аніонів. Через це транспорт катіонів та іонів хлору супроводжується збільшенням внутрішньоклітинної осмолярності, яка викликає вресіт-ресіт осмотичний шок, набряк і лізис клітини [4]. Вольт-залежні канали іонів кальцію також у цей час залишаються відкритими, що викликає збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, які, у свою чергу, гальмують мітохондріальний метаболізм.

Другим активним метаболітом, який залучається до патогенезу ішемічного ушкодження сітківки, є NMDA, а також не пов'язані з впливом на специфічні рецептори ефекти NMDA. Так, у дослідженнях [4] *in vitro* на моделях ішемії сітківки, яку викликали у курячих ембріонів, було встановлено, що застосування блокаторів як NMDA, так і не-NMDA рецепторів відіграє роль у формуванні подальших нейродегенеративних порушень. Ueda et al. (2010) також показали, що NMDA спричинює ушкодження судин сітківки. Автори створили модель патології сітківки, яку викликали шляхом введення NMDA в очне яблуко, що супроводжувалося втратою гангліонарних клі-

тин сітківки і стоншенням внутрішнього плекси-морфного шару, що, у свою чергу, спричинило ушкодження внутрішніх шарів сітківки і призвело до втрати ендотеліальних клітин судин сітківки [14]. Реперфузія, тобто відновлення кровотоку після ішемічного ушкодження, також викликала ушкодження клітин [12]. Було встановлено, що рівень лактатдегідрогенази як маркера загибелі клітин збільшувався після відновлення оксигенації сітківки [12].

Останнім часом виявлено, що препарати, які здатні активувати ГАМК-ергічну систему, також здійснюють регулювальні впливи на стан ендотеліоцитів, можуть покращувати функцію ендотелію [4; 5]. Однак систематичних досліджень ефективності препаратів досі не проводилося. Втім, суттєво важливим є той факт, що саме ГАМК-ергічна система відіграє значну функціональну роль у діяльності самої сітківки як периферичної частини нервової системи. Зважаючи на принципове значення ГАМК-ергічної регуляції в діяльності нейрональних утворень, можна вважати, що саме препарати цього ряду можуть бути достатньо ефективними в підтримці тканинного гомеостазу, у тому числі за рахунок регуляції місцевого кровотоку. Причому в регуляції перфузії кров'ю ділянок нервової тканини важливі механізми стану антиоксидантного захисту, які, наприклад, безпосередньо втручаються в контроль біодоступності оксиду азоту, гемореологічні параметри крові, ліпідний і вуглеводний обмін, запалення та проліферацію [15]. Через це пошук препаратів ГАМК-ергічного ряду перспективний з позицій властивостей подібних сполук як ендотеліопротекторів.

Важливим напрямом у розробці нових підходів до лікування ретинопатій, у тому числі діабетичної ретинопатії, є застосування методів фізіотерапевтичного впливу. Так, останнім часом встановлено, що застосування низькоінтенсивної НВЧ-терапії у пацієнтів з посттиреотоксичною офтальмопатією виявилось високоефективним — тільки у 4 % пацієнтів не спостерігалось позитивного впливу НВЧ, який здійснювали на точки акупунктури в комфортному режимі при частоті випромінювання 53,5–63,5 ГГц і потужності до 3 мВт/см² [2; 8]. Застосування НВЧ виявилось ефективним і щодо припинення нейродегенеративних змін з боку сітківки. В усіх випадках не вивчався вплив електромагнітних хвиль безпосередньо на поверхню ока, хоча в розпорядженні офтальмологів є така технологія, як електричне подразнення зорового нерва при дегенеративних процесах. Пряма стимуляція сітківки за допомогою низькоінтенсивного лазерного випромінювання також застосовується для активації імунологічної реактивності пацієнтів [3].

Викликають значний інтерес дослідження, які свідчать про можливість запобігання розвитку ретинопатії за умов штучної активації утворень

мозку. Так, згідно з результатами [10], електричне подразнення ядра намета мозочка сприяло відновленню ішемічно-реперфузійного ушкодження сітківки у щурів. Автори викликали ішемію сітківки протягом години у щурів, що досягалось накладенням лігатури на судини й оптичний нерв протягом години, за винятком групи хибнооперованих тварин. У групі щурів з лікувальними впливами, які здійснювали протягом години, виділяли сітківку після 6-годинної реперфузії та попереднього годинного впливу електричними подразненнями. Гістохімічним методом (NADPH-NDP) досліджували експресію індукбельної синтази оксиду азоту (iNOS). Крім того, за допомогою методу Tdt-dUTP та terminal nick-end labeling (TUNEL) вивчали виразність апоптозу. Доведено позитивний ефект подразнень ядра намета мозочка.

Слід наголосити на неспецифічній ефективності подібних стимуляцій і при інших формах ішемічних ушкоджень. Так, у дослідженні [11] встановлено вплив електроподразнення (ЕП) кори мозочка на репаративні процеси, які були викликані тимчасовою ішемією головного мозку щурів. У дослідженні було використано модель ішемії та подальшого реперфузійного ушкодження. Електроподразнення фастигеального ядра здійснювали протягом 2-ї години з моменту відтворення ішемічного ушкодження. Зміни експресії гена, який індукує травма (*Gadd45β*), реєстрували за допомогою імуногістохімічного методу, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі, а також методу Western-blot. Причому кожен із зазначених методів використовували в окремих групах контролю та відповідного ЕП ядра мозочка. Для визначення характеру та виразності порушень рухової активності передніх кінцівок щурів застосовували методику «драбини Монтюйя», оцінку проводили в балах. Автори встановили, що експресія *Gadd45β* суттєво підвищувалася після ішемічно-реперфузійного ушкодження сітківки. Застосування ЕП викликало подальше зростання експресії *Gadd45β* та відновлювало рухову активність передніх кінцівок.

Зважаючи на можливість використання ЕП старої кори мозочка як методу підвищення стійкості нервової тканини до гіпоксії, нами було проведено дослідження впливу ЕП палеоцеребелума щурів за умов моделювання гіпоксичної гіпоксії.

Утримування щурів у гіпоксичному середовищі, що створювали в герметичній камері за допомогою змішування повітря й азоту до концентрації кисню 8 %, супроводжувалося формуванням рухових порушень у середньому через (17,6±4,5) хв із моменту впливу гіпоксичної гіпоксії. Порушення рухової координації розвивалися через (122,5±±9,7) хв, що проявлялося втратою рівноваги під час спотанних короткочасних локомоторних актів, а також протягом періодів спокою тварин.

Клонічний судомний синдром, виразні судомні клонуси м'язів кінцівок і тулуба розвивалися у половини експериментальних тварин (8 щурів із 16).

Аналогічний вплив гіпоксичного середовища в умовах повторних ЕП палеоцеребелярної кори (100 Гц, протягом 2–3 с, з інтервалом через 3,5 хв) супроводжувався формуванням рухового збудження, латентний період якого був на 79,5 % більшим порівняно з таким у групі контролю ($P < 0,05$). Латентний період розвитку дискоординатії також перевищував відповідний показник у групі контролю на 75,8 % ($P < 0,05$). При цьому клонічні судомні реакції відзначалися у 3 щурів із 15 і їхня тяжкість була в 3,1 разу меншою, ніж у групі контролю ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані результати показали, що ЕП палеоцеребелярної кори викликає підвищення стійкості експериментальних тварин до гіпоксичної гіпоксії, що проявляється подовженням латентного періоду рухових порушень, зниженням виразності клонічних судомних реакцій. Зважаючи на можливість неінвазивного впливу факторами фізичної природи на кору мозочка, можна вважати, що подібний метод виявиться ефективним як неспецифічний адаптивний вплив при діабетичній ретинопатії.

Наведені дані свідчать, що сьогодні актуальними є питання розробки нових комплексних підходів до лікування ретинопатій. Зважаючи на значну питому вагу проліферативних процесів у загальному контексті розвитку, зокрема діабетичної ретинопатії, важливим напрямом удосконалення лікувальних заходів є фармакологічна регуляція продукції факторів ендотеліального походження. Крім того, комплексні лікувальні заходи удосконалюватимуться при комплексному використанні фармакорегуляції з прецизійними активуючими впливами на утворення головного мозку за допомогою електричних стимуляцій, НВЧ-впливу, що може сприяти підвищенню стійкості сітківки ока до гіпоксії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аржіматова Г. Ш. Сучасна антиоксидантна терапія діабетичної ретинопатії / Г. Ш. Аржіматова, Л. К. Мошетьова, І. А. Строков // Клінічна офтальмологія. – 2006. – Т. 7. – С. 2–3.
2. 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.
3. Дегтяренко Т. В. Нейроиммунотулирующие эффекты биостимулирующего воздействия на зрительный анализатор адекватного режима низкоинтенсивного лазерного излучения при макулодистрофии / Т. В. Дегтяренко, А. В. Богданова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2 (59). – С. 91–93.
4. Егоров Е. А. Офтальмофармакология : рук. для врачей / Е. А. Егоров, Ю. С. Астахов, Т. В. Ставицкая. – 3 изд., испр. и доп. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 592 с.

5. Максимова Е. М. Последние достижения в области восстановления зрения при сетчаточной недостаточности у млекопитающих / Е. М. Максимова // Сенсорные системы. – 2010. – Т. 24, № 3. – С. 188–197.

6. Офтальмология : нац. руководство / под ред. С. Э. Аветисова [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 988 с.

7. Сидорова М. В. Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування [Текст] : монографія / М. В. Сидорова. – К. : АБЕРС, 2006. – 156 с.

8. Хейло Т. С. Миллиметровые волны в системе комплексного лечения дегенеративных заболеваний сетчатки глаза / Т. С. Хейло // Миллиметровые волны в медицине и биологии : 14-й Рос. симп. – М., 2007. – С. 79–81.

9. A *PEDF* derived peptide inhibits retinal neovascularization and blocks mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells / R. Longeras, J.-X. Ma, K. Farjo, M. Ihnat // *Experimental Diabetes Research*. – 2012. – Vol. 2012, Article ID 518426. – P. 11.

10. 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, N 6. – P. 400–403.

11. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus promotes the expression of growth arrest and DNA damage inducible gene β and motor function recovery in cerebral ischemia/reperfusion rats / B. Liu, J. Li, L. Li [et al.] // *Neurosci Lett*. – 2012. – Vol. 520 (1). – P. 110–114.

12. Frank R. N. Diabetic retinopathy / R. N. Frank // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 48–58.

13. Overexpression of pigment epithelium-derived factor inhibits retinal inflammation and neovascularization / K. Park, J. Jin, Y. Hu [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2011. – Vol. 178, N 2. – P. 688–698.

14. Retinal blood vessels are damaged in rat model of NMDA-induced retinal degeneration / K. Ueda, T. Makahara, M. Hoshino [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2010. – Vol. 485, N 1. – P. 55–59.

15. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction / C. Zhang // *Basic Res. Cardiol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 398–406.