

Н. В. Кресюн, В. Л. Коноваленко

ВПЛИВ ДЕЛЬТАЛІЦИНУ І ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ПОДРАЗНЕННЯ МОЗОЧКА НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА ЦИТОКІНОВОЇ СИСТЕМ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, В. Л. Коноваленко

ВЛИЯНИЕ ДЕЛЬТАЛИЦИНА И ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО РАЗДРАЖЕНИЯ МОЗЖЕЧКА НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью исследования было изучение содержания цитокинов VEGF, PEDF, IL-8 и IP-10, а также продуктов перекисного окисления, связывающихся с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП), и аскорбиновой кислоты в сыворотке крови пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР), которым в комплексе лечебных мероприятий применяли дельталицин и транскраниальные стимуляции мозжечка.

Увеличение содержания VEGF, PEDF, IL-8, IP-10, а также ТБКРП и снижение уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови могут служить в качестве маркеров тяжести развития ПДР. Применение препаратов на основе дельта-сон индуцирующего пептида дельталицина у пациентов с ПДР обеспечивает положительную терапевтическую тенденцию указанных маркеров, которая усиливается на фоне транскраниальных стимуляций мозжечка магнитными импульсами.

Ключевые слова: диабетическая пролиферативная ретинопатия, цитокины, перекисное окисление липидов, дельта-сон индуцирующий пептид, транскраниальная стимуляция мозжечка.

UDC 616.62-008.61-07-08

N. V. Kresyun, V. L. Konovalenko

DELTALICYN AND TRANSCRANIAL CEREBELLAR STIMULATION EFFECTS UPON THE PEROXIDATIVE PROCESSES AND CYTOKINE SYSTEM IN BLOOD OF PATIENTS SUFFERED FROM DIABETIC RETINOPATHY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Diabetic retinopathy pathogenesis includes mechanisms of the neoangiogenesis, which are dependent upon free oxygen radical generation and cytokines local effects. It is reasonable to measure level of cytokines as well as markers of oxidative processes in blood of patients suffered from diabetes retinopathy under condition of treatment with antioxidants such as delta-sleep inducing peptide and not-invasive activation of cerebellar structures.

The aim of the investigation was to measure the level of cytokines, namely — vascular endothelial growth factor (VEGF), pigment epithelium-derived factor (PEDF), interleukin-8 (IL-8), interferon-gamma (IFN-gamma)-inducible protein-10 (IP-10), as well as thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and ascorbic acid in the serum of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR), who have been treated with daltalicin and transcranial cerebellar stimulations.

Methods of investigations. 15 healthy persons along with 72 insuline-dependent patients who suffered from 2-type of diabetes with PDR have been observed in the investigation. Deltalicin (0.0003 g of delta-sleep inducing peptide per ampoule) was administered intranasally daily during two months. Transcranial stimulations were delivered using “Neuro MS/D” device with the induction of magnetic field at the height of impulse of 2.0 TI and frequency of biphasic impulses generation of 5 Hz. The duration of stimulation was 10 s.

Results. The net increasing of the content of VEGF — 1.92 times, PEDF — 1.78 times, IL-8 — 3 times, IP-10 — 2.43 times, as well as two-fold increasing of TBARS content and the reduction of ascorbic acid content by 3.8 times pertained to the corresponded indices in practically healthy persons have been registered in the serum of patients suffered from PDR. The treatment with daltalicin was resulted in the reduction of VEGF — by 27.3% ($p < 0.05$), PEDF — by 25.2% ($p > 0.05$), IL-8 — by 21.7% ($p < 0.05$), IP-10 — by 46.2% ($p < 0.05$) when compared with the corresponded data before treatment in patients with PDR. Besides, the level of TBARS was reduced by 26.1% ($p > 0.05$), and the increasing of ascorbic acid level by 2.7 times ($p < 0.05$) have been also observed. All investigated indices were significantly different from those ones which have been registered in healthy persons. The usage of transcranial stimulations with magnetic field impulses was followed by tendencies to positive dynamic of all investigated indices, which have not achieved the level of significant differences when compared with those ones before treatment. Combined usage of daltalicin and cerebellar transcranial stimulations was resulted in the pronounced positive dynamics and were different from initial data significantly ($p < 0.05$). The content of IL-8 was only apparent exclusion. The content of VEGF was reduced by 35.0% ($p < 0.05$) and TBARS content — 1.7 times pertained to initial level ($p < 0.05$), and both indices were not significantly different from corresponded data in practically healthy persons ($p > 0.05$).



Conclusions. The increasing of VEGF, PEDF, IL-8, IP-10, along with the content of TBARS and decreasing of ascorbic acid content in serum may be used as a markers of the proliferative diabetic retinopathy development. The treatment with the delta-sleep inducing peptide contained drugs resulted in positive therapeutic dynamics of the investigated indices, and this effect is enhanced by transcranial cerebellar stimulations with magnetic impulses.

Key words: diabetic proliferative retinopathy, cytokines, peroxidation, delta-sleep inducing peptide, transcranial magnetic stimulation.

Вступ

Патогенетичним підґрунтям проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР) є підвищена продукція перекисних сполук у тканині сітківки, а також формування кровоносних судин з ламкими стінками [2; 3; 6]. Стан цитокинової системи забезпечує певний рівень контролю перекисних процесів і підтримує баланс про- й антиангіогенних факторів, тому останнім часом досліджено патогенетичну роль ендотеліального фактора росту судин (VEGF) та інтерлейкіну-8 (IL-8), які стимулюють неоваскулогенез. Також встановлено протилежну за знаком активність пігментного епітеліального фактора (PEDF) та інтерфероніндуцибельного протеїну-10 (IP-10), які запобігають виникненню прояву ПДР [5; 11].

Установлено, що зниження вмісту VEGF застосуванням авастину (бевакізумабу) — анти-VEGF антитіл зменшує неоваскуляризацію у пацієнтів з ПДР [6]. Вміст PEDF є найбільш високим у склистому тілі й сітківці та пов'язаний зі ступенем оксигенації тканин [6]. Прозапальні інтерлейкіни IL-8 та IP-10 — це активатори хемоатракції нейтрофілів і T1-лімфоцитів [6]. Вміст указаних факторів збільшується у сироватці крові пацієнтів з ПДР, що може бути використано як патогенетичні маркери для визначення ефективності лікувальних заходів [6].

За умови подразнення кори мозочка відбувається редукція вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, знижується активність ензимів, які здійснюють антиоксидантний захист у тканині сітківки у щурів із модельованим діабетом [3]. По-

єднане використання дельталіцину та подразнень мозочка в клінічній практиці супроводжувалося покращанням функціонального стану сітківки ока, що визначалося за показниками відновлення викликаних потенціалів після фотостресу, а також за даними відновлення вмісту пігментів сітківки [7].

До останнього часу не було досліджено стан цитокинової системи у пацієнтів, які страждають на діабетичну ретинопатію на тлі застосування лікування з використанням дельта-соніндукуючого пептиду (ДСІП, препарат дельталіцин), а також транскраніальних подразнень мозочка. Обидва лікувальні фактори здатні викликати підвищення антиоксидантного потенціалу в сітківці ока за умов експериментального діабету та зменшувати прояви експериментальної діабетичної ретинопатії [2; 3].

Метою нашого дослідження було вивчення вмісту цитокінів VEGF, PEDF, IL-8 та IP-10, динаміки вмісту продуктів, які зв'язуються з тіобарбітуровою кислотою (ТБКРП), а також аскорбінової кислоти в сироватці крові пацієнтів з ПДР, яким у комплексі лікувальних заходів застосовували дельталіцин і транскраніальні подразнення мозочка.

Матеріали та методи дослідження

У роботі спостерігали 15 практично здорових (середній вік $(50,7 \pm 3,6)$ року) та 72 інсулін-залежних хворих на цукровий діабет другого типу (середній вік $(49,3 \pm 3,5)$ року). Середній вміст гемоглобіну HbA1 становив $8,2 (5,8-9,7) \%$, а тривалість захворювання на діабет — $10,6 (7,0-18,5)$ ро-

ку. При виборі групи контролю дотримувалися таких критеріїв: внутрішньоочний тиск менше 21 мм рт. ст., збережена гострота зору, незмінений периметр зору і відсутність захворювань очей і неврологічних розладів. Діагностику ПДР проводили за допомогою флюороангіографії, а також офтальмоскопії [7]. Усі дослідження виконані відповідно до наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. і схвалені комісією з питань біоетики Одеського національного медичного університету.

Дельталіцин («Біофарма», Російська Федерація, реєстрація в Україні № UA/11125/01/01 від 29.10.2010 р. до 29.10.2015 р., Наказ № 930 (1) від 29.10.2010 р.) пацієнти застосовували внутрішньоназально тричі по 1–2 краплі до середньої частини кожного носового ходу після розведення речовини в ампулі додаванням 10–12 крапель дистильованої води. Одна ампула містить 0,0003 г ДСІП. Пептид дельта-сну є амфільним нанопептидом з молекулярною масою 850 Да й амінокислотною послідовністю Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu [1]. Лікування з використанням дельталіцину проводили протягом 2 міс. У групі практично здорових (контроль) застосовували внутрішньоназальну інстиляцію гідролізату ДСІП.

Транскраніальну стимуляцію імпульсами магнітного поля здійснювали за допомогою приладу «Нейро МС/Д» компанії «Нейрософт» (Російська Федерація, Наказ МОЗ України № 216 від 30.07.2004 р. про реєстрацію та дозвіл до застосування) з використанням індукційних котушок, призначених для подібної стимуляції [7].



На висоті імпульсу індукція становила 2,0 Тл, усього при частоті генерування біфазних імпульсів 5 Гц тривалість впливу дорівнювала 10 с [7]. Стимуляції проводили щодоби однократно протягом 10 діб з перервою у 5 діб (усього 4 курси). Усі пацієнти надавали інформовану згоду щодо застосування вказаних лікувальних факторів.

Вміст аскорбінової кислоти в сироватці крові визначали за методом Roe і Kuether [10], який полягає в тому, що аскорбінова кислота вступає в реакцію з динітрофенілгідразинном і утворює кольорову сполуку з найвищим коефіцієнтом абсорбції при 520 нм. Вторинні продукти перекисного окиснення ліпідів визначали за здатністю зв'язуватися з тіобарбітуровою кислотою (ТБКРП) [9]. Метод полягає у кількісному визначенні ТБКРП за поглинанням при 532 нм після реакції перекисних сполук з 1,1,3,3-тетраетоксипропаном.

Зразки крові для визначення вмісту досліджуваних речовин брали з ліктьової вени до проведення лікувальних впливів і на третю добу з моменту завершення курсу лікувальних заходів. Усі зразки розміщували на льоду, центрифугували при 2000 об./хв протягом 5 хв, відсепаровували клітинну масу і відразу заморожували при -80°C . Зразки сироватки крові брали у пацієнтів зранку (9.00–10.00).

Для визначення вмісту VEGF зразки сироватки крові розводили у співвідношенні 1 : 2 в об'ємі 100 мкл. Для визначення вмісту PEDF отриману сироватку розводили у співвідношенні 1 : 10 в об'ємі 100 мкл. Вміст VEGF, PEDF, IL-8 та IP-10 вимірювали за допомогою твердофазного імуноферментного методу (ELISA) з використанням реагентів "Quantikine® ELISA Kits" ("R&D systems", США). Показники оптичної щільності визначали при довжині хвилі 450 нм при дослідженні кінцевих зразків у планшетах. Концентрацію цитокінів виражали в піко- та мікрограмах на мілілітр і визначали при використанні стандартних калібрувальних кривих залежності оптичної щільності від концентрації пептиду.

Результати дослідження обробляли статистично із застосуванням методу ANOVA й тесту Newman–Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

Рівень VEGF у пацієнтів з ПДР перевищував показник у групі контролю (практично здорові) в 1,92 разу ($p<0,05$; табл. 1). На тлі застосування дельталіцину спостерігалось зменшення рівня VEGF на 27,3 % порівняно із зареєстрованим у пацієнтів з ПДР ($p<0,05$) і залишався вищим (на 39,6 %; $p<0,05$), ніж у практично здорових ($p<0,05$). За умов

застосування подразнень мозочка досліджуваний показник був вищим, ніж у практично здорових, на 57,3 % ($p<0,05$), а при поєднаному використанні дельталіцину та подразнень мозочка аналогічне перевищення сягало 24,8 % ($p>0,05$). При цьому поєднане використання зазначених факторів супроводжувалося зменшенням вмісту VEGF, порівняно із зареєстрованим у пацієнтів з ПДР, на 35,0 % ($p<0,05$).

Вміст PEDF за умови формування ПДР перевищував відповідний показник у групі практично здорових в 1,78 разу ($p<0,05$), тимчасом як на тлі застосування дельталіцину подібне перевищення становило 33,1 % ($p<0,05$). При цьому рівень PEDF був меншим, ніж у групі пацієнтів з ПДР, на 25,2 % ($p=0,053$). За умов подразнення мозочка вміст PEDF також зменшувався, порівняно з таким у групі пацієнтів з ПДР, на 13,9 % ($p>0,05$) і залишався більш високим, ніж у практично здорових (на 53,3 %, $p<0,05$). При поєднаному використанні подразнень мозочка та дельталіцину досліджуваний показник зменшувався, порівняно з таким у пацієнтів з ПДР, на 26,6 % ($p<0,05$) й одночасно залишався більш високим, ніж у групі практично здорових (на 28,9 %, $p<0,05$).

Рівень IL-8 у пацієнтів з ПДР утричі перевищував відповідний показник у групі практично

Таблиця 1

Динаміка вмісту цитокінів, вторинних перекисних сполук і аскорбінової кислоти в крові пацієнтів, які страждають на проліферативну діабетичну ретинопатію за різних умов лікування, $M\pm m$

Досліджуваний показник	Здорові, n=15	Хворі на ПДР, n=30	Дельталіцин, n=30	Подразнення мозочка, n=15	Дельталіцин + подразнення мозочка, n=27
VEGF, пг/мл	92,6±8,7	177,8±16,3*	129,3±11,3**	145,7±15,2*	115,6±8,7#
PEDF, мкг/мл	3,32±0,30	5,91±0,67*	4,42±0,35*	5,09±0,54*	4,28±0,31**
IL-8, пг/мл	37,2±3,5	111,6±10,5*	87,4±7,6*	107,5±9,6*	95,3±7,4*
IP-10, пг/мл	53,4±5,1	129,8±11,5*	69,8±5,3#	103,3±8,6*	77,2±5,6**
ТБКРП, ммоль/л	4,3±0,7	8,8±1,1*	6,5±0,8	7,1±1,0*	5,2±0,7#
Аскорбінова кислота, мкмоль/л	4,6±0,4	1,2±0,2*	3,2±0,4**	1,7±0,3*	3,5±0,3**

Примітка. * — $p<0,05$; # — $p<0,05$ щодо відповідного показника в групі пацієнтів з ПДР до лікування (ANOVA + Newman–Keuls тест).



здорових ($p < 0,05$). Окреме застосування дельталіцину та подразнень мозочка викликало зменшення досліджуваного показника, порівняно з таким у хворих на ПДР, відповідно на 21,7 % ($p < 0,05$) та 3,7 % ($p > 0,05$). Поєднане використання зазначених факторів супроводжувалося зменшенням вмісту IL-8 на 14,6 % ($p > 0,05$), що перевищувало відповідне значення у практично здорових у 2,56 разу ($p < 0,05$).

Вміст IP-10 був вищим, ніж у хворих з ПДР, у 2,43 разу ($p < 0,05$). Причому на тлі використання дельталіцину зменшення досліджуваного показника порівняно з вихідними значеннями сягало 46,2 % ($p < 0,05$), а за умов подразнень мозочка — 20,4 % ($p > 0,05$). При цьому в обох групах вміст IP-10 був більшим, ніж у практично здорових, — відповідно на 30,7 % ($p = 0,056$) та в 1,93 разу ($p < 0,05$). Поєднане використання дельталіцину та подразнень мозочка супроводжувалося зменшенням рівня IP-10 щодо вихідного значення на 40,5 % ($p < 0,05$), а перевищення порівняно з групою практично здорових становило 44,6 % ($p < 0,05$).

Вміст ТБКРП був більше ніж удвічі вищим у пацієнтів із ПДР порівняно з показником у практично здорових ($p < 0,05$), тимчасом як на тлі застосування дельталіцину він знижувався порівняно з вихідним рівнем на 26,1 % ($p > 0,05$) і перевищував показник у практично здорових в 1,5 рази ($p > 0,05$). На тлі застосування подразнень мозочка досліджуваний показник залишався більш високим, ніж у групі практично здорових (на 65,1 %; $p < 0,05$), а комбіноване використання дельталіцину та подразнень мозочка викликало зменшення вмісту ТБКРП в 1,7 разу щодо вихідного рівня ($p < 0,05$).

Рівень аскорбінової кислоти у пацієнтів із ПДР був у 3,8 разу меншим, ніж у практично здорових ($p < 0,05$). На тлі за-

стосування дельталіцину відбувалося зростання вмісту аскорбінової кислоти, порівняно з вихідним значенням, у 2,7 разу ($p < 0,05$), водночас на тлі подразнень мозочка показник зростав в 1,4 разу ($p > 0,05$). При цьому в обох групах досліджуваний показник залишався достовірно меншим порівняно з групою практично здорових — відповідно 29,4 і 62,1 % ($p < 0,05$). Поєднане використання дельталіцину та подразнень мозочка викликало збільшення вмісту аскорбінової кислоти, порівняно з вихідним рівнем, у 2,92 разу ($p < 0,05$). Однак і за цих умов досліджуваний показник залишався більш низьким (на 24,0 %), ніж у групі практично здорових ($p < 0,05$; див. табл. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що в сироватці крові пацієнтів, які страждають на ПДР, спостерігається суттєве збільшення вмісту цитокінів, які мають патогенетичне значення в процесах неоваскуляризації сітківки. Зокрема, спостерігається підвищення вмісту VEGF, PEDF, IL-8 та IP-10. Важливо зазначити, що VEGF є поліфункціональним пептидом, який викликає підвищення проникності капілярів, прямо стимулює розмноження ендотеліоцитів й ангиогенез, тимчасом як PEDF виконує по відношенню до VEGF антагоністичну функцію [6].

У проведеному дослідженні встановлено одночасне збільшення вмісту VEGF та PEDF у сироватці крові хворих на проліферативну форму діабетичної ретинопатії, що відповідає результатам досліджень інших авторів [6; 8]. Можна вважати, що збільшення вмісту PEDF за подібних умов є компенсаторним щодо первинного підвищення вмісту VEGF.

Можливо, що одним із факторів, які забезпечують продукцію VEGF, є гіпоксія [6; 11]. Препарати на основі ДСІП здатні запобігати ішемічним ушко-

дженням нервової тканини, викликати антиоксидантні ефекти [1; 4]. Можливою є дія шляхом припинення проліферації ендотеліоцитів, яка здійснюється за рахунок пригнічення мітоген-активованих протеїназ під впливом ДСІП [1]. Слід також зазначити, що на тлі застосування ДСІП зберігається морфологічна структура сітківки у щурів з експериментальним діабетом [2], що може вказувати на можливість реалізації впливів ДСІП за рахунок збереження продукції PEDF. Важливо підкреслити, що збільшення резистентності до гіпоксії також відбувається на тлі електричного подразнення палеоцеребелярної кори [3].

Останнім часом встановлено, що хемокіни відіграють важливу роль у процесах ангиогенезу та фіброзу [11]. Виявлено, що рівень IL-8 збільшується в тканині сітківки при діабетичній ретинопатії та може забезпечувати неоваскуляризацію за механізмом, який є залежним від VEGF або здійснюється самостійно [11]; а IP-10 є хемокіном, який активує Т-хелперні клітини, що стимулюють міграцію лімфоцитів. Встановлена роль IP-10 як факторів, здатних гальмувати ангиогенез і знижувати фіброгенез [11]. Важливо, що VEGF може індукувати експресію IP-10 у патогенезі ПДР [6].

Указані зміни вмісту окремих цитокінів відбувалися паралельно збільшенню вмісту ТБКРП і зменшенню рівня аскорбінової кислоти, що вказує на зниження вираженості перекисного окиснення ліпідів за умов застосування ДСІП та його комбінації з транскраніальним впливом магнітного імпульсного поля. Подібна динаміка є очікуваною, тому що відомі антиоксидантні властивості ДСІП і подразнення палеоцеребелярної кори [2; 3]. Слід також зазначити, що за умов використання транскраніальних стимуляцій спостерігалися тенденції до нормалізації



досліджуваних показників, однак динаміка не досягала значень достовірних відмінностей. Можна припустити, що застосування певного режиму подразнень здатне викликати більш виражені терапевтичні ефекти.

Висновки

1. Збільшення вмісту VEGF, PEDF, IL-8, IP-10, а також ТБКРП та зменшення рівня аскорбінової кислоти в сироватці крові можуть слугувати маркерами тяжкості розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії.

2. Застосування препаратів на основі дельта-сон індукуючого пептиду дельталіцину у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією забезпечує позитивну терапевтичну динаміку вмісту зазначених маркерів, яка посилюється на тлі транскраніальних стимуляцій мозочка магнітними імпульсами.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому передбачається оптимізувати режими впливу магнітним імпульсним полем на структури мозочка на тлі використання дельталіцину й антиоксидантної терапії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Войтенков В. Б. Дельта-сон индуцирующий пептид: итоги и перспективы / В. Б. Войтенков, И. И. Михалева // LAP Lambert Academic Publishing. – Saarbrücken, 2011. – 220 с.

2. Кресюн Н. В. Гистологические изменения сетчатой оболочки глаза при экспериментальном сахарном диабете в условиях применения дельта-сон индуцирующего пептида / Н. В. Кресюн // *Світ медицини і біології*. – 2014. – № 2 (44). – С. 124–127.

3. Кресюн Н. В. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в сетчатой оболочке глаза при экспериментальном диабете и электрической стимуляции палеocerebellарной коры / Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевский // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2014. – Т. 158, № 8. – С. 168–171.

4. *Фармакологическая эффективность дельта-сон индуцирующего пептида при остром панкреатите в эксперименте и клинике* / И. И. Михалева, Т. И. Бондаренко, Т. А. Шустанова [и др.] // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2003. – № 3. – С. 50–57.

5. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *ch Ophthalmol // Arch Ophthalmol*. – 1993, Sep. – Vol. 111 (9). – P. 1228.

6. Gupta M. M. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with diabetic retinopathy / M. M. Gupta, S. Chari // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2005, Apr. – Vol. 49 (2). – P. 187–192.

7. Kresyun N. V. Functional recovery of retina after photo stress is accelerated by transcranial cerebellar stimulation in patients with diabetic retinopathy / N. V. Kresyun // *Curierul Medical*. – 2014, Febr. – Vol. 57, N 1. – P. 13–17.

8. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase activities of type 2 diabetic patients with retinopathy / N. Kurtul, E. Bakan, H. Aksoy, O. Baykal // *Acta Medica*. – 2005. – Vol. 48 (1). – P. 35–38.

9. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activate doxygen toxicity in the blood / T. Yoshioka, K. Kawada, T. Shimada, M. Mori // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 135. – P. 372–376.

10. Mapson L. W. The estimation of dehydro-L-ascorbic acid when present in low concentration in tissues, by the Roe and Kuether procedure / L. W. Mapson // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1961. – Vol. 92. – P. 284–285. doi: 10.1111/j.1749-6632.1961.tb46127.x.

11. Yildirim Z. The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration / Z. Yildirim, N. I. Ucgun, F. Yildirim // *Clinics*. – 2011. – Vol. 66 (5). – P. 743–746.

REFERENCES

1. Voitenkov V.B., Mikhaleva I.I. Delta sleep inducing peptide: results and perspectives. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing, 2011.

2. Kresyun N.V. Histological deterioration of retina under conditions of experimental diabetes and delta-sleep inducing peptide administrations. *Svit meditsiny i biologii* 2014; 44: 124-127.

3. Kresyun N.V., Godlevsky L.S. Superoxidismutase and catalase activity in retina under conditions of experimental diabetes and electrical paleocerebellar stimulations. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 158 (8): 168-171.

4. Michaleva I.I., Bondarenko T.I., Shustanova T.A. et al. Pharmacological effectiveness of delta-sleep inducing peptide in experimental and clinician forms of acute pancreatitis. *Questions on Biol. Med. and Pharm. Chemistry* 2003; 3: 50-57.

5. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *ch Ophthalmol. Arch Ophthalmol* 1993, Sep; 111 (9): 1228.

6. Gupta M.M., Chari S. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with diabetic retinopathy. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2005, Apr; 49 (2): 187-192.

7. Kresyun N.V. Functional recovery of retina after photo stress is accelerated by transcranial cerebellar stimulation in patients with diabetic retinopathy. *Curierul Medical*. 2014, Febr; 57 (1): 13-17.

8. Kurtul N., Bakan E., Aksoy H., Baykal O. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase activities of type 2 diabetic patients with retinopathy. *Acta Medica*. 2005; 48 (1): 35-38.

9. Yoshioka T., Kawada K., Shimada T., Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activate doxygen toxicity in the blood. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135: 372-376.

10. Mapson L.W. The estimation of dehydro-L-ascorbic acid when present in low concentration in tissues, by the Roe and Kuether procedure. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1961; 92: 284-285. doi:10.1111/j.1749-6632.1961.tb46127.x.

11. Yildirim Z., Ucgun N.I., Yildirim F. The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Clinics* 2011; 66 (5): 743-746.

Надійшла 29.08.2014

