

Ретинопротекторные эффекты асковертина при световом воздействии в условиях гипергликемии

Логвинов С.В.¹, Плотников М.Б.², Варакута Е.Ю.¹, Жданкина А.А.¹,
Потапов А.В.¹, Мухуля Е.П.¹

Retinoprotective effects of ascovertin under light influence in conditions of hyperglycemia

Logvinov S.V., Plotnikov M.B., Varakuta Ye.Yu., Zhdankina A.A., Potapov A.V.,
Mikhulya Ye.P.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Логвинов С.В., Плотников М.Б., Варакута Е.Ю. и др.

В эксперименте на 100 белых беспородных крысах показано, что световое воздействие интенсивностью 6 000 лк в течение 6 ч, а также облучение на фоне аллоксанового диабета вызывали повреждение большинства структурных компонентов сетчатки и значительные нарушения микроциркуляции в сосудистой оболочке глаз. Начиная с 7-х сут после облучения поражения сетчатки носили очаговый характер, более выраженный при облучении на фоне аллоксанового диабета. Однако курсовое введение асковертина приводило к снижению деструкции и улучшению гемодинамики, что выразалось в достоверном сокращении площади очагов в 2,1 раза после светового воздействия и в 1,4 раза после облучения на фоне аллоксанового диабета.

Ключевые слова: свет, сетчатка, диабет, асковертин.

Experiments performed on white outbred 100 rats showed that light impact with the intensity of 6 000 lx y during 6 hours and radiation in the setting of alloxanic diabetes caused injury of most structural components of retina and significant microcirculatory disturbances in the sclera. Starting with 7 days after radiation, retina damages had focal character which was more evident during radiation in the setting of alloxanic diabetes. However, prolonged injection of ascovertin led to decreased destruction and improved hemodynamics which was expressed in reliable decreasing focal area by 2.1 times after light impact and by 1.4 times after radiation in the setting of alloxanic diabetes.

Key words: light, retina, diabetes, ascovertin.

УДК 616.153.455.01:615.225

Введение

Проблема повреждающего действия видимого света на зрение человека очевидна в связи с внедрением в промышленность и медицину мощных источников света и лазерного излучения [9, 10]. На сегодняшний день известно, что высокоинтенсивное световое воздействие вызывает нарушения всех структурных компонентов сетчатки — нейронов, глии, а также ретинальных и хориоидальных сосудов, что приводит к тяжелым нарушениям зрения вплоть до слепоты [3, 8]. К необратимой слепоте ведет и диабетическая ретинопатия. Она сопровождается главным образом пато-

логией микроциркуляторного русла сетчатки, что, в свою очередь, вызывает деструктивные изменения нейронных структур [1]. Доказано, что аллоксановый диабет способен усиливать деструктивные эффекты светового воздействия на сетчатку [3]. Большую роль в данном синергетическом эффекте играет окислительный стресс и нарушение ретинальной гемодинамики [1, 2, 6, 11]. Это позволяет предположить ретинопротекторный эффект при использовании в качестве патогенетической коррекции структурных поражений сетчатки комплексного препарата асковертина (диквертин и аскорбиновая кислота), обладающего выраженными антиоксидантными и гемореологическими свойствами [7].

Цель данного исследования — изучить влияния асковертина на динамику структурных изменений сетчатки при фотоповреждении на фоне аллоксанового диабета.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 100 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 200—250 г. На крыс 1-й группы ($n = 20$) воздействовали в течение 6 ч люминесцентными лампами ЛБ-40, имеющими максимум излучения в желто-зеленой области спектра. Для облучения использовалась специальная установка из прямоугольных рефлекторов с вмонтированными в них лампами, освещающая клетку с пяти сторон. Освещенность животных составляла 6 000 лк. Животным 2-й группы ($n = 20$) за месяц до светового воздействия моделировали сахарный диабет путем однократного внутривентриального введения аллоксана в дозе 15 мг на 100 г массы тела. Критерием тяжести диабета служили уровень гипергликемии (свыше 20 ммоль/л), потеря массы тела, выраженность полиурии и полидипсии. Содержание сахара в крови определяли ортотолуидиновым методом один раз в неделю. Крысы 3-й группы ($n = 20$), подвергшиеся световому воздействию по вышеприведенной схеме, получали внутривентриально асковертин (из расчета 20 мг дигидрохверцетина и 50 мг аскорбиновой кислоты на 1 кг массы тела) в 1%-й крахмальной слизи в течение 5 дней; введение начинали за 2 сут до воздействия светом. Животным 4-й группы ($n = 20$) моделировали аллоксановый диабет и подвергали тотальному световому воздействию по вышеописанной схеме, после чего внутривентриально вводили асковертин, разведенный в 1%-й крахмальной слизи, в течение 5 дней; первое введение начинали за 2 сут до светового воздействия.

Все животные содержались в условиях искусственного светового режима (12 ч — день, 12 ч — ночь) с интенсивностью дневного освещения 25 лк. Декапитацию выполняли под эфирным наркозом через 1, 7, 14, 30 сут после светового воздействия, в аналогичные сроки производили взятие контрольного материала. В контрольной группе животных ($n = 20$) при динамическом наблюдении статистически значимых отличий не выявлено, что позволило использовать усредненные значения.

Для световой микроскопии заднюю стенку глаза фиксировали в жидкости Карнуа. Срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для электронной микроскопии центральные участки задней стенки глаза фиксировали в растворе, содержащем смесь 4%-го параформальдегида и 0,5%-го глутаральдегида на какодилатном буфере ($pH = 7,4$). Материал постфиксировали в 2%-м растворе четырехоксида осмия и заливали в эпон. Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим, ультратонкие контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, просматривали и фотографировали в электронном микроскопе JEM-7A (Япония). На парафиновых срезах определяли относительную площадь очагов поражения сетчатки. Для этого вычисляли соотношение числа точек, приходящихся на очаг поражения, к общему количеству точек, приходящихся на сетчатку в целом. На полутонких срезах производили подсчет нейросенсорных клеток (НК) с деструкцией ядра (пикноз, рексис, лизис) на 1 000 клеток, определяли количество слоев и численную плотность ядер (в 1 мм^2 среза) в наружном ядерном (НЯС) и внутреннем ядерном слоях (ВЯС), процент пикноморфных радиальных глиоцитов и нейронов внутреннего ядерного слоя, ганглионарных нейронов с тотальным и очаговым хроматолизом на 200 клеток с каждой сетчатки. С помощью окулярной измерительной сетки Автандилова высчитывали удельную площадь слоев и открытых функционирующих сосудов хориоидеи. Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики. Для оценки достоверности различий при сравнении средних величин использовали непараметрический U -критерий Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Высокоинтенсивное световое воздействие и облучение на фоне аллоксанового диабета вызывали неодинаковой выраженности деструкцию всех компонентов сетчатки, характеризующуюся появлением очагов поражения через 7 сут после облучения. В группе после светового воздействия относительная площадь очагов достигала ($26,8 \pm 0,55$)%, что значительно отличалось от соответствующего показателя после облучения на фоне аллоксанового диабета, который составлял ($56,1 \pm 0,59$)% ($p < 0,05$). Курсовое введение асковертина приводило к снижению дест-

рукции, что выражалось в значимом уменьшении относительной площади очагов до $(13,2 \pm 0,6)\%$ после светового воздействия и до $(39,0 \pm 1,0)\%$ после облучения на фоне аллоксанового диабета ($p < 0,05$), причем в группе с диабетом данный показатель значимо выше соответствующего значения при световом воздействии ($p < 0,05$).

Закономерно наиболее чувствительными к световому воздействию оказались нейросенсорные клетки, точнее, их наружные сегменты, содержащие большое количество полиненасыщенных жирных кислот, наиболее восприимчивых к окислению. Начиная с первых суток после светового облучения в субретинальном пространстве обнаруживались разрушенные наружные сегменты. Во внутренних сегментах наблюдалась деструкция митохондрий, проявляющаяся изменениями как по темному типу (повышение осмиофилии), так и по светлому (отек, расслоение и деструкция крист). На поздних сроках появлялись очаги деструкции с полным отсутствием фотосенсорного слоя. Повреждения ядросодержащей части НК через сутки как после светового, так и после облучения на фоне аллоксанового диабета характеризовались отеком перикариона и пикнозом ядра, реже встречались другие виды деструкции — кариорексис и кариолизис. На 7-е сут после воздействия света изменения носили очаговый характер. В таких очагах обнаруживались единичные ядра НК, подверженные пикнозу и вплотную приближенные к базальному комплексу. Чаше НЯС истончен до 2—3 слоев (в контрольной группе — 12—13 слоев). На 7-е сут после облучения содержание НК с кариопикнозом возрастало до $(49,30 \pm 4,51)\%$ (контроль — $(0,40 \pm 0,02)\%$; $p < 0,05$) в 1-й группе и до $(78,75 \pm 7,24)\%$ во 2-й группе, что значимо отличалось от данных 1-й группы ($p < 0,05$).

В группах с использованием асковертина на 7-е сут после светового воздействия (3-я группа) наблюдалось уменьшение содержания НК с деструкцией ядра до $(4,98 \pm 0,09)\%$, что значимо отличалось от данных 4-й группы, где этот показатель составлял $(7,92 \pm 0,39)\%$ ($p < 0,05$), оставаясь в обеих сравниваемых группах достоверно выше контрольных значений. В поздние сроки во всех группах в очагах количество деструктивно измененных нейронов приближалось к контрольным значениям. Данный факт связан с гибелью большинства деструктивно измененных клеток и их

фагоцитозом с замещением гипертрофированными отростками радиальной глии. Это предположение подтверждает значимое снижение численной плотности ядер НК. К 30-м сут в группе со световым воздействием на фоне аллоксанового диабета она составляла $18\,077,50 \pm 435,70$ в 1 мм^2 (контроль — $39\,601,08 \pm 270,48$), значимо не отличаясь от данных соответствующей группы с использованием асковертина.

Нарушения в нейросенсорных клетках теснейшим образом связаны с изменениями пигментного эпителия, поэтому вопрос о первичности поражения до сих пор остается открытым. Ультраструктурные изменения пигментного эпителия во всех исследуемых группах имели сходный характер и в начальные сроки после экспериментальных воздействий выражались гипертрофией пигментоэпителиоцитов, увеличением размеров апикальных микроворсинок и активацией фагоцитарной активности. При массовой гибели наружных отростков НК пигментоэпителиоциты наряду с макрофагами, мигрировавшими в субретинальное пространство из хориоидеи, участвовали в утилизации продуктов деградации. В очагах поражения одновременно с гипертрофией наблюдались клетки с пикнозом ядра (рис. 1).

Морфометрический анализ показал значимое снижение удельной толщины среза пигментного эпителия сетчатки к 30-м сут. Это, вероятно, объясняется уплощением пигментоэпителиоцитов вследствие их атрофических изменений. В группах с использованием асковертина данный показатель был значимо выше во все сроки эксперимента, а на 1-е и 7-е сут соответствовал или значимо превышал контрольные значения ($p < 0,05$), что свидетельствует в пользу гипертрофии пигментного эпителия (табл. 1). Асковертин, являясь антиоксидантным комплексом, вероятно, защищает пигментный эпителий от губительного действия свободных радикалов, что, в свою очередь, приводит к снижению деструкции НК в группах с использованием препарата.

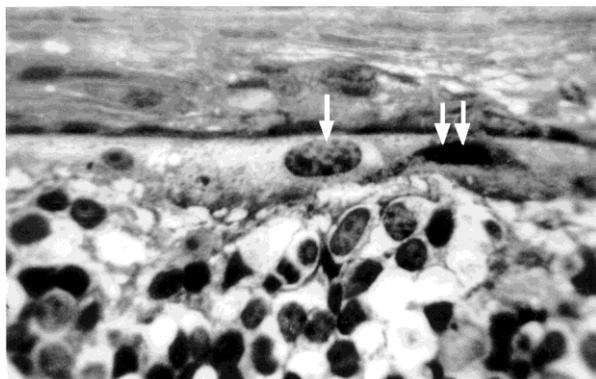


Рис. 1. Структурные изменения сетчатки глаза через 7 сут после светового облучения на фоне аллоксанового диабета в очаге поражения. В пигментном эпителии наряду с гипертрофией (одна стрелка) наблюдались клетки с пикнозом ядра (две стрелки). Отсутствие фотосенсорного и наружного ядерного слоя, внутренний ядерный слой вплотную приближен к пигментному эпителию. Полутонкий срез. Окраска толудициновым синим. Ув. 900

Т а б л и ц а 1

Удельная площадь пигментного эпителия сетчатки крыс при световом воздействии, облучении на фоне аллоксанового диабета и их коррекции асковертином в очагах поражения, %

Группа	1-е сут	7-е сут		14-е сут		30-е сут	
		Очаг	Вне очага	Очаг	Вне очага	Очаг	Вне очага
Контроль	5,42 ± 0,09	5,42 ± 0,09	5,42 ± 0,09	5,42 ± 0,09	5,42 ± 0,09	—	5,42 ± 0,09
1-я	5,25 ± 0,29	5,89 ± 0,57	5,89 ± 0,51	4,12 ± 0,49*	3,69 ± 0,19*	3,19 ± 0,56*	4,13 ± 0,20*
2-я	3,89 ± 0,34*	5,02 ± 0,39	4,37 ± 0,49*	4,02 ± 0,36*	4,31 ± 0,20*	2,99 ± 0,13*	5,00 ± 0,54
3-я	5,48 ± 0,67	6,85 ± 0,59*	6,93 ± 0,55*	5,34 ± 0,36* ⁺	4,71 ± 0,27* ⁺	4,61 ± 0,68 ⁺	4,18 ± 0,32*
4-я	5,91 ± 0,26* [#]	6,63 ± 1,27* [#]	6,12 ± 0,39 [#]	8,24 ± 0,88* [#]	5,65 ± 0,32 [#]	6,83 ± 0,11* [#]	5,01 ± 0,45

Пр и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: достоверность различий ($p < 0,05$): * — по сравнению с контролем; + — между 1-й (световое воздействие) и 3-й (световое воздействие на фоне асковертина) группами; # — между 2-й (световое воздействие на фоне аллоксанового диабета) и 4-й (световое воздействие на фоне аллоксанового диабета с коррекцией асковертином) группами.

Обращало на себя внимание, что очаги поражения захватывали не только наружный, но, в меньшей степени, и внутренний ядерный слой. На данных участках повышалось содержание пикноморфных ассоциативных нейронов во всех исследуемых группах. Максимальные значения в очагах поражения наблюдались на 7-е сут как в группах с коррекцией, так и без нее (рис. 2). В последующие сроки отмечалась тенденция к снижению содержания пикноморфных нейронов ВЯС. В группах с коррекцией содержание пикноморфных нейронов было значимо ниже, чем в группах без введения асковертина, и к 30-м сут значимо не отличалось от контрольных показателей (рис. 2). Вне очагов поражения в группах без коррекции максимальное содержание деструктивно измененных нейронов наблюдалось на 1-е сут, а в группах с коррекцией асковертином — на 7-е сут, оставаясь значимо ниже данных в группах без введения препарата ($p < 0,05$). В последующие сроки этот показатель снижался, и в группах с использованием асковертина на 30-е сут соответствовал контрольным значениям. Выраженность структурных нарушений ассоциативных нейронов была неодинако-

вой. Изменения горизонтальных нейронов были обратимыми и проявлялись расширением цистерн эндоплазматической сети и отеком митохондрий. В группах с коррекцией асковертином обращало на себя внимание большое количество биполярных и амакринных нейронов, измененных по светлomu типу (рис. 3,а). Перикарионы светлых клеток отечны, ультрамикроскопически выявлялась деструкция органелл (рис. 3,б). Особенно много таких клеток на границе с внутренним сетчатным слоем, что соответствует локализации амакринных нейронов.

При электронно-микроскопическом исследовании мультиполярных нейронов ганглионарного слоя сетчатки во всех группах с коррекцией изменения были незначительными и характеризовались в основном расширением цистерн эндоплазматической сети (ЭПС), набуханием митохондрий, уменьшением числа полисом. Однако в ранние сроки на участках сетчатки, соответствующих очагам, встречались нейроны с тотальным и очаговым хроматолизом, но их содержание было значимо ниже, чем в группах без коррекции, и к 30-м сут практически не отличалось от контрольных значений.

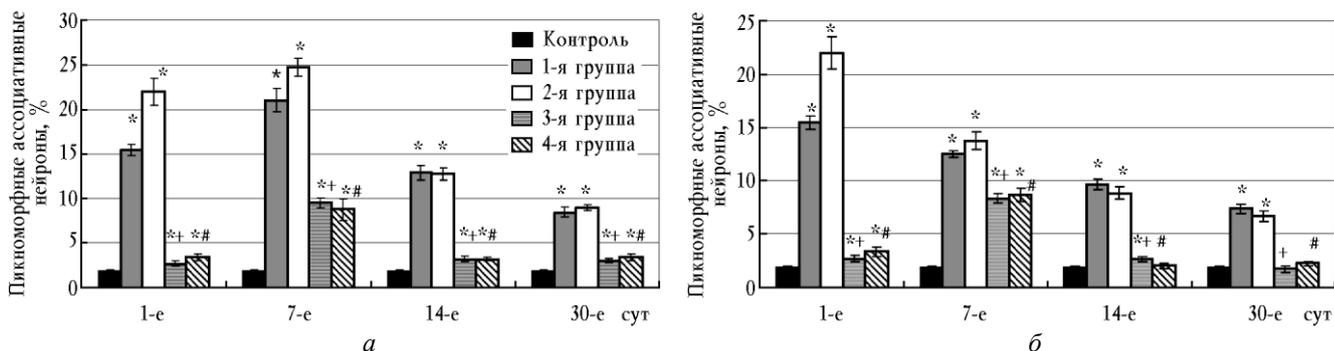
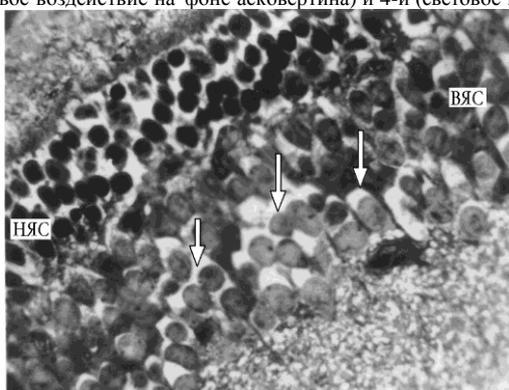
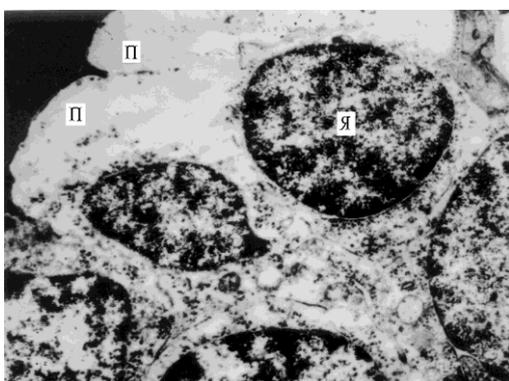


Рис. 2. Содержание пикноморфных ассоциативных нейронов внутреннего ядерного слоя сетчатки крыс при световом воздействии, облучении на фоне аллоксанового диабета и их коррекции асковертином: *a* — очаг; *б* — вне очага. Достоверность различий ($p < 0,05$): * — по сравнению с контролем; + — между 1-й (световое воздействие) и 2-й (световое воздействие на фоне аллоксанового диабета) группами; # — между 3-й (световое воздействие на фоне асковертина) и 4-й (световое воздействие на фоне аллоксанового диабета с коррекцией асковертином) группами



a



б

Рис. 3. Морфологические изменения сетчатки глаза через 1 сут после светового облучения в условиях гипергликемии при введении асковертина: *a* — наружный ядерный слой истончен до 3—4 рядов клеток, во внутреннем ядерном слое большое количество светлых клеток (стрелки) (полутонкий срез, окраска толуидиновым синим, ув. 900); *б* — биполярные нейроны внутреннего ядерного слоя сетчатки глаза (отек перикариона, деструкция органелл), П — перикарион, Я — ядро. Ув. 4500

Повреждение ультраструктуры нейронов сопровождается реакцией со стороны глии. На 1-е сут после всех экспериментальных воздействий часть радиальных

глиоцитов характеризовалась пикнозом ядра, повышением электронной плотности и вакуолизацией цитоплазмы. Наибольшее количество таких клеток обнаруживалось после светового воздействия на фоне аллоксанового диабета. Изменения склеральных отростков в ранние сроки после облучения характеризовались отеком глиоплазмы с деструкцией органелл, в более поздние сроки после облучения наблюдалась их гипертрофия. Подсчет пикноморфных радиальных глиоцитов показал, что максимальные значения данного показателя фиксировались на 7-е сут в очагах поражения во 2-й и 4-й группах — $(23,20 \pm 1,71)$ и $(28,10 \pm 0,85)\%$ соответственно (контроль — $(2,65 \pm 0,13\%)$), к 30-м сут происходило некоторое снижение данного показателя. Это, по-видимому, связано с потенцирующим действием сахарного диабета, так как поражение радиальной глии при рассматриваемой патологии развивается одновременно с изменениями в сосудах сетчатки [4]. В то же время во всех исследуемых группах как в очагах, так и вне очагов отмечался рост показателя глионейронального отношения во внутреннем ядерном слое, максимальные значения которого наблюдались на 30-е сут после воздействия, особенно высоким он был в группе со световым воздействием при введении асковертина — $0,76 \pm 0,02$ (контроль — $0,37 \pm 0,01$). Это, скорее всего, объясняется гибелью части ассоциативных нейронов, численная плотность которых снижалась до $9145,80 \pm 296,42$ в 1 мм^2 (контроль — $11727,60 \pm 200,07$; $p < 0,05$), а также со способностью глии к репродукции путем митотического деления, о чем свидетельствует увеличение численной плотности радиальной глии в 1,6 раза по сравнению с контролем.

На ранних сроках после облучения в группах с коррекцией асковертином наблюдалось расширение

как хориоидальных, так и интратретиальных сосудов. Ультраструктурные изменения эндотелиоцитов и перицитов в начальные сроки после светового воздействия во всех группах характеризовались отеком и деструкцией митохондрий, расширением цистерн ЭПС. Базальная мембрана при этом становилась неровной, местами разволокнялась. В местах полного отсутствия пигментного эпителия и нейросенсорных клеток в результате предшествующей деструкции базальный комплекс содержал дефекты, через которые в сетчатку прорастали новообразованные сосуды (рис. 4). Морфометрический анализ показал, что на 1-е сут после светового облучения с коррекцией асковертином наблюдалось значимое увеличение площади функционирующих сосудов хориоидеи в 1,3 раза, тогда как во всех

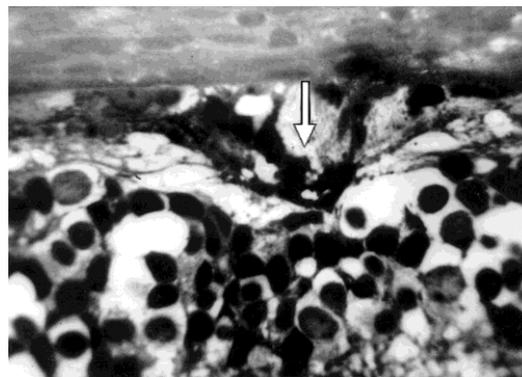


Рис. 4. Неоваскулогенез (стрелка) на 30-е сут после светового облучения с коррекцией асковертином в очаге поражения. Полутонкий срез. Окраска толудиновым синим. Ув. 900

Таблица 2

Удельная площадь открытых функционирующих хориоидальных сосудов крыс при световом воздействии, облучении на фоне аллоксанового диабета и их коррекции асковертином, %

Группа	1-е сут	7-е сут		14-е сут		30-е сут	
		Очаг	Вне очага	Очаг	Вне очага	Очаг	Вне очага
Контроль	0,250 ± 0,003	—	0,250 ± 0,003	—	0,250 ± 0,003	—	0,250 ± 0,003
1-я	0,180 ± 0,030*	0,09 ± 0,01*	0,190 ± 0,070*	0,050 ± 0,007*	0,150 ± 0,010*	0,040 ± 0,005*	0,150 ± 0,008*
2-я	0,140 ± 0,020*	0,10 ± 0,04*	0,140 ± 0,020*	0,050 ± 0,008*	0,120 ± 0,0060*	0,050 ± 0,009*	0,110 ± 0,008*
3-я	0,320 ± 0,010**	0,14 ± 0,01**	0,300 ± 0,020*	0,090 ± 0,020**	0,300 ± 0,030*	0,080 ± 0,006**	0,280 ± 0,030*
4-я	0,210 ± 0,010**	0,23 ± 0,02**	0,230 ± 0,020#	0,060 ± 0,008*	0,210 ± 0,030#	0,060 ± 0,009*	0,200 ± 0,024#

остальных группах происходило снижение данного показателя ($p < 0,05$) (табл. 2). В более поздние сроки в очагах поражения во всех исследуемых группах количество функционирующих сосудов хориоидеи снижалось, значимо отличаясь от контроля. Вне очагов поражения снижение числа функционирующих сосудов хориоидеи происходило более медленно, и изменения были менее выражены по сравнению с аналогичными данными в очагах. Необходимо отметить, что в 3-й и 4-й группах (с коррекцией асковертином) количество функционирующих сосудов хориоидеи было значимо выше данных 1-й и 2-й групп (без применения препарата).

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение асковертина при световом воздействии на фоне аллоксанового диабета оказывает несомненный положительный эффект. Это выражается в сокращении относительной площади очагов поражения, снижении деструкции нейронов и глии сетчатки, а также в улучшении гемодинамики. Один из путей реализации ретинопротекторного эффекта препарата, вероятно, связан с ингибированием перекисного окисления липидов. Мембраностабилизирующее действие асковертина косвенно, путем повышения

индекса деформируемости эритроцитов и, как следствие, снижения их агрегации, способствует уменьшению вязкости крови и улучшению микроциркуляции в хориоидее [7]. Это приводит к защите наружных слоев сетчатки от гипоксии, поскольку их трофика осуществляется за счет хориоидеи. Сохранность пигментного эпителия у леченных асковертином животных также является одним из ключевых моментов в защите наружных слоев сетчатки от продуктов окислительного стресса [5], что ведет к некоторому снижению деструктивно измененных фоторецепторов. Кроме того, пигментный эпителий является барьером для свободных радикалов, тем самым способствуя защите внутренних слоев сетчатки. Данный эффект проявляется в снижении процента деструкции нейронов внутреннего ядерного и ганглионарного слоев в группах с коррекцией асковертином. Курсовое введение асковертина уменьшает синергетический эффект света и диабета, сводя к минимуму разницу между показателями деструкции сетчатки крыс при изолированном облучении и облучении на фоне аллоксанового диабета.

Литература

1. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадринцев Ф.Е. Современные направления медикаментозного лечения пролиферативной диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология. 2003. Т. 4. № 3. С. 96—101.

2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета // Терапевт. арх. 2000. Т. 73. № 4. С. 3—8.
3. Варакута Е.Ю. Структурные изменения сетчатки глаза на ранней стадии аллоксанового диабета при воздействии света высокой интенсивности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2000. 21 с.
4. Гаджиев Р.В. Роль стекловидного тела и состояние сетчатки в патогенезе диабетической ретинопатии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Баку, 1998. 26 с.
5. Кравчук Е.А. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболевания глаз // Вестн. офтальмологии. 2004. № 5. С. 48—51.
6. Островский М.А., Федорович И.Б. Ретиналь как сенситизатор фотоповреждения ретинальсодержащих белков сетчатки глаза // Биофизика. 1994. Т. 39. № 1. С. 13—15.
7. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. 228 с.
8. Черкасов И.С., Усов Н.И., Солдатова А.М., Ковальчук Л.П. Морфологические изменения сетчатой оболочки, вызванные различными источниками света в эксперименте // Офтальмол. журн. 1998. № 6. С. 362—364.
9. Bradham M.S., Montgomery D.M., Moseley H., Dutton G.N. Quatitative assessment of the blue-light hazard during indirect ophthalmoscopy and the increase in the «safe» operating period achieved using a yellow lens // Ophthalmology. 1995. V. 102. № 5. P. 794—804.
10. Ianopol N., Sirbu V., Olaru A. et al. Trauma from light induced by the operating microscope in the rat retina / Biofizika. 1995. V. 40. № 2. P. 354—360.
11. Sakmar T.P., Menon S.T., Marin E.P., Awad E.S. Rhodopsin: insights from recent structural studies // J. Mol. Biol. 2002. V. 22 (316). № 3. P. 693—709.

Поступила в редакцию 24.05.2006 г.
Утверждена к печати 20.11.2006 г.