

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Губаз С.Г.¹, Быкова Е.В.², Курзанов А.Н.¹, Быков И.М.¹, Медведева Е.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар;

²Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Краснодар, e-mail: ilya.bh@mail.ru

Разработка лабораторного мониторинга маркеров воспаления, окислительного стресса, неферментного гликирования белков, факторов роста является перспективным направлением фундаментальных и клинических исследований в современной биохимии и диabetологии. При диабетической ретинопатии особый интерес имеет разработка лабораторных критериев состояния обмена веществ в слёзной жидкости. Целью нашего исследования было определение особенностей изменения показателей окислительного метаболизма в слёзной жидкости больных сахарным диабетом 2-го типа. Для исследования были сформированы 3 группы испытуемых лиц: контрольная группа (n=20), во 2-ю группу были включены больные сахарным диабетом 2-го типа (n=13) без поздних осложнений, 3-ю группу сформировали больные сахарным диабетом 2-го типа с ретинопатией (n=15). Определение показателей окислительного гомеостаза в нестимулированной слёзной жидкости показало снижение защитного потенциала антиоксидантной системы у больных сахарным диабетом, осложненным ретинопатией. Так, у больных 3-й группы железо-восстанавливающая активность биологической жидкости была снижена на 32% относительно контроля и на 24% относительно 2-й группы. Более выраженное снижение – в 2,1 раза – было определено при оценке изменений способности радикальной сорбции слёзной жидкостью относительно контроля, или на 41% относительно 2-й группы. Стимулирование процесса слезотечения сопровождалось разбавлением биологической жидкости, что отражалось в более низких значениях маркеров и более широкой их вариабельности. Тем не менее, и в этом случае удалось определить статистически значимо более низкую способность радикальной сорбции слезы больных 3-й группы, сниженную на 36% в сравнении с показателем контроля. Таким образом, течение осложненного диабетической ретинопатией сахарного диабета 2-го типа сопровождается более тяжелыми нарушениями окислительного гомеостаза на местном уровне.

Ключевые слова: слёзная жидкость, сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, окислительный стресс, антиоксидантная система.

CHANGES IN INDICES OF OXIDATIVE METABOLISM IN LACRIMAL FLUID OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

Gubaz S.G.¹, Bykova E.V.², Kurzanov A.N.¹, Bykov I.M.¹, Medvedeva E.V.¹

¹Kuban state medical university, Krasnodar;

²Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Krasnodar Branch, Krasnodar, e-mail: ilya.bh@mail.ru

The development of laboratory monitoring of markers of inflammation, oxidative stress, non-enzymatic glycation of proteins, growth factors is a promising area of fundamental and clinical research in modern biochemistry and diabetology. In diabetic retinopathy, the development of laboratory criteria for the state of metabolism in the lacrimal fluid is of particular interest. The purpose of the study is to determine the features of changes in the indicators of oxidative metabolism in the lacrimal fluid of patients with diabetes mellitus type 2. For the study, 3 groups of subjects were formed: the control group (n=20); the 2nd group included patients with diabetes mellitus type 2 (n=13) without complications, the 3rd group was formed by patients with diabetes mellitus type 2 with retinopathy (n=15). Determination of indices of oxidative homeostasis in unstimulated lacrimal fluid showed a decrease in the protective potential of the antioxidant system in patients with diabetes mellitus complicated by retinopathy. So in patients of the 3rd group, the iron-reducing activity of the biological fluid was reduced by 32% in comparison with the control group or by 24% in comparison with the 2nd group. A more pronounced decrease by 2.1 times was determined when analyzing the ability of radical sorption by lacrimal fluid relative to the control or by 41% relative to the 2nd group. The stimulation of the lacrimation process was accompanied by dilution of the biological fluid, which was reflected in lower marker values and their wider variability. Nevertheless, it was also possible to determine a statistically significant decrease in ability for radical sorption of tears in patients of the 3rd group, reduced by 36% compared to the control. Thus, the course of diabetes mellitus type 2 complicated by diabetic retinopathy is accompanied by more severe disorders of oxidative homeostasis at the local level.

Keywords: lacrimal fluid, diabetes mellitus, diabetic retinopathy, oxidative stress, antioxidant system.

По прогнозам экспертов, по всему миру к 2030 г. количество больных сахарным диабетом (СД) превысит 550 млн человек. В РФ в настоящее время зарегистрировано более 4 млн больных разными формами СД, при этом более чем в 2 раза это значение увеличилось только за последние 15 лет. Основной проблемой здравоохранения и самих больных с хронической стойкой гипергликемией являются осложнения, связанные с интенсификацией альтернативных путей использования глюкозы, увеличением скорости реакций неферментативного гликирования белков крови, эндотелия сосудов и других структур, интенсификацией свободнорадикальных процессов. Одними из наиболее распространенных осложнений СД является диабетическая ретинопатия (ДР) и катаракта. Согласно эпидемиологическим данным, пролиферативная ДР, представляющая наибольшую угрозу зрению, диагностируется у половины пациентов с не менее 20-летним анамнезом СД 1-го типа [1]. Для более распространенного СД 2-го типа, составляющего 90–95% всех случаев диабета, характерны более длительное развитие с предварительным формированием метаболического синдрома и, соответственно, более поздняя диагностика. Поэтому ДР у таких больных часто (15–20% случаев) выявляется уже непосредственно в момент постановки диагноза «сахарный диабет». Спустя 10 лет после установления диагноза СД диабетическая ретинопатия обнаруживается в 50–60% случаев, а через 30 лет – более чем у 90% больных [2]. Основной патобиохимический механизм, приводящий к повреждению эндотелия сосудов при СД, – хроническая гипергликемия, которая приводит к активации альдозоредуктазы, усилению неферментативного гликозилирования белков, изменению миоинозитолфосфатидилинозитолового механизма, повышению активности протеинкиназы С, активации полиолового пути окисления глюкозы с образованием высокоосмотических соединений, активации конечных продуктов усиленного гликозилирования, усилению перекисного окисления липидов, накоплению свободных радикалов [3–5]. Интенсификация окислительных повреждений ведет к нарушению плотности межклеточных соединений и увеличению проницаемости сосудистых стенок, в том числе сетчатки глаза. Поэтому разработка лабораторного мониторинга маркеров воспаления, окислительного стресса, неферментного гликирования белков, факторов роста является перспективным направлением фундаментальных и клинических исследований в современной биохимии и диабетологии [6]. Особенный интерес для оценки патологического процесса вызывает определение лабораторных показателей на местном уровне, в случае диабетической ретинопатии перспективу имеет разработка лабораторных критериев состояния обмена веществ в слезной жидкости [7]. Состав и свойства слезной жидкости хорошо известны, также имеется ряд исследований, подтверждающих возможность использования этой биожидкости для целей лабораторной диагностики широкого спектра заболеваний и патологических процессов.

Биохимическая оценка прооксидантно-антиоксидантного баланса включает определение большого количества маркеров состояния системы антиоксидантной защиты и окислительных модификаций биомолекул. Антиоксидантная активность, определяемая разными способами, представляет собой параметр, который зависит от содержания различных неферментных метаболитов в биологических жидкостях. В слёзной жидкости содержится восстановленный глутатион, концентрация которого в норме около $98,54 \pm 7,40$ мкмоль/л и превышает концентрацию окисленной формы трипептида в 3,5–4 раза, что свидетельствует о важной метаболической роли данного регулятора редокс гомеостаза в слезе [8]. Также в слезе обнаруживаются токоферол, церулоплазмин и лактоферрин, которые вносят вклад в общую антиоксидантную активность. Аскорбиновая кислота в норме в значимых концентрациях не определяется [9]. Метаболические нарушения в слёзной жидкости описаны для таких заболеваний глаза, как глаукома, кератоконус, синдром «сухого глаза», хронический аллергический конъюнктивит, отек макулы при СД 1-го типа и др. Так, показано, что для больных первичной открытоугольной глаукомой исследование метаболитов оксида азота, ТБК-реактивных продуктов, каталазы в слезе более информативно в сравнении с анализом сыворотки крови и может иметь также прогностическое значение [10, 11].

Цель исследования – определение особенностей изменения показателей окислительного метаболизма в слёзной жидкости больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической ретинопатией.

Материалы и методы исследования

Для исследования были сформированы 3 группы испытуемых лиц: контрольная группа (n=20, средний возраст $39,2 \pm 4,2$ года, 10 мужчин и 10 женщин), которую составили практически здоровые испытуемые лица без соматической и офтальмологической патологии; во 2-ю группу были включены больные сахарным диабетом 2-го типа (n=13, средний возраст $41,4 \pm 3,8$ года, 7 мужчин и 6 женщин) на начальных стадиях развития заболевания без формирования поздних осложнений, в том числе диабетической ретинопатии; 3-ю группу сформировали больные сахарным диабетом 2-го типа с ретинопатией (n=15, средний возраст $44,0 \pm 3,5$ года, 8 мужчин и 7 женщин). Исследуемые лица наблюдались на базе Краснодарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Работа была выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования, без вмешательств в течение заболевания, только с забором биологических жидкостей после установления диагноза. Проведение научно-исследовательской работы было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол заседания № 92 от 13.10.2020 г.).

Первую порцию слёзной жидкости собирали с помощью наконечника лабораторного дозатора с тупым концом без дополнительной стимуляции с двух глаз. Всего в результате сбора биожидкости удавалось получить 30–50 мкл, которые затем разбавляли в 5 раз физиологическим раствором. Также собирали образцы стимулированной слёзной жидкости, слезотечение при этом вызывали поднесением к носу ваты, смоченной нашатырным спиртом, после чего пипеткой собирали слезу с наружной поверхности нижнего века. В образцах слёзной жидкости определяли общую антиоксидантную активность 2 химическими методами, основанными на оценке железо-восстанавливающей способности, и способность биожидкости нейтрализовать радикалы АВТS. Для определения железо-восстанавливающей активности слёзной жидкости использовали реакционную смесь, содержащую ионы Fe^{3+} и 2,2'-дипиридил в ацетатном буферном растворе с рН 3,6. Определение способности радикальной сорбции основано на инкубации с окрашенным раствором катионного радикала АВТS (2,2'-азинобис-3-этилбензотиазолин-6-сульфонат), который, восстанавливаясь, переходит в бесцветную форму. Для лабораторной характеристики ферментативного звена антиоксидантной системы определяли активность каталазы. В качестве маркера окислительного стресса определяли содержание ТБК-реактивных продуктов, коррелирующих с концентрацией продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида – в биологических жидкостях. Для определения лабораторных показателей использовали стандартные методики, адаптированные для малых объемов слёзной жидкости. Для определения каталазной активности применяли методику, основанную на регистрации расхода пероксида водорода в УФ области спектра при 260 нм [12].

Для статистической обработки результатов исследования использовали программу StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc.), в которой рассчитывали параметры описательной статистики, оценивали характер распределения выборок показателей (критерий Шапиро–Уилка), оценивали значимость различий между группами (критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Использование непараметрических методов статистической обработки данных было основано на небольших объемах выборок и отличии характера их распределения от нормального закона. Данные в статье представлены в виде медианы и квартилей ($Me(p25;p75)$).

Результаты исследования и их обсуждение

Определение показателей окислительного гомеостаза в нестимулированной слёзной жидкости показало снижение защитного потенциала антиоксидантной системы у больных сахарным диабетом, осложненным ретинопатией (табл. 1). При этом каких-либо статистически значимых изменений в слезе больных 2-й группы, у которых по данным

офтальмологического обследования не было поздних осложнений сахарного диабета, выявлено не было. Так, у больных 3-й группы железо-восстанавливающая активность биологической жидкости была снижена на 32% относительно контроля. Более выраженное снижение – в 2,1 раза – было определено при оценке изменений способности радикальной сорбции слёзной жидкостью. Однако определение каталазной активности не выявило статистически значимых отличий при сравнении показателей 3-й и 1-й, а также 3-й и 2-й групп.

Таблица 1

Изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы
нестимулированной слёзной жидкости

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	1 (контроль)	2 (СД 2)	3 (СД 2 + ДР)
АОА (FRAP), мМ аскорбиновой кислоты	0,28 (0,26;0,31)	0,25 (0,22;0,27)	0,19*^ (0,15;0,23)
АОА (ABTS), мМ аскорбиновой кислоты	0,35 (0,34;0,37)	0,30 (0,27;0,33)	0,17*^ (0,15;0,20)
Активность каталазы, ммоль/л*мин	0,17 (0,16;0,19)	0,19 (0,16;0,21)	0,14 (0,10;0,16)

Примечания: * – статистически значимые отличия от показателя 1-й группы; ^ – статистически значимые отличия между показателями 2–3-й групп. Сокращения: СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ДР – диабетическая ретинопатия, АОА – антиоксидантная активность, FRAP – железо-восстанавливающая способность, ABTS – способность сорбции катион-радикала 2,2'-азинобис-3-этилбензотиазолин-6-сульфоната.

Статистически значимо более низкими были значения антиоксидантной активности нестимулированной слёзной жидкости больных 3-й группы также при сравнении со значениями соответствующих показателей больных 2-й группы (табл. 1). Так, железо-восстанавливающая активность слезы больных 3-й группы была на 24% ниже показателя больных с неосложненным течением сахарного диабета 2-го типа, а способность сорбции катионного радикала ABTS была на 43% ниже показателя 2-й группы сравнения. Таким образом, определение показателей состояния системы антиоксидантной защиты оказалось недостаточно чувствительным, чтобы дифференцировать больных неосложненным сахарным диабетом от относительно здоровых испытуемых лиц, однако анализ показателей нестимулированной слёзной жидкости позволил дифференцировать больных с диабетической ретинопатией от группы лиц с сахарным диабетом без осложнений. Такие исследования больше подходят для биохимического прогнозирования и мониторинга

развития и течения поздних осложнений сахарного диабета, таких как ретинопатия.

Изменения антиоксидантного статуса слёзной жидкости и связь их с клинической картиной хорошо описаны в некоторых работах. Также имеется информация о том, что нормализация прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса сопровождается затиханием воспалительного процесса, ускорением эпителизации роговицы, сокращением срока лечения больных травматическим кератитом, диабетической ретинопатией и катарактой [13, 14]. Сложный состав и низкие концентрации метаболитов делают анализ антиоксидантного статуса слёзной жидкости нетривиальной задачей. Механизмом упрощения данной задачи, реализованным в настоящем исследовании, является анализ общей антиоксидантной активности, которую можно понимать как некую собирательную или интегральную характеристику [15]. Преимущества определения этого показателя – комплексная оценка состояния окислительного гомеостаза биожидкости и наличие хорошо проработанных методик, оформленных в том числе в коммерческих наборах реагентов, адаптированных для использования на биохимических анализаторах клиничко-диагностических лабораторий [16]. Поэтому такой анализ состояния антиоксидантной системы, на наш взгляд, имеет наибольшие перспективы внедрения в практическую медицину. С учетом этого полученные в нашей работе результаты, свидетельствующие о дисбалансе прооксидантно-антиоксидантной системы у больных сахарным диабетом 2-го типа, усиливающимся по мере прогрессирования заболевания и развития поздних осложнений, можно использовать для контроля эффективности терапии. Кроме того, результаты исследования могут применяться в качестве основы для обоснования проведения антиоксидантной терапии у больных диабетической ретинопатией, в том числе с использованием местных средств, таких как глазные капли с антиоксидантными свойствами.

Таблица 2

Изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы
стимулированной слёзной жидкости

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	1 (контроль)	2 (СД 2)	3 (СД 2 + ДР)
АОА (FRAP), мМ аскорбиновой кислоты	0,16 (0,14;0,17)	0,16 (0,14;0,17)	0,12 (0,09;0,15)
АОА (ABTS), мМ аскорбиновой кислоты	0,22 (0,20/0,25)	0,20 (0,17/0,23)	0,14* (0,11/0,18)
Активность каталазы, ммоль/л*мин	0,15 (0,13;0,16)	0,16 (0,13;0,18)	0,10 (0,08;0,13)

ТБК-РП, усл. ед.	0,43 (0,38;0,46)	0,46 (0,39;0,52)	0,58* [^] (0,53;0,66)
------------------	---------------------	---------------------	-----------------------------------

Примечания: * – статистически значимые отличия от показателя 1-й группы; [^] – статистически значимые отличия между показателями 2–3-й групп. Сокращения: СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ДР – диабетическая ретинопатия, АОА – антиоксидантная активность, FRAP – железо-восстанавливающая способность, АВТС – способность сорбции катион-радикала 2,2'-азинобис-3-этилбензотиазолин-6-сульфоната, ТБК-РП – продукты реакции с 2-тиобарбиутовой кислотой.

Определение показателей окислительного гомеостаза в стимулированной слезной жидкости характеризовалось рядом особенностей (табл. 2). Как и ожидалось, стимулирование процесса слезотечения сопровождалось выраженным разбавлением биологической жидкости, что отражалось в более низких значениях анализируемых маркеров и более широкой их вариабельности. Тем не менее, и в этом случае удалось определить статистически значимую более низкую способность радикальной сорбции слезы больных 3-й группы, сниженную на 36% в сравнении с показателем контроля. Активность каталазы, как и железо-восстанавливающая способность слезной жидкости после стимуляции ее секреции у больных 3-й группы, были ниже показателя испытуемых лиц 1-й и 2-й групп, но такое снижение можно было характеризовать только как тенденцию. Стимуляция выделения слезы позволила получить в несколько раз больший объем биожидкости, достаточный для определения содержания ТБК-реактивных продуктов. Анализ содержания продуктов перекисного окисления биомолекул также показал наличие статистически значимых изменений в биожидкости больных 3-й группы относительно пациентов 1-й и 2-й групп. Содержание ТБК-реактивных продуктов в стимулированной слезе больных сахарным диабетом, осложненным ретинопатией, было на 35% выше контрольного уровня, или на 26% выше уровня значения аналогичного показателя больных 2-й группы. Таким образом, исследование стимулированной слезной жидкости позволило достоверно установить наличие окислительного стресса на местном уровне у больных 3-й группы, как и в случае использования нестимулированной слезы, однако по сравнению с последней изменения были менее выражены. В таких случаях обычно требуется более детальный анализ метаболических профилей, в частности комплексное исследование большого числа показателей антиоксидантно-прооксидантной системы.

Заключение

Анализ полученных результатов позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, течение осложненного диабетической ретинопатией сахарного диабета 2-го типа сопровождается более тяжелыми нарушениями окислительного гомеостаза на местном уровне. При этом исследование маркеров окислительного стресса в нестимулированной

слёзной жидкости позволяет дифференцировать больных сахарным диабетом в зависимости от наличия или отсутствия диабетической ретинопатии. Во-вторых, использование в аналогичных условиях стимулированной слёзной жидкости характеризуется менее выраженными изменениями, недостаточными для определения точного метаболического профиля больных, хотя позволяет исследовать большее количество показателей стандартными биохимическими методами.

Список литературы

1. Conti G., Postelmans L., Dorchy H. Screening for diabetic retinopathy with fluorescein angiography in patients with type 1 diabetes from adolescence to adult life. A retrospective study of the past 30 years of clinical practice in a tertiary Belgian centre. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022. vol. 5 no 1. P. e00304. DOI 10.1002/edm2.304.
2. Gupta M., Singh A., Duggal M., Singh R., Bhadada S., Khanna P. Natural History of Diabetic Retinopathy Through Retrospective Analysis in Type 2 Diabetic Patients-An Exploratory Study. *Front Public Health.* 2021. vol. 9. P. 791378. DOI 10.3389/fpubh.2021.791378.
3. Быков И.М., Попов К.А., Цымбалюк И.Ю., Джимаков С.С., Шашков Д.И., Малышко В.В., Барышев М.Г. Метаболическая коррекция экспериментального аллоксанового диабета средствами антиоксидантной направленности // *Вопросы питания.* 2017. Т. 86, № 3. С. 68-76.
4. Bykov I.M., Popov K.A., Berberidy N.P., Tsybalyuk I.Yu., Ermakova G.A., Pavlyuchenko I.I., Storozhuk P.G., Ovsyannikov V.G. Characterization of the metabolic disorders in rats with alloxan-induced diabetes and chronic alcoholic intoxication. *Medical News of North Caucasus.* 2018. vol. 13. no. 3. P. 511-515. DOI 10.14300/mnnc.2018.13092.
5. Kravtsov A., Kozin S., Basov A., Butina E., Baryshev M., Malysheko V., Moiseev A., Elkina A., Dzhimak S. Reduction of deuterium level supports resistance of neurons to glucose deprivation and hypoxia: study in cultures of neurons and on animals. *Molecules.* 2022. vol. 27. no. 1. P. 243. DOI 10.3390/molecules27010243.
6. Быков И.М., Мелконян К.И., Алексеенко Е.А., Попов К.А. Перспективы неинвазивной диагностики нарушений свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при сахарном диабете 2 типа // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015. № 3-4. С. 531-534.
7. Белямова А.Ф., Калинина Н.М., Чененова Л.В. Содержание цитокинов и иммуноглобулинов в слезной жидкости и сыворотке крови пациентов с синдромом "сухого глаза" и хроническим аллергическим конъюнктивитом // *Офтальмологические ведомости.* 2010. Т. 3, № 3. С. 51-57.

8. Зерний Е.Ю., Головастова М.О., Бакшеева В.Е., Кабанова Е.И., Ишугина И.Е., Ганчарова О.С., Гусев А.Е., Савченко М.С., Лобода А.П., Сотникова Л.Ф., Замятнин А.А., Филиппов П.П., Сенин И.И. Изменения биохимических свойств слезной жидкости при развитии хронической формы синдрома сухого глаза в посленаркозный период. *Биохимия*. 2017. Т. 82, № 1. С. 137-148.
9. Суровая Е.И., Бойчук И.М., Коломийчук С.Г. Состояние антиоксидантной системы по уровню активности ферментов в слезе и содержанию серосодержащих белковых групп в крови и слезе у больных миопией до и после лечения тиоловым препаратом // *Офтальмологический журнал*. 2017. № 4 (477). С. 31-39. DOI 10.31288/oftalmolzh201743139.
10. Glinská G., Krajčíková K., Zakutanská K., Shylenko O., Kondrakhova D., Tomašovičová N., Komanický V., Mašlanková J., Tomečková V. Noninvasive diagnostic methods for diabetes mellitus from tear fluid. *RSC Adv*. 2019. vol. 9. no. 31. P. 18050-18059. doi: 10.1039/c9ra02078k.
11. Zhan X., Li J., Guo Y., Golubnitschaja O. Mass spectrometry analysis of human tear fluid biomarkers specific for ocular and systemic diseases in the context of 3P medicine. *EPMA J*. 2021. vol. 12. no. 4. P. 449-475. doi: 10.1007/s13167-021-00265-y.
12. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 911 с.
13. Воробьева И.В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии // *Вестник офтальмологии*. 2016. Т. 132, № 5. С. 60-67. DOI.org/10.17116/oftalma2016132560-67.
14. Земсков А.М., Ковалевская М.А., Донкарева О.В., Филина Л.А., Ведринцева Н.В. Влияние окислительного стресса на течение послеоперационного периода хирургии диабетической катаракты // *Российский иммунологический журнал*. 2017. Т. 11, № 2 (20). С. 324-330.
15. Popov K., Vykova N., Shvets O., Kochkonian T., Vykov I., Sulashvili N. Peculiarities of evaluation of the oral fluid antioxidant activity in patients with local or systemic diseases. *Georgian Medical News*. 2021. no. 311. P. 68-73.
16. Мелконьянц Т.Г., Быков И.М., Попов К.А., Грушевская Ю.В., Сторожук А.П. Эффективность антиоксидантной коррекции у больных с хронической воспалительной болезнью матки и метаболическим синдромом // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020. Т. 15, № 4. С. 535-538. DOI 10.14300/mnnc.2020.15126.