

# Вплив жиророзчинної форми вітаміну В1 на вміст карбонільних метаболітів у тканинах очей кролів з експериментальною глаукомою, обтяженою діабетом

І.М. Михайцева<sup>1</sup>, В.Р. Юревич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса;

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;

e-mail: iradocira@gmail.com

*Вивчали можливість коригувати бенфотіаміном метаболічний стан карбонільів у тканинах фільтруючого апарату ока тварин, яким моделювали глаукому формуванням високого внутрішньоочного тиску на тлі стрептозотоцинового діабету. Бенфотіамін вводили per os (50 мг на добу, в дозі 17 мг/кг) протягом 2 міс. Встановлено, що препарат ефективно впливав на вміст токсичних карбонільних метаболітів: знижував накопичення метилгліоксалу на 33,7%, гліоксалу на 36,4%, ацетоацетату на 24,2% та карбонільних груп білків на 27,5%. Це свідчить про зменшення дикарбонільного стресу в тканинах дренажної зони очей кроликів. Така метаболічна активність бенфотіаміну в тканинах ока може бути досить корисною для розробки патогенетично спрямованої терапії хворих на глаукому з цукровим діабетом.*

*Ключові слова:* глаукома; діабет; карбонільний стрес; тканини ока; бенфотіамін.

## ВСТУП

Первинна глаукома разом з діабетичною ретинопатією є одними з головних причин незворотної сліпоти у світі. Основними факторами ризику глаукоми вважається як високий внутрішньоочний тиск, так і не пов'язані з ним фактори: погіршений кровотік, метаболічні зміни тощо. Серед останніх активація вільнорадикальних процесів займає головне місце. Формування оксидативного стресу при глаукомі спостерігається як у нервових тканинах сітківки та зорового нерва, так і в тканинах фільтраційної (дренажної) зони ока [1–3]. Таким чином, вільнорадикальні механізми пошкодження залучаються не тільки до формування нейродегенерації в очах, але й призводять до посилення ретенції відтоку очної рідини і підвищення внутрішньоочного тиску внаслідок порушення структури дренажних тканин.

Першочергово дії вільних радикалів піддаються ліпіди, активуючи процеси пере-

© І.М. Михайцева, В.Р. Юревич

кисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Другим етапом порушень окисно-відновних процесів є підвищення в клітинах вмісту ендogenous альдегідів, накопичення активних метаболітів з карбонільними та альдегідними функціональними групами, що призводить до формування стану карбонільного стресу. Нині взаємозв'язок цих процесів розглядається як основний інструмент клітинного пошкодження та, ймовірно, може відігравати патогенетичну роль при формуванні глаукоми та судинних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Останній також може бути фактором ризику глаукомного процесу [4, 5].

З'ясовано, що головним чинником діабетичних ускладнень, включаючи ретинопатію, яка виявляється майже у 80% хворих на ЦД 1-го типу, є гіперглікемія [6, 7]. Відомо, що механізми, які пошкоджують органи і тканини при ЦД, складні і різноманітні, серед яких посилена оксидація біомолекул і процес глікірування. Визнання ролі підвищеного утворення продуктів глікірування при судинних

ускладненнях ЦД – одна з основних гіпотез патогенетичного впливу гіперглікемії. Глюкоза в крові при високому її вмісті зв'язується з функціональними групами білків, ці реакції і називають процесом глікірування. Утворені в надлишку такі карбонільні метаболіти, як метилглюксаль, глюксаль, ацетоацетат надалі формують вельми цитотоксичні кінцеві продукти глікірування (КПП) [8].

Як було сказано вище, при глаукомі підвищується рівень оксидативного стресу в тканинах дренажного апарату ока, включаючи трабекулу. Кінцеві продукти ПОЛ взаємодіють з білками та утворюють сполуки, які викликають їх дисфункцію і змінюють реакції клітин. Вони можуть бути індукторами глаукомного процесу [9].

Повідомлялося, що вміст карбонільних груп у культурах клітин трабекули – структури ока, яка головним чином відповідає за дренаж внутрішньоочної рідини – був утричі підвищеним у донорів похилого віку порівняно з молодими [10]. У роботі корейських дослідників показано, що в клітинах трабекули людини дикарбонільний метаболіт метилглюксаль індукував окисний стрес, що супроводжувалося підвищенням вмісту супероксидів і продуктів дії активних форм кисню на біомолекули клітин. Автори роблять висновок, що утворення кінцевих продуктів глікації в цих метаболічних умовах може викликати дисфункцію трабекули [11]. Таким чином, карбонільний стрес не тільки відіграє роль у патогенетичних механізмах ЦД, а й може бути причетним до глаукомного процесу, зокрема до механізмів регулювання гідродинаміки внутрішньоочної рідини і формування підвищеного офтальмотонусу.

У наших попередніх дослідженнях було показано, що у кроликів зі стрептозотоциновим діабетом і експериментальною глаукомою (офтальмогіпертензією), а особливо при сумісному їх моделюванні виявлено високі концентрації карбонільних метаболітів у тканинах очей [12, 13]. Вивчення можливостей коригування метаболічного стану тканин ока

при глаукомі, яка супроводжується діабетом, в умовах розвинутого карбонільного стресу, є актуальною задачею. Однією з перспективних фармакологічних сполук, потенційно спроможних покращити вирішення цієї задачі, є ліпофільний аналог тіаміну – бенфотіамін.

Протягом багатьох років вітамін В1 – тіамін – застосовується при терапії захворювань периферичної нервової системи. Однак основною проблемою у використанні водорозчинних його препаратів є низька біодоступність. Тіамін погано проникає через ліпідні шари біомембран, при прийомі *per os* значна його частина руйнується в кишечнику ферментами тіаміназами. У зв'язку з цим були спроби розробити жиророзчинні аналоги тіаміну. Так, у 50-ті роки минулого століття синтезовано ліпофільний тіамін – бенфотіамін, біодоступність якого в 5-6 разів вища, ніж у його водорозчинного аналога [14].

Бенфотіаміну притаманна полінаправлена дія. Він позитивно впливає на багато ланок клітинного метаболізму, які порушені при діабеті. Доведено захисний ефект цієї речовини при нефропатії. Застосування бенфотіаміну у хворих на діабетичну нефропатію знижує рівень мікроальбумінурії на 70–80% [15]. Встановлено позитивний його вплив при діабетичній полінейропатії [16]. У щурів зі стрептозотоциновим діабетом підвищувалося виживання кардіоміоцитів під дією бенфотіаміну [17]. Проспективні когортні дослідження із застосуванням останнього у пацієнтів з ЦД при вживанні продуктів з високим вмістом КПП показали, що це похідне тіаміну запобігає окисному стресу і дисфункції ендотелію у осіб з ЦД 2-го типу при підвищеному надходженні екзогенних продуктів глікірування [18]. Важливим механізмом дії бенфотіаміну є зменшення вмісту в цитоплазмі клітин метилглюксалу, який реагує з вільними аміногрупами білків, що призводить до утворення кінцевих продуктів надлишкового глікірування [19].

Метою нашої роботи було вивчення впливу бенфотіаміну на вміст карбонільних

метаболітів у тканинах дренажного апарату ока у кроликів з експериментальним діабетом на фоні глаукоми (офтальмогіпертензії).

## МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 32 кроликах віком 1,5–2 роки породи шиншила, масою близько 3 кг. Роботу проводили з урахуванням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986), «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ України та законом України «Про захист тварин від жорстокого звернення» (№ 1759-VI від 15.12.2009).

Кроликів розділили на три групи: дві дослідні і контрольну. До 1-ї дослідної групи ( $n = 10$ ) ввійшли тварини з модельованою глаукомою і діабетом, до 2-ї тварини ( $n = 12$ ), яким на тлі діабету і глаукоми вводили бенфотіамін. До контрольної групи ( $n = 10$ ) входили інтактні тварини. Діабет викликали ін'єкцією стрептозоточину в крайову вену вуха (65 мг/кг) [20]. Через тиждень після його моделювання у тварин на тлі гіперглікемії викликали офтальмогіпертензію. Для цього в передню камеру очей вводили 0,25 мл 2%-го розчину метилцелюлози [21]. Під час цієї процедури тварин піддавали загальній анестезії введенням кетаміну (50 мг/кг), місцево за 1 хв до ін'єкції застосовували очні краплі 0,5%-го розчину прокаїну гідрохлориду в кон'юнктивальний мішок. Бенфотіамін вводили *per os* у дозі 17 мг/кг – 50 мг на добу (по 25 мг двічі на день) протягом 2 міс. Усім тваринам перед експериментом і впродовж нього вимірювали внутрішньоочний тиск з використанням пневмотонометра TOPCON ST-80 під місцевою анестезією.

У кінці спостереження тварин виводили з експерименту етаназією за допомогою летальної дози пентобарбітолу натрію (100 мг/кг), який вводили в маргінальну вухну вену. Препарування очей та відбір тканин кута пе-

редньої камери (КПК), а саме трабекули, частини райдужної оболонки і цилиарного тіла, здійснювали на льоду. В тканинах визначали вміст карбонілів: діальдегідів гліюксалю, метилгліюксалю і кетону ацетоацетату, а також вміст карбонільних груп білків. Усі біохімічні дослідження вмісту метаболітів проводили спектрофотометричними методами. Методика визначення вмісту метилгліюксалю основана на вимірюванні продукту його реакції з глутатіон-S-лактоілглутатіоном, що має максимум поглинання при довжині хвилі 240 нм [22]. Вміст гліюксалю визначали як похідну, утворену 2,3-діамінофеназіном в 4,3 N оцтової кислоти, при довжині хвилі 600 нм [23].

Вміст ацетоацетату визначали за допомогою зниження концентрації відновленої форми нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД), що витрачається в реакції відновлення ацетоацетату ферментом 3-гідроксибутиратдегідрогеназою при довжині хвилі 340 нм [22]. Вміст карбонільних груп вимірювали за хромогенним продуктом взаємодії цих груп білків з 2,4-динітрофенілгідразіном [24].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета SPSS 11 і Statistica 5.5, вірогідність відмінностей оцінювали за критерієм *t* Стьюдента. Зміни вважали вірогідними при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У кроликів з діабетом і з глаукомою вміст метилгліюксалю і гліюксалю був підвищеним на 98, і 120% відповідно ( $P < 0,001$ ) порівняно з контролем, тоді як у групі тварин, де одночасно з моделюванням діабету і глаукоми їм вводили бенфотіамін, ці показники вірогідно підвищувалися на 31,3 і 40% відповідно відносно контрольних значень (табл. 1). Порівнюючи результати двох дослідних груп встановлено, що бенфотіамін знижував вміст метилгліюксалю на 33,7% при моделюванні діабету і глаукоми, а гліюксалю – на 36,4% ( $P < 0,05$ ). Раніше нами було встановлено, що при моделюванні у кроликів стрептозоточи-

**Таблиця 1. Вміст (нмоль/г) оксоальдегідів у тканинах кута передньої камери ока кроликів при моделюванні глаукоми на тлі експериментального діабету та з лікуванням бенфотіаміном (M ± m)**

Групи тварин	Метилглюксаль	Глюксаль
Інтактні тварини (n = 10)	0,048 ± 0,003	0,015
Дослідні тварини без лікування (n = 10)	0,095 ± 0,006 P <sub>1</sub> < 0,001	0,033 ± 0,0009 P <sub>1</sub> < 0,001
Дослідні тварини, яких лікували (n = 12)	0,063 ± 0,004 P <sub>1</sub> < 0,001; P <sub>2</sub> < 0,05	0,021 ± 0,01 P <sub>1</sub> < 0,001; P <sub>2</sub> < 0,05

Примітки: тут і в табл. 2 P<sub>1</sub> – рівень значущості відмінностей щодо контролю; P<sub>2</sub> – рівень значущості відмінностей щодо значень у дослідній групі без лікування.

нового діабету, а також при офтальмогіпертензії вміст метилглюксалю і ацетоацетату в дренажному апараті ока (тканини КПК) був вищим щодо контролю. Разом з тим показано, що особливо виражені зміни вмісту цих сполук спостерігались у групі сумісного моделювання діабету і експериментальної глаукоми. Накопичення карбонільних продуктів обміну в тканинах КПК ока може спричиняти значний цитотоксичний ефект і викликати погіршення структурно-функціонального стану фільтруючого апарату ока [11, 12].

Слід відмітити, що застосування при глаукомі на тлі діабету жиророзчинної форми вітаміну В1 – бенфотіаміну – впливало на карбонільний метаболізм в оці. Встановлено, що тривале системне його введення тваринам ефективно діяло на вміст токсичних карбонільних метаболітів – метилглюксалю та глюксалю – в тканинах ока, а саме істотно знижувало їх накопичення в дренажній системі очей.

Також при моделюванні глаукоми на тлі діабету змінювався вміст ацетоацетату та

карбонільних груп білків під впливом введення бенфотіаміну (табл. 2). Вміст ацетоацетату був підвищеним у тварин, яким не вводили цей препарат на 85,1%, карбонільних груп – на 76% (P < 0,001) щодо контролю. У тварин, які отримували лікування бенфотіаміном, вміст ацетоацетату був вищим від контролю на 40%, карбоксильних груп – на 27,7% (P < 0,001). При порівнянні дослідних груп без та з лікуванням бенфотіаміном вміст цих метаболітів також вірогідно відрізнявся. Під впливом бенфотіаміну вміст ацетоацетату знизився на 24,2%, карбоксильних груп – на 27,5% при моделюванні діабету і глаукоми (P < 0,05).

Таким чином, отримані результати свідчать, що в умовах експериментальної глаукоми, відтвореної на тлі стрептозотоцинового діабету у кроликів, бенфотіамін, котрий вводили системно у високих дозах (в середньому 17 мг/кг), значною мірою знижував вираженість дикарбонілового стресу в дренажній зоні очей кроликів (тканинах КПК – трабекула, шлеммов канал, частина райдувної

**Таблиця 2. Вміст ацетоацетату та карбонільних груп у тканинах кута передньої камери ока кроликів при моделюванні глаукоми на тлі експериментального діабету та з лікуванням бенфотіаміном**

Групи тварин	Ацетоацетат, мкмоль/г	Карбонільні групи білків, нмоль/г
Інтактні тварини (n = 10)	0,087 ± 0,006	5,34 ± 0,30
Дослідні тварини без лікування (n = 10)	0,161 ± 0,01 P <sub>1</sub> < 0,001	9,41 ± 0,60 P <sub>1</sub> < 0,001
Дослідні тварини, яких лікували (n = 12)	0,122 ± 0,007 P <sub>1</sub> < 0,001; P <sub>2</sub> < 0,05	6,82 ± 0,45 P <sub>1</sub> < 0,001; P <sub>2</sub> < 0,05

оболонки і циліарного тіла), зменшуючи накопичення в них токсичних метаболітів гліюксалю, метилгліюксалю, ацетоацетату та вміст карбонільних груп білків. Вважаємо, що така метаболічна активність бенфотіаміну в тканинах ока може бути досить корисною в розробці патогенетично спрямованої терапії хворих на ЦД з глаукомою.

У нашій роботі було додатково показано, що підвищений внутрішньоочний тиск сприяє значному накопиченню у тварин з діабетом токсичних оксоальдегідів (гліюксалю та метилгліюксалю) в тканинах КПК ока. Таким чином, доведено підвищення інтенсивності гліюкірування в цих анатомічних структурах ока і основним механізмом може бути посилення оксидативного стресу.

Відомо, що бенфотіамін здатний впливати на клітинні механізми за кількома метаболічними шляхами, одним з них є зниження вираженості дикарбонільного стресу в організмі. Важливим механізмом його дії – зменшення вмісту в цитоплазмі клітин метилгліюксалю, який реагує з вільними аміногрупами білків, що призводить до утворення кінцевих продуктів надлишкового гліюкірування (AGEs – advanced glycation end products) [25]. AGEs відповідальні за формування клітинної дисфункції, розвиток запальних процесів і патології судинної стінки [26–28].

Отримані нами результати на моделях у тварин діабету і глаукоми свідчать про ефективне зниження в тканинах ока під впливом бенфотіаміну дикарбонільних метаболітів гліюксалю і метилгліюксалю. Нами були застосовані відносно високі дози ліпофільного похідного тіаміну – 50 мг на добу (17 мг/кг). Обґрунтуванням застосування високих доз бенфотіаміну послужили дані клінічних і експериментальних досліджень. Так, за умов стрептозотоцинового діабету у мишей внутрішньоочеревинне введення цього препарату в дозі 100 мг/кг знижувало церебральний окисний стрес [29]. У клінічному подвійному плацебо-контрольованому дослідженні BENDIP, в якому одна група

пацієнтів з діабетичною полінейропатією отримувала 300 мг бенфотіаміну на день, інша – 600 мг, було доведено, що позитивна невропатична симптоматика значно більш виражено проявилася при дозуванні 600 мг препарату на добу [16].

Підсумовуючи отримані результати, можна констатувати, що високі дози жиророзчинного тіаміну – бенфотіаміну – значною мірою запобігали встановленню високого рівня гліюкірування білків у тканинах дренажної зони ока, накопиченню токсичних карбонільних метаболітів та знижували вираженість карбонільного стресу у тварин з моделлю глаукоми на тлі стрептозотоцинового діабету. Ці результати сприятимуть розробці стратегії патогенетичного лікування глаукоми у хворих на ЦД.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

**И. Н. Михейцева, В.Р. Юревич**

#### **ВЛИЯНИЕ ЖИРОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ВИТАМИНА В1 НА СОДЕРЖАНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В ТКАНЯХ ГЛАЗ КРОЛИКОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ, ОТЯГОЩЕННОЙ ДИАБЕТОМ**

В работе было изучена возможность корректировать бенфотиамином метаболическое состояние карбониллов в тканях фильтрующего аппарата глаза животных, которым моделировали глаукому путем формирования высокого внутриглазного давления на фоне стрептозотоцинового диабета. Бенфотиамин вводили *per os* (50 мг в сутки, в дозе 17 мг/кг) в течение 2 мес. Препарат эффективно влиял на содержание токсичных карбонильных метаболитов: снижал накопление метилглюкоксаля на 33,7%, глюкоксаля на 36,4%, ацетоацетата на 24,2% и карбонильных групп белков на 27,5%. Это свидетельствует об уменьшении дикарбонильного стресса в тканях дренажной зоны глаз кроликов. Такая метаболическая его активность в тканях глаза может быть весьма полезной в разработке патогенетически направленной терапии больных глаукомой с сахарным диабетом.

Ключевые слова: глаукома; диабет; карбонильный стресс; ткани глаза; бенфотиамин.

I.N. Mikheyteva<sup>1</sup>, V.R. Yurevich<sup>2</sup>

## THE EFFECT OF THE FAT-SOLUBLE FORM OF VITAMIN B1 ON THE CARBONYL METABOLITES CONTENT IN THE EYE TISSUES OF RABBITS WITH EXPERIMENTAL GLAUCOMA, AGGRAVATED BY DIABETES

The study of interconnection of redox processes and carbonyl metabolism as mechanisms of cell damage and the formation of oxidative and carbonyl stress as pathogenetic factors of many pathological conditions in the body is one of the topical problem of modern biomedical sciences. Primary glaucoma and diabetes mellitus are just such diseases. A problem that needs to be solved is also the development of effective and safe ways of correcting these disorders. The study examined the possibility of correcting with benfotiamine (BFT) the metabolic state of carbonyls in the tissues of the eye filtering apparatus of the animals, which were modeled glaucoma by forming high intraocular pressure against streptozotocin diabetes. BFT was administered *per os* (50 mg per day, 17 mg/kg body weight) for 2 months. It effectively affected the level of toxic carbonyl metabolites: it reduced the accumulation of methylglyoxal, glyoxal, acetoacetate and the content of carbonyl groups of proteins, that indicates a decrease in dicarbonyl stress in the drainage zone tissues of the rabbit's eyes. Such metabolic activity of BFT in the eye tissues can be very useful in the development of pathogenetically directed therapy for patients with glaucoma and diabetes.

Key words: glaucoma; diabetes; carbonyl stress; eye tissue; benfotiamine.

<sup>1</sup>Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine, Odesa;

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: iradocira@gmail.com

### REFERENCES

- Gülğün Tezel. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res.* 2006; 25(5): 490-513.
- Paloma B Liton, Pedro Gonzalez. Stress response of the trabecular meshwork *J Glaucoma.* 2008;17(5):378-85.
- Sacca SG, Izzotti A, Rossi P, Traverso C. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res.* 2007; 84:389-99.
- Astahov YuS, Krylova IS, Shadrichev FE. Is diabetes a risk factor for primary open-angle glaucoma. *Klin Oftalmol.* 2006;7(3):91-4. [Russian].
- Vorobyeva IV, Sherbakova EV. Glaucoma and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Oftalmologiya.* 2014;11(3):4-12. [Russian].
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352: 837-53.
- Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G, et al. Prevalence of chronic complications, metabolic control and nutritional intake in type 1 diabetes: comparison between different European regions. *EURUDIAB Complications Study group. Horm Metab Res.* 1999;31:680-5.
- Korkushko OV, Shatilo VB, Chizhova VP, et al. The body's response to an acute hypoxic test in healthy humans and individuals with prediabetic disorders of carbohydrate metabolism. *Fiziol Zh.* 2016;62(1):34-42.
- Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2008;153(1):6-20.
- Caballero M, Liton PB, Challa P, Epstein DL, Gonzalez P. Effects of donor age on proteasome activity and senescence in trabecular meshwork cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323(3):1048-54.
- Seung Hee Lee, Sin Hoo Kim, Jae Woo Kim. Effect of methylglyoxal on the oxidative stress in trabecular meshwork cells. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2009;50(10):1569-75.
- Yurevich VR. The effect of ophthalmic hypertension on the level of glycation products in tissues of the anterior chamber angle of the eye of animals with streptozotocin diabetes. *Oftalmol Zh.* 2016;1:43-47. [Russian].
- Yurevich VR, Mikheyteva IN. Dicarbonyl stress in eye tissues of rabbits with ocular hypertension in experimental diabetes. *Ukr Zh Med Biol Sportu.* 2019;2(18):100-6. [Russian].
- Hammes H, Du X, Edelstein D et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med.* 2003; 9:1-6.
- Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes.* 2003;52:2110-19.
- Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp Clin Endocrin Diabetes.* 2008;116:1-6.
- Ceylan-Isik AF, Wu S, Li Q, et al. High-dose benfotiamine rescues cardiomyocyte contractile dysfunction in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Appl Physiol.* 2006;100:150-6.
- Stirban A, Negrean M, Stratmann B, et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2064-71.
- Stracke H, Hammes H P, Werkmann K, et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Diabetes.* 2001;109:330-6.
- Masood Saleem Mir, Mohammad Maqbool Darzi, Omer Khalil Baba, et al. Streptozotocin induced acute clinical effects in rabbits. *Iran J Pathol.* 2015;10(3):206-13.

21. Zhu MD, Cai FY. Development of experimental chronic intraocular hypertension in the rabbit. *Austral and New Zeland J Ophthalmol.* 1992;20:225-34.
22. Bergmeyer HU. *Methoden der enzymatischen analyse / herausgegeben von H.U. Bergmeyer.* Berlin, 1970;1454-56;1776-79.
23. Dechary JM, Kun E, Pitot HC. Spectrophotometric determination of ethanedial. *Anal Chem.* 1954;26:449-52.
24. Davanand CD, Vegi PK. Protein carbonyl content as a stable oxidative stress marker in type II diabetes. *Int J Biol Med Res.* 2012;3:2362-5.
25. Thornalley P J, Jahan I, Ng R. Suppression of the accumulation of triosephosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycaemia by thiamine *in vitro.* *J Biochem.* 2001;129: 543-9.
26. Kozlov SG, Gabbasov ZA, Byazrova SV. Excessive formation of glycation end products as a possible reason for the increased risk of restenosis after stenting of coronary arteries in patients with diabetes mellitus. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2015;3:5-13. [Russian].
27. Wautier J-L and Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res.* 2004;95:233-8.
28. Aso Y, Inukai T, Tayama K. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2000;37(2):87-92.
29. Wu S, Ren J. Benfotiamine alleviates diabetes-induced cerebral oxidative damage independent of advanced glycation end-product, tissue factor and TNF-alpha. *Neurosci Lett.* 2006;394(2):158-62.

*Матеріал надійшов  
до редакції 07.10.2019*