

ВЛИЯНИЕ ЦИТОМЕДИНОВ НА ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У БОЛЬНЫХ НА РАННИХ СТАДИЯХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Н. А. Гаврилова¹, Т. Н. Федорова², С. В. Трофимова⁴,
И. В. Пименов³, Н. И. Ланевская¹

Исследовано влияние эпиталамина и ретиналамина на гемостатический и антиоксидантный потенциалы у больных на ранних стадиях диабетической ретинопатии (ДР). Установлено, что эпиталамин оказывает дозозависимый антиоксидантный эффект; ретиналамин нормализует показатели локального гемостатического потенциала только в условиях полного восстановления антиоксидантной активности и выравнивания уровня липидных гидроперекисей. Для коррекции патологических изменений антиоксидантного и гемостатического потенциалов и предотвращения их сосудоповреждающего действия у пациентов на ранних стадиях ДР рекомендуется комбинированное применение эпиталамина и ретиналамина.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, ретиналамин, эпиталамин, антиоксидантный потенциал, гемостатический потенциал

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений сахарного диабета является диабетическая ретинопатия (ДР), приводящая к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности.

В связи с тем что эффективность лечения ДР значительно снижается по мере ее прогрессирования, проблема поиска новых эффективных лечебно-профилактических методов для больных на ранних стадиях ДР актуальна и социально значима.

Важным патогенетическим механизмом развития сосудистых осложнений при сахарном диабете является окислительный стресс, сопровождающийся усилением свободнорадикальных процессов и снижением функционирования эндогенной антиоксидантной системы [11, 14, 16]. Обладая высокой биологической активностью, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) оказывают сосудоповреждающее действие, одним из направлений реализации которого является усиление процессов тромбогенеза и развитие гиперкоагуляционного синдрома [1, 2, 17]. В связи с этим с целью предотвращения развития микроангиопатии в условиях окислительного стресса целесообразно применение антиоксидантов в комплексе с препаратами, оказывающими положительное влияние на коагуляционный гемостаз и реологические свойства крови [9].

В последние годы в клинической практике получили распространение цитомедины — полипептиды, выделенные из органов и тканей животных, оказывающие специфическое воздействие на функциональную

деятельность того органа, из которого они выделены, и неспецифическое, связанное с модуляцией гемостаза и антиоксидантной активности.

Из этой группы веществ антиоксидантной активностью обладает препарат эпифиза эпиталамин, антиагрегантным, антикоагулянтным и фибринолитическим свойствами — лекарственный препарат сетчатки ретиналамин [3 – 6, 8, 12, 18].

Цель исследования — изучить характер модулирующего воздействия эпиталамина и ретиналамина на гемостатический и антиоксидантный потенциалы у больных с ранними стадиями ДР.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование и лечение 14 пациентов с ранними стадиями ДР [10] в возрасте от 25 до 50 лет. Группа была сформирована на основании результатов обследования больных с СД с использованием разработанных нами диагностических критериев ранних стадий ДР. Контрольную группу составили 12 практически здоровых человек в возрасте от 21 до 30 лет.

Всем пациентам был проведен основной курс лечения цитомединами: ретиналамин (по 5 мг парабульбарно), эпиталамин (по 10 мг внутримышечно), ежедневно однократно в течение 14 дней. Дополнительный курс (после основного) лечения эпиталамином (10 мг внутримышечно в течение 6 дней) был проведен 6 пациентам.

Больных обследовали до и после лечения с помощью принятых в офтальмологии методик: визометрия, биомикроскопия, периметрия, офтальмоскопия. Для более детального и объективного определения стадии развития патологического процесса использовали дополнительные методы обследования — флюоресцентную ангиографию и электроретинографию.

Для оценки состояния системного гемостатического потенциала определяли протромбиновое, тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество фибриногена на одноканальном коагулометре Clot-1A с использованием наборов HemoStat. Процессы фибринолиза и ретракции оценивали электрокоагулографическим методом. Состояние локального гемостатического потенциала определяли на основании исследования коагуляционной и фибринолитической активности слезной жидкости (ФАСЖ) по методикам Е. Е. Сомова и В. В. Бржеского [7]. Состояние углеводного об-

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва, 127473, ул. Десятская, 20.

² НИИ неврологии РАМН.

³ Московский диабетологический центр.

⁴ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН.

мена в тканях глаза изучали на основании неоднократного исследования концентрации глюкозы в слезной жидкости (СЖ) с одновременным определением уровня сахара в крови гексоки-назным методом на микропланшетном фотометре Anthos (Австрия). Забор СЖ осуществляли микродозатором Hamilton, объем исследуемого материала составлял 4–5 мкл.

Состояние ПОЛ у пациентов оценивали по ряду кинетических параметров Fe^{2+} -индуцированной хемилуминесценции (ХЛ) в суспензии липопротеинов, выделенных из сыворотки крови по методу Ю. М. Лопухина в модификации Т. Н. Федоровой [13, 15]. В работе анализировали следующие параметры ХЛ: h — быстрая вспышка хемилуминесценции, ее интенсивность характеризует уровень гидроперекисей липидов, τ — латентный период, свидетельствующий о резистентности липопротеинов к дальнейшему окислению за счет антиоксидантного потенциала изучаемой системы, H — способность липопротеинов к окислению, отражающая максимально возможную интенсивность ПОЛ. Измерения Fe^{2+} -индуцированной ХЛ липопротеинов проводили на люминометре 1251, LKB (Швеция).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования процессов ПОЛ в липопротеинах крови, полученных до лечения, показал, что у всех пациентов наблюдалось значительное ($p_1 < 0,0001$) снижение длительности латентного периода (τ) ХЛ (табл. 1) по сравнению с контролем, что свидетельствовало о снижении уровня эндогенных антиоксидантов. Значения других изучаемых параметров ХЛ (гидроперекисей липидов и способности липопротеинов к окислению) от контрольных величин не отличались.

При наличии у всех пациентов повышенного уровня коагуляционной активности СЖ, на системном уровне было отмечено, что в 57 % случаев (8 человек), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время находятся на нижней границе нормы или снижены, а протромбиновый индекс находится на верхней границе нормы. В 28,5 % (4 человека) были снижены показатели фибринолиза и ретракции сгустка крови (табл. 2), что свидетельствовало о наличии тенденции к увеличению системного гемостатического потенциала.

Анализ результатов исследования состояния процессов ПОЛ сразу после основного курса лечения показал, что у всех больных отмечалось увеличение ($p < 0,026$) длительности латентного периода ХЛ, что может свидетельствовать о повышении уровня эндогенных антиоксидантов. Однако по отношению к норме, уровень эндогенных антиоксидантов оставался достоверно сниженным ($p < 0,001$).

При исследовании коагулологических параметров крови выявлено увеличение протромбинового, тромбинового времени и АЧТВ в 62,5 % случаев (5 человек из 8), у 3 человек нормализовались фибринолиз и ретракция. Полученные данные могут свидетельствовать о некотором замедлении процессов коагуляции, тенденции к усилению фибринолитической активности и нормализации реологических свойств крови. Исследование локального гемостатического потенциала показало, что в 57 % случаев (8 человек) снизилась коагу-

ляционная активность СЖ, у всех пациентов нормализовалась ФАСЖ (см. табл. 2).

Пациентам, у которых оставалась сниженная антиоксидантная активность и повышенная коагуляционная активность СЖ (6 человек) был проведен дополнительный курс лечения эпиталамином. После лечения отмечалась нормализация уровня эндогенных антиоксидантов до контрольных значений и отмечено достоверное ($p < 0,043$) снижение уровня липидных гидроперекисей по сравнению с исходными данными.

Показатели коагуляционной активности СЖ и системного гемостатического потенциала у этих больных после дополнительного курса соответствовали нормальным значениям.

Таким образом, установлено, что эпиталамин обладает дозозависимым антиоксидантным эффектом, так как после проведения основного курса лечения (суммарная курсовая доза препарата 140 мг) наблюдалось некоторое повышение уровня эндогенного антиоксидантного потенциала, не достигающее нормальных значений; после проведения дополнительного курса лечения (суммарная курсовая доза — 200 мг) отмечалось полное его восстановление. Применение ретиналамина позволило нормализовать показатели локального гемостатического потенциала в СЖ только в условиях полного восстановления антиоксидантной активности и выравнивания уровня липидных гидроперекисей, что может свидетельствовать об определенном регуляторном влиянии эндогенной антиоксидантной системы на состояние коагуляционного звена гемостаза на ранних стадиях развития ДР.

ВЫВОДЫ

1. Эпиталамин, при применении его у больных на ранних стадиях диабетической ретинопатии (ДР), оказывает дозозависимый антиоксидантный эффект.

Таблица 1. Влияние цитомединов на параметры Fe^{2+} -индуцированной хемилуминесценции липопротеинов сыворотки крови пациентов с ранними стадиями диабетической ретинопатии

Сроки лечения	h , мВ	τ , с	H , мВ
Контрольная группа ($n = 12$)	$92,8 \pm 10,2$	$93,2 \pm 17,3$	1195 ± 213
До лечения ($n = 14$)	$86,2 \pm 20,2$	$43,1 \pm 8,1$ $p_1 < 0,0001$	1195 ± 232
После основного курса лечения ($n = 14$)	$95,4 \pm 14,8$	$57,7 \pm 27,9$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,026$	1111 ± 201
После дополнительного курса лечения ($n = 6$)	$75,2 \pm 21,0$ $p_1 < 0,024$ $p_2 < 0,043$	$92,5 \pm 14,7$ $p_2 < 0,028$ $p_3 < 0,043$	1234 ± 442

Примечание. p_1 — достоверность различий по отношению к норме, p_2 — по отношению к 1 суткам наблюдения (до лечения), p_3 — между 1-м и 2-и курсом лечения.

Таблица 2. Влияние цитамединов на показатели коагуляционной и фибринолитической активности плазмы крови и слезной жидкости у больных с ранними стадиями диабетической ретинопатии

Показатель	Норма	До лечения (n = 14)	После лечения	
			После основного курса (n = 14)	После дополнительного курса (n = 6)
ПВ, с	10 – 14	10,0 ± 0,5	14,1 ± 0,9	13,4 ± 0,7
ТВ, с	8 – 14	11,0 ± 1,1	13,4 ± 0,8	13,0 ± 0,4
АЧТВ, с	26,1 – 36,3	26,6 ± 1,9	35,8 ± 1,2*	33,8 ± 1,1
Фибриноген, мг/дл	150 – 375	267,7 ± 7,8	280,4 ± 7,6	244,4 ± 7,2
Плотность сгустка	0,14 – 0,46	0,2 ± 0,07	0,33 ± 0,11	0,31 ± 0,1
Начало ретракции фибринолиза	7'10" – 9'35"	7'14" ± 50"	8'40" ± 1'08'	8'48" ± 44"
Скорость ретракции, у.е.	0,07 – 0,13	0,06 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,1 ± 0,01
К-во жидкости, у.е.	0,79 – 1,39	0,83 ± 0,05	1,2 ± 0,04	1,26 ± 0,04
Коагуляционная активность СЖ, с	32,6 ± 4,1	61,4 ± 6,6*	41,3 ± 4,6	32,6 ± 4,1**
ФАСЖ, Ед/мл	1098,1 ± 46,4	1078,2 ± 19,4	1112,2 ± 21,5	1140,8 ± 16,4

Примечание. ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

2. Ретиналамин в условиях полного восстановления антиоксидантной активности и выравнивания уровня липидных гидроперекисей нормализует показатели локального гемостатического потенциала у больных на ранних стадиях ДР.

3. Целесообразно комбинированное применение эпителиамина и ретиналамина у больных на ранних стадиях ДР с целью коррекции патологических изменений антиоксидантного и гемостатического потенциалов, предотвращения их сосудоповреждающего действия и дальнейшего прогрессирования данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, *Липиды, липопротеиды и атеросклероз*, Санкт-Петербург (1999).
2. А. С. Ефимов, *Диабетические ангиопатии*, Москва (1989), с. 50.
3. А. Ш. Гармаева, *Регуляторные пептиды в норме и при патологии*, Москва (1991), сс. 72 – 73
4. В. Н. Анисимов, А. В. Арутюнян, В. Х. Хавинсон, *Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма*, Москва (1996), сс. 111 – 112.
5. В. В. Нероев, С. В. Трофимова, В. Х. Хавинсон, *Всероссийская конференция "Достижения науки – практическому здравоохранению"*, Москва (2002), сс. 43 – 44.

6. В. Х. Хавинсон, В. М. Хокканен, С. В. Трофимова, *Пептидные биорегуляторы в лечении диабетической ретинопатии*, "Фолиант", Санкт-Петербург (1999), с. 120.
7. Е. Е. Сомов, В. В. Бржеский, *Вестн. офтальм.*, 3, 38 – 41 (1992).
8. И. Б. Максимов, В. В. Нероев, В. Н. Алексеев, М. И. Разумовский, С. В. Трофимова, *Пособие для врачей*, "Фолиант", Санкт-Петербург (2002), с. 20.
9. Л. В. Недосугова, А. К. Волкова, И. А. Рудько и др., *Клин. фармакол. и тер.*, 4, 65 – 67 (2000).
10. Л. К. Дудникова, К. Б. Трутнева, Х. Глим, *Всероссийский съезд офтальмологов*, 6-й, 3, 75 – 76 (1985).
11. М. И. Балаболкин, *Сахарный диабет*, Медицина, Москва (1994), с. 383.
12. Р. В. Дятлов, И. Е. Красовская, Л. В. Лызлова и др., *Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма*, Москва (1996), сс. 39 – 40.
13. Т. Н. Федорова, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Москва (1995).
14. Ю. А. Владимиров, О. А. Азизова, А. И. Деев и др., *Итоги науки и техники*, Москва (1991).
15. Ю. М. Лопухин, Ю. А. Владимиров, М. Н. Молоденков, Г. И. Клебанов, *Бюл. экпер. биол.*, 95(2), 61 – 64 (1983).
16. J. Baynes, *Diabetes*, 40, 405 – 412 (1991).
17. R. A. Anderson, L. M. Evans, G. R. Ellis, et al., *European heart J.*, (20), 144 (1999).
18. V. Khavinson, M. Razumovsky, S. Trofimova, et al., *Neuroendocrinology Letters*, 23, 365 – 368 (2002).

Поступила 27.05.03

THE EFFECT OF CYTOMEDINES ON THE HEMOSTATIC AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF PATIENTS IN THE EARLY STAGE OF DIABETIC RETINOPATHY

N. A. Gavrilova¹, T. N. Fedorova², S. V. Trofimova³, I. V. Pimenov⁴, and N. I. Lanevskaya¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473 Russia

² Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Volokolamskoe sh. 80, Moscow, 123367 Russia

³ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russia

⁴ Moscow Diabetological Center, Moscow, Russia

Epithalamine produces a dose-dependent antioxidant effect in patients in the early stage of diabetic retinopathy (DR). Retinalamine normalizes the parameters of local hemostatic potential only under the conditions of completely restored antioxidant activity and lipid hydroperoxide level. Combined administration of epithalamine and retinalamine is recommended for correcting pathological changes of the hemostatic and antioxidant potential and for preventing the blood vessel damage in patients in the early stage of DR.