

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛЬТА СОН-ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА (ДСИП) И АВАСТИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ У КРЫС СО СРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Кресюн Н.В.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Цель исследования – изучение особенностей активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГТР), малонового диальдегида (МДА) в ткани сетчатки глаз, а также характеристик электроретинограммы (ЭРГ) крыс со стрептозотоцин-индуцированным экспериментальным диабетом в условиях применения ДСИП и авастина.

Материал и методы. У крыс линии Вистар моделировали диабет введением стрептозотоцина (“Sigma Aldrich”, 50,0 мг/кг, в/бр). Через полмесяца и в течение последующих двух месяцев ежедневно применяли ДСИП (“Sigma-Aldrich Chemie GmbH”, Германия). Препарат вводили однократно ежедневно в дозе 50,0 мкг/кг, в/бр. Животным контрольной группы (крысы со стрептозотоциновым-диабетом) в аналогичных условиях вводили 0,5 мл гидролизата ДСИП. Авастин (“F.Hoffmann-La Roche Ltd.”, Швейцария) вводили внутривитреально в дозе 0,5 мг, раз в месяц. В гомогенате ткани сетчатки определяли уровень МДА (нмоль/мг протеина), активность СОД (у.ед./мг белка), ГТР (NADPH/мин/мг белка, нМ). ЭРГ регистрировали у временно анестезированных с помощью кетамина гидрохлорида (100,0 мг/кг, в/бр) крыс в ответ на воздействие стандартными световыми вспышками, осуществляемыми с помощью светодиодного фотостимулятора (“Grass PS 22”, США) и подводимыми вдоль оптической оси глаза с помощью оптоволоконного диаметром 7,0 мм. Исследовали амплитуду и латентный период «а»- и «b»-волн. Амплитуду b-волны измеряли от вершины «а»-волны до пика «b»-волны. Латентный период осцилляторных потенциалов 2 и 3 измеряли с момента предъявления светового стимула до пика амплитуды соответствующего потенциала.

Результаты и обсуждение. Активность СОД в ткани сетчатки у крыс с диабетом составила $28,3 \pm 3,2$ у.ед./мг белка и была меньше в сравнении с показателем в группе контроля на 47,5% ($P < 0,05$). Активность ГТР составила $9,85 \pm 0,11$ нМ, что было меньше контроля на 42,2%. Содержание МДА составило $6,63 \pm 0,71$ нмоль/мг протеина, что было в 3,3 раза больше, чем в контроле.

У крыс с диабетом, которым применяли ДСИП, активность СОД и ГТР оставались меньше показателей в группе контроля на 33,2% и 37,3% ($P < 0,05$). Содержание МДА снижалось в сравнении с показателем у крыс с диабетом без лечения на 18,2% ($P < 0,05$) и при этом оставалось более высоким, чем в группе контроля в 2,7 раза ($P < 0,05$). В условиях применения ДСИП в сочетании с авестином активность СОД и ГТР превышала показатели в группе крыс с диабетом без лечения на 1,71 раза и на 57,3% ($P < 0,05$), соответственно. Уровень МДА был в 2,15 раза меньшим в сравнении с показателем у крыс с диабетом без лечения ($P < 0,05$).

У крыс с диабетом амплитуда волны «а» ЭРГ составила $186,7 \pm 11,3$ мкВ, что было на 57,3% меньше, чем в контроле, а латентные периоды волн «а» и «b» составили, соответственно, $35,57 \pm 1,2$ мс и $75,24 \pm 2,0$ мс, что было на 27,5 и на 11,8% больше, чем в контроле ($P < 0,05$). При этом скорость изменения амплитуды «а» была в 2,47 меньшей, чем в группе контроля ($P < 0,05$). Латентный период осцилляторных потенциалов W_2 и W_3 увеличивался на 42,5% и 42,8% ($P < 0,05$), в то время как их амплитуда уменьшалась в 5,0 и 3,37 раз соответственно в сравнении с интактными крысами ($P < 0,05$).

В условиях применения одного ДСИП амплитуда волны «а» в 2,1 раза превышала соответствующий показатель в группе крыс с диабетом без лечения ($P < 0,05$). Латентный период волн «а» и «b» сокращался, но оставался большим в сравнении с показателями в группе контроля на 13,2% и на 10,4% ($P < 0,05$). Применение ДСИП в сочетании с авестином вызывало увеличение амплитуды b-волны на 45,5% ($P < 0,05$), а также увеличение амплитуды W_3 в 1,4 раза в сравнении с соответствующими показателями у диабетических крыс без лечения ($P < 0,05$). На фоне подобного лечения также отмечалось увеличение ам-

плитуды b-волны, которая была больше таковой у крыс с диабетом без лечения на 32,8% ($P < 0,05$). Кроме того, увеличивалась скорость изменения амплитуды a-волны в 2,2 раза в сравнении с нелечеными крысами ($P < 0,05$), уменьшался латентный период W_2 на 28,1% ($P < 0,05$) с одновременным увеличением амплитуды в 3,3 раза и редукцией латентного периода W_3 на 24,6% ($P < 0,05$) при увеличении амплитуды в 2,2 раза ($P < 0,05$).

Выводы. Моделирование сахарного диабета у крыс применением стрептозотоцина сопровождается увеличением уровня МДА, снижением активности СОД и ГТФ в ткани сетчатой оболочки глаза. Кроме того, отмечались нарушения со стороны показателей ЭРГ – уменьшение амплитуды вызванных потенциалов, увеличение латентного периода их возникновения. ДСИП оказывает протекторное действие в отношении указанных нарушений, что возможно объяснить выраженной антиоксидантной активностью нейропептида. В то же время на фоне введения авастина, снижающего пролиферативные изменения в сетчатке, ДСИП оказывает потенцированное корригирующее действие.

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НАЛТРЕКСОНА ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

^{1,2}Крупницкий Е.М., ²Звартау Э.Э., ²Блохина Е.А.

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, ²Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Цель исследования – сравнительное изучение эффективности различных лекарственных форм налтрексона (пероральной, имплантируемой и инъекционной) для лечения опийной наркомании.

Материал и методы. В анализ вошли результаты 5 исследований: 1) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности перорального налтрексона по сравнению с плацебо (52 пациента); 2) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с двойной маскировкой комбинации налтрексона с флуоксетином по сравнению с налтрексоном, флуоксетином и группой двойного плацебо (280 больных); 3) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с двойной маскировкой комбинации налтрексона с гуанфацином по сравнению с налтрексоном, гуанфацином и группой двойного плацебо (300 больных); 4) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с двойной маскировкой перорального налтрексона по сравнению с имплантируемым налтрексоном и группой плацебо. В рамках данного исследования 306 больных опийной наркоманией, прошедших детоксикацию, были случайным образом распределены в одну из трех групп (по 102 в каждой). Пациенты первой группы в течение 6 месяцев получали имплантации налтрексона (1000 мг 1 раз в 2 месяца) и капсулы плацебо (НИ+ОП); группа 2 получала плацебо-имплантат + пероральный налтрексон (50 мг/сутки) (ПИ+ОН); группа 3 получала двойное плацебо (ПИ+ОП). 5) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование инъекционной депо-формы налтрексона по сравнению с плацебо: 250 пациентов были распределены (1:1) в одну из двух исследуемых групп для прохождения 24-недельного курса терапии инъекционной депо-формой налтрексона (ИДН) в дозе 380 мг ежемесячно или плацебо.

Результаты и обсуждения. Исследование 1: к концу шестимесячного курса терапии в группе налтрексона 12 из 27 (44,4%) пациентов оставались в программе лечения и не возобновили систематического употребления опиатов по сравнению с 4 из 25 больных в группе плацебо (16%; $p < 0,05$). Несмотря на то, что налтрексон эффективно предотвращал рецидив зависимости от опиатов, он не влиял на такие проявления постабстинентного синдрома, как депрессия, тревога, ангедония и влечение к опиатам. Поэтому возникла