

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЛЬТАЛИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевский¹

В работе наблюдали 15 практически здоровых (средний возраст $31,7 \pm 3,6$ года) и 30 инсулин-зависимых больных сахарным диабетом (средний возраст $32,1 \pm 4,0$ года), из которых у 15 не было признаков ретинопатии и у 15 — средняя и выраженная пролиферативная ретинопатия. У пациентов с сахарным диабетом отмечалось увеличение латентного периода зрительного вызванного потенциала (ЗВП) (P100) и снижение амплитуды (N75-P100), более выраженное во второй подгруппе, удлинение времени восстановления ЗВП. Применение дельталицина (одна ампула, содержащая 0,0003 г дельта сон-индуцирующего пептида, ежедневно интраназально на протяжении 2 мес) сокращало латентный период и увеличивало как амплитуду ЗВП и уменьшало период восстановления функциональной активности сетчатой оболочки после фотостресса.

Ключевые слова: дельталицин; дельта сон-индуцирующий пептид; диабетическая ретинопатия; зрительный вызванный потенциал.

Диабетическая ретинопатия является основной причиной развития приобретенной слепоты, в основе которой находится повреждение микроциркуляторного русла, повышение проницаемости стенки сосудов, развитие неоваскуляризации, в результате чего возникает отслоение сетчатки [4, 5]. Развитие устойчивой гипергликемии, усиление перекисного окисления липидов также рассматривается в качестве фактора возникновения ретинопатии [4].

Одним из проявлений ретинопатии является снижение функциональных характеристик нейронов сетчатки, проявляющееся в замедлении восстановления зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) после фотострессорного воздействия на макулярную зону сетчатой оболочки глаза [5]. Длительный прием антиоксидантов предотвращает характерные проявления диабетической ретинопатии [4, 7]. До последнего времени не исследовались особенности ЗВП у пациентов, страдающих сахарным диабетом в условиях применения дельталицина — препарата, действующим началом которого является дельта сон-индуцирующий пептид, оказывающий выраженное антиоксидантное и нейропротекторное действие [1, 2].

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение процесса восстановления функциональной активности сетчатой оболочки у пациентов, страдающих диабетом после фотостимуляционного (фотострессорного) теста [5], а также его особенностей в условиях применения дельталицина.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

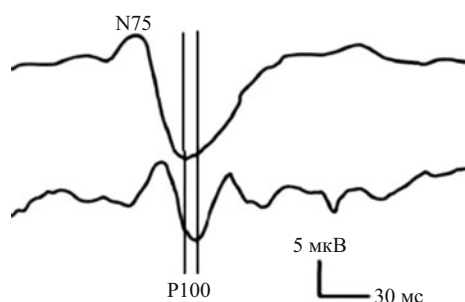
В работе наблюдали 15 практически здоровых (средний возраст $31,7 \pm 3,6$ года) и 30 инсулин-зависимых больных сахарным диабетом (средний возраст

$32,1 \pm 4,0$ года). Все исследования проведены на основе информированного согласия пациентов в соответствии с требованиями приказа МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г. и одобрены комиссией по биоэтике Одесского национального медицинского университета (протокол № 3 от 13.03.2014 г.).

При отборе группы контроля выдерживались следующие критерии: внутриглазное давление менее 21 мм рт. ст., сохранная острота зрения, неизменный периметр зрения и отсутствие заболеваний глаз и неврологических расстройств. Для больных сахарным диабетом критерии были следующими: внутриглазное давление менее 21 мм рт. ст., хорошо корригируемая острота зрения (более 7/10), а также отсутствие признаков пролиферативной ретинопатии, что определяли методом флюороангиографии [5]. Данный метод позволял нам разделить диабетических пациентов на 2 группы в соответствии с классификацией [5]: 15 пациентов без признаков ретинопатии и 15 пациентов со средней степенью и выраженной пролиферативной ретинопатией. Следует отметить, что острота зрения у пациентов с сахарным диабетом без ретинопатии была сохранной (10/10).

При исследовании пациентов наблюдали в затемненной звукоизолированной комнате. Перед регистрацией ЗВП каждый испытуемый в течение 10 мин адаптировался к уровню освещения до момента, пока диаметр зрачка не становился равным 3 мм. Уровень фонового свечения дисплея составлял 5 кд/м^2 . ЗВП регистрировали в соответствии с принятой технологией [3, 5]. Зрительные стимулы — шахматный паттерн — имели уровень контраста в 70 % и средний уровень люминесценции 110 кд/м^2 , а реверсия контраста осуществлялась с частотой 2 раза в секунду. Испытуемый находился на расстоянии в 114 см от центра монитора, что обеспечивало угол восприятия отдельных элементов паттерна в 15°, а угол восприятия монитора по вы-

¹ Одесский национальный медицинский университет, Украина, 65082, Одесса, Валеховский пер., 2, факс: +380048 – 7232215; e-mail: godlevsky@odmu.edu.ua



Вызванный зрительный потенциал у практически здоровых людей (верхняя кривая) и у пациентов с диабетической ретинопатией (нижняя кривая).

Обнаруживается удлинение латентного периода P100 — расстояние между 2 вертикальными линиями. Также отмечается снижение амплитуды потенциала N75-P100.

соте — 25°. Тест проводили на правом глазу пациентов при закрытом левом глазе [3, 5].

Электроды располагали в точке Oz (активный электрод) и Fpz — референтный (регистрирующий) электрод, заземление размещали на левой руке. Межелектродное сопротивление было на уровне 3 кОм. Биоэлектрические сигналы усиливали (в 20000 раз), полоса пропускания сигналов составляла (1 – 100 Гц), после чего сигналы усредняли, удаляли артефакты в течение периода стимуляции [5]. Исследования проводили в течение не менее 2 сессий предъявления стимулов, во время каждой усредняли 100 ответов после исключения артефактов. Период анализа ЗВП составил 500 мс. ЗВП в этом случае включал несколько волн, среди которых всегда выделяли 3 пика, которые в норме появлялись через 75 – 100 мс и 145 мс. Эти пики имели отрицательную (N75), положительную (P100) и отрицательную (N145) полярность (рис. 1).

После предварительного тестирования регистрировали контрольные ЗВП, усредняя 40 ответов на стимулы. Эти записи представляли собой исходный контроль характеристик ЗВП. Фотостресс индуцировали в течение 30 с с помощью электрической лампы накаливания (200 Вт), которая располагалась на удалении в 20 см от глазного яблока и проецировалась на сетчатку в виде скотомы диаметром в 6 градусов. При этом диаметр зрачка уменьшался до 2 мм. Сразу после фотострессорного воздействия проводили запись ЗВП, усредняя ответы каждые 20 с последовательно до момента, пока результирующий ответ не становился идентичным в сравнении с исходной контрольной записью. Период времени до момента восстановления характеристик ЗВП регистрировали как время восстановления после фотостресса.

Дельталицин (ЧАО «Биофарма», РФ, регистрация на Украине № UA/11125/01/01 от 29.10.2010 до 29.10.2015. Приказ № 930(1) от 29.10.2010) применяли интраназально 3 раза по 1 – 2 капли в среднюю часть каждого носового хода после добавления в ампулу 10 – 12 капель дистиллированной воды. Всего вводили 0,0003 г дельта сон-индуцирующего пептида. Пептид

дельта-сна представляет собой амфифильный нанопептид с молекулярной массой 850 дальтон и аминокислотной последовательностью Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu.

Результаты исследования обрабатывали статистически с применением метода ANOVA и теста Newman-Keuls.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика латентного периода развития ЗВП показала, что до начала воздействия в группе пациентов с диабетической ретинопатией данный показатель превышал таковой в группе контроля на 30,1 % ($p < 0,05$). При этом латентный период ЗВП в группе пациентов без ретинопатии также был большим в сравнении с таковым в группе контроля на 16,3 % ($p < 0,05$). В первые 20 с после стрессорного периода латентный период в группе пациентов с диабетической ретинопатией превышал таковой в группе контроля на 33,7 % ($p < 0,05$) и был выше, чем до начала фотострессорного воздействия на 17,2 % ($p < 0,05$). Достоверные различия с группой контроля сохранялись до конца наблюдения (таблица).

Восстановление латентного периода до исходного значения в группе контроля отмечалось через $(73,5 \pm 3,3)$ с, в группе пациентов без ретинопатии — через $(88,7 \pm 5,9)$ с и в группе пациентов с ретинопатией — через $(137,2 \pm 11,3)$ с.

Амплитуда N75-P100 у пациентов с отсутствием ретинопатии была на 32,4 % меньше, чем у практически здоровых ($p < 0,05$). В группе пациентов с ретинопатией подобные различия составили 42 % ($p < 0,05$). В первые 20 с постстрессорного воздействия отмечалось снижение амплитуды N75-P100 в сравнении с исходным фоном как в группе контроля — на 26,4 % ($p < 0,05$), так и в группах пациентов с отсутствием и наличием ретинопатии — соответственно на 33,9 % и на 53,1 % ($p < 0,05$). При этом отмечалось уменьшение исследуемого показателя в группе пациентов с ретинопатией в сравнении с таковым у пациентов без ретинопатии — на 48,0 % ($p < 0,05$). Достоверные различия между этими группами сохранялись в течение 60 с постстрессорного наблюдения. Причем к 60 с постстрессорного периода амплитуда N75-P100 у пациентов без ретинопатии была меньше, чем в контроле на 37,7 %, а в группе с ретинопатией — на 58,5 % ($p < 0,05$). Полное восстановление исследуемого показателя — амплитуды N75-P100 отмечалось в те же сроки, что и восстановление латентного периода ЗВП (P100).

Под влиянием применения дельталицина у пациентов без ретинопатии латентный период P100 в течение первых 20 с постстрессорного воздействия был незначимо меньшим, чем в группе пациентов без диабетической ретинопатии в отсутствие применения дельталицина на 5,1 % ($p > 0,05$). Этот показатель у пациен-

тов с диабетической ретинопатией в аналогичный период времени с момента фотострессорного воздействия был меньшим, чем у пациентов с ретинопатией в отсутствие лечения на 9,1 % ($p > 0,05$) и был на 21,5 % больше, чем у практически здоровых испытуемых ($p < 0,05$). Подобные различия с группой контроля сохранялись в течение 60 с с момента фотострессорного воздействия. Сравнение показателей постстрессорного периода с исходными значениями в группах с применением дельталицина показало отсутствие достоверных различий в обеих группах пациентов — как с наличием, так и отсутствием ретинопатии ($p > 0,05$) (таблица).

Амплитуда ЗВП в группе пациентов без диабетической ретинопатии с применением дельталицина в течение первых 20 с с момента воспроизведения фотостресса была на 17 % большей, чем у пациентов данной группы в отсутствие лечения ($p > 0,05$). В подгруппе пациентов с ретинопатией, которым вводили дельталицин в течение аналогичного периода времени, исследуемый показатель был больше такового у пациентов с ретинопатией без лечения на 24 % ($p < 0,05$) и при этом был меньшим, чем в контроле в 2,18 раза ($p < 0,05$). В последней трети периода регистрации ЗВП амплитуда N75-P100 в группе с применением дельталицина у пациентов без ретинопатии была меньше исследуемого показателя в аналогичный период времени в группе контроля на 28,8 % ($p < 0,05$), а в группе у пациентов с ретинопатией и применением дельталицина — на 42,0 % ($p < 0,05$). При сравнении амплитуды потенциала с исходным значением в группе пациентов с ретинопатией на фоне применения дельталицина достоверные отличия отмечались только к 20 с постстрессорного воздействия, когда амплитуда N75-P100 была меньшей на 41,7 % ($p < 0,05$).

Время восстановления исследуемых показателей в группе пациентов с диабетической ретинопатией со-

ставляло $95,1 \pm 6,8$ с, что было на 29,4 % больше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), в то время как данный показатель у пациентов без ретинопатии составил $80,4 \pm 5,7$ с и не имел достоверных отличий в сравнении с группой контроля (9,4 %, $p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты показали, что у пациентов, страдающих сахарным диабетом как с ретинопатией, так и без нее, отмечаются нарушения характеристик ЗВП — увеличение латентного периода P100 и снижение амплитуды N75-P100 в сравнении с показателем в группе контроля. Причем достоверные изменения латентного периода отмечены как у пациентов с диабетической ретинопатией, так и в отсутствие ее проявлений, причем при наличии ретинопатии различия были более выраженными.

Можно полагать, что отмеченные нарушения являются следствием снижения скорости проведения возбуждения по зрительному нерву. Данное предположение согласуется с результатами исследований [5], в которых показана редукция амплитудного паттерна электроретинограммы в отсутствие признаков ретинопатии, что может объясняться селективным поражением ганглионарных клеток и их аксонов в центральной части сетчатки при продолжительной гипергликемии.

Информация относительно функционального состояния сетчатки была получена в условиях проведения фотостресса. В контроле световая стимуляция макулярной части сетчатки увеличивала латентный период и снижала амплитуду ЗВП, в то время как период рековалесценции ЗВП отмечался на протяжении 80 с с момента завершения фотостресса. Можно полагать, что фотостресс вызывает снижение способности макулярных фоторецепторов продуцировать потенциал действия после подобной стимуляции. При этом в восстановлении ЗВП, по-видимому, важную роль играет ресинтез фотопигмента, что может обеспечиваться достаточным уровнем кровотока [5]. По-видимому, по-

Влияние дельталицина на показатели зрительного вызванного потенциала в условиях фотострессорного воздействия у пациентов, страдающих сахарным диабетом ($M \pm m$)

Группа	До фотостресса	Время с момента завершения фотостресса			
		20 с	40 с	60 с	
Контроль ($n = 15$)	Латентный период	$92,1 \pm 2,2$	$105,0 \pm 3,2^*$	$100,2 \pm 3,0$	$96,4 \pm 2,8$
	Амплитуда	$9,17 \pm 1,05$	$6,75 \pm 0,80^*$	$7,63 \pm 0,86$	$8,2 \pm 0,91$
СД без ретинопатии ($n = 15$)	Латентный период	$107,1 \pm 3,1^{\#}$	$120,4 \pm 3,5^{\#*}$	$117,0 \pm 3,7^{\#*}$	$115,2 \pm 3,5^{\#*}$
	Амплитуда	$6,20 \pm 0,53^{\#}$	$4,11 \pm 0,43^{\#*}$	$4,52 \pm 0,47^{\#}$	$5,11 \pm 0,50^{\#}$
СД с ретинопатией ($n = 15$)	Латентный период	$119,8 \pm 3,2^{\#}$	$140,4 \pm 4,8^{\#*}$	$135,8 \pm 4,1^{\#*}$	$134,2 \pm 3,9^{\#*}$
	Амплитуда	$5,32 \pm 0,42^{\#}$	$2,50 \pm 0,23^{\#*}$	$2,90 \pm 0,27^{\#*}$	$3,40 \pm 0,31^{\#*}$
СД без ретинопатии + дельталицин ($n = 15$)	Латентный период	$107,1 \pm 3,1^{\#}$	$114,3 \pm 3,7$	$111,5 \pm 3,6$	$109,3 \pm 3,4$
	Амплитуда	$6,20 \pm 0,53^{\#}$	$4,81 \pm 0,38^{\#}$	$5,37 \pm 0,45^{\#}$	$5,84 \pm 0,48^{\#}$
СД с ретинопатией + дельталицин ($n = 15$)	Латентный период	$119,8 \pm 3,2^{\#}$	$127,6 \pm 4,5^{\#}$	$125,8 \pm 5,0^{\#}$	$124,3 \pm 4,6^{\#}$
	Амплитуда	$5,32 \pm 0,42^{\#}$	$3,12 \pm 0,30^{\#*}$	$4,23 \pm 0,32^{\#}$	$4,76 \pm 0,42^{\#}$

$^{\#} p < 0,05$ по сравнению с контролем; $^* p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями в группе (метод ANOVA + тест Newman-Keuls). СД – сахарный диабет.

ложительные эффекты дельталицина могут быть связаны с выраженным антиоксидантным действием препарата [1, 2], предотвращением дегенеративных изменений нейронов сетчатой оболочки. Вместе с тем важным может быть механизм блокирования пролиферативных изменений, которые в конечном счете обусловлены повышенной продукцией эндотелиального фактора роста сосудов — VEGF [6].

Следует также отметить, что ЗВП после фотостресса у пациентов с сахарным диабетом без ретинопатии, имеющих сохранную остроту зрения, и в отсутствие изменений при флуороангиографии может указывать на наличие ранней функциональной недостаточности центральных слоев сетчатой оболочки [5]. Положительные эффекты дельталицина могут свидетельствовать о возможности применения данного препарата с целью предупреждения прогрессивного развития нейродегенеративных изменений со стороны сетчатой оболочки у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Применение дельталицина может рассматриваться в качестве метода профилактики и лечения диабетической ретинопатии.

ВЫВОДЫ

1. Формирование ретинопатии связано с увеличением латентного периода ЗВП (P100), снижением ампли-

туды N75-P100, а также увеличением периода восстановления функциональной активности сетчатки у пациентов, страдающих диабетом при фотострессе.

2. Дельталицин обеспечивает ускорение восстановления функциональной активности сетчатки в ответ на фотостресс у диабетических больных с ретинопатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. И. Бондаренко, Е. И. Майборода, И. И. Михалева, И. А. Прудченко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76(9)**, 22 – 26 (2013).
2. В. Б. Войтенков, И. И. Михалева, *Дельта-сон индуцирующий пептид: итоги и перспективы*, LAP (Lambert Academic Publishing), Saarbrücken (2011).
3. R. Bhanu, S. M. S. Vinutha, K. Karthiyane, A. Nachal, *Cur. Neurobiol.*, **3(1)**, 55 – 59 (2012).
4. D. Mahmood, B. K. Singh, M. Akhtar, *J. Pharm. Pharmacol.*, **61(9)**, 1137 – 1145 (2009).
5. V. Parisi, L. Uccioli, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, **17(1)**, 12 – 18 (2011).
6. A. B. Sinyukhin, G. P. Timoshinov, V. A. Komilov, P. D. Shabanov, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **19**, S681 (2009).
7. V. H. Wong, A. J. Vingrys, B. V. Bui, *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.*, **4(1 – 2)**, 42 – 50 (2011).

Поступила 01.10.14

USING DELTALICIN FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

N. V. Kresyun and L. S. Godlevsky*

Department of Biophysics, Informatics and Medical Devices, Odessa National Medical University, Valekhovskii per. 2, 65082, Odessa

*e-mail: godlevsky@odmu.edu.ua

The characteristics of visual evoked potential (VEP) have been investigated in a group of 15 healthy volunteers (aged 31.7 ± 3.6 years) and 30 insulin-dependent patients (aged 32.1 ± 4.0 years) with diabetes mellitus, among which 15 patients suffered from diabetic retinopathy and 15 patients had no retinopathy. An increase in the latent period along with reduction of the VEP amplitude after photostress action upon the macular part of retina have been observed in patients with diabetes, these effects were more pronounced in the subgroup with retinopathy. The restoration of VEP characteristics in 73.5 ± 3.3 s from the moment of photostress was observed in the control group, while this index in both subgroups of diabetic patients without and with retinopathy was 88.7 ± 5.9 and 137.2 ± 11.3 s, respectively. Treatment with deltalicin (daily dose of 0.0003 g of delta sleep-inducing peptide intranasally for two months) decreased the latent period and led to less pronounced depression of VEP amplitude in patients with diabetic retinopathy, and reduced the period of restoration of VEP characteristics to 95.1 ± 6.8 s.

Keywords: deltalicin; delta sleep-inducing peptide; diabetic retinopathy; visual evoked potential