

Биологические науки**СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ДИКВЕРТИНА**Давыдова Т.В.¹, Золоева Э.И.²¹ Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН² Российский государственный медицинский
университет
Москва, Россия

Распространенность грибковой патологии ногтей (онихомикоз) среди больных сахарным диабетом (СД) составляет 35%. В последние годы установлено, что интенсификация процессов свободно-радикального окисления липидов играет важную роль в патогенезе различных заболеваний, в том числе и диабета. При этом в пораженных клетках и тканях увеличивается содержание первичных (липогидропероксиды) и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов свободно-радикального окисления, которые провоцируют развитие деструктивных изменений сосудистой стенки, в результате чего у больных СД развивается микро- и макроангиопатия, усугубляющая течение болезни. Разбалансировка процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) и накопление вследствие этого токсических продуктов пероксидации, воздействуя на мембранные клеток, вызывают в них структурные и биохимические изменения, обуславливающие функциональную нестабильность различных органов, что может приводить к глубоким токсикозам.

В настоящее время широкое распространение получили антиоксидантные препараты, которые нормализуют свободно-радикальные процессы, способствуют снижению степени эндогенной интоксикации и, тем самым, повышают эффективность лечения. Среди биоантиоксидантов растительного происхождения значительный интерес представляют природные флавоноиды, которые помимо антиоксидантной активности обладают ангиопротекторными свойствами. Представителем этого класса соединений является препарат дигидрокверцитин — диквертин, представляющий собой 3,3,4,5,7-пентагидроксифлавон.

Цель работы — исследование влияния диквертина на интенсивность процесса ПОЛ и степень эндогенной интоксикации у больных СД при лечении онихомикоза орунгалом.

Материалы и методы

Обследованы 37 больных с онихомикозом стоп и кистей, протекающим на фоне компенсированного СД типа 1 (9 больных) и типа 2 (28 больных) в возрасте от 30 до 68 лет. У всех больных были выявлены изменения микроциркуляции нижних конечностей, а также проявления периферической полинейропатии. Тяжесть онихомикоза оценивали при помощи индекса КИОТОС

(клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеева). Из 37 больных 20 (1 группа) получали орунгал в дозе 400 мг/сут (длительность лечения определялась в соответствии со значениями КИОТОС) и 17 больных (2 группа) получали одновременно с орунгалом диквертин в дозе 120 мг/сут в течение 12-16 недель. Кровь у больных исследовали до и после окончания курса лечения. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

Интенсивность процессов ПОЛ в организме оценивали по содержанию МДА в сыворотке крови, а также по активности в эритроцитах ферментов первой линии антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Степень интоксикации оценивали по уровню среднемолекулярных олигопептидов и по их значениям, определяемым спектрофотометрически при 254 280 нм, вычисляли коэффициент интоксикации (КИ) — как соотношение показателей 254 к 280 (норма ≤ 1).

Результаты и обсуждение

Показано, что исходный уровень МДА у всех обследованных больных был повышен по сравнению с нормой в среднем на 50% ($p<0,05$), что может свидетельствовать о нарушении свободно-радикального окисления. Причиной усиления ПОЛ могут быть как усиление активности ферментов, ответственных за образование перекисей, так и снижение активности ферментов защиты, предупреждающих образование перекисей или разрушающих их. Увеличение уровня МДА может отражать нарушения в ферментативных механизмах антиоксидантной защиты. Однако при исследовании активности ферментов антиоксидантной защиты отмечено лишь повышение активности СОД на 20%, активность каталазы не отличалась от нормы.

При сравнительном анализе биохимических показателей больных до и после лечения орунгалом (1 группа) никаких изменений обнаружено не было. Уровень МДА и КИ также, как и активность СОД и каталазы, не отличались от исходных величин, что свидетельствует об отсутствии токсического действия орунгала на организм. У больных 2 группы, получавших орунгал на фоне диквертина, наблюдалось достоверное снижение уровня МДА (с $6,29\pm0,18$ до $5,31\pm0,24$ мкмоль/л), не доходящее, однако, до нормы ($4,20\pm0,08$ мкмоль/л). При этом активность СОД и каталазы не отличалась от исходных величин, полученных до лечения. По-видимому, диквертин, являясь представителем класса флавоноидов, снижает концентрацию МДА опосредованно, взаимодействуя с липидными пероксидами и не оказывая значительного влияния на активность ферментов антиоксидантной защиты. Величина КИ у больных 2 группы, получавших орунгал на фоне диквертина, оказалась достовер-

но ниже (0,80) по сравнению не только с исходными значениями (0,90), но и с показателями больных 1 группы, получавших только орунгал (0,92).

В настоящее время установлено, что важная роль интенсификации ПОЛ в патогенезе различных заболеваний связана не только с повышением концентрации токсических продуктов окисления липидов, но и, что особенно важно, с изменением в составе липидов, вязкости липидной фазы мембранны, липидно-белковых взаимоотношений и накоплением липопротеинов низкой плотности, которые подвергаются окислительной деструкции с образованием МДА. По всей вероятности, диквертин, не влияя на активность ферментов антиоксидантной защиты, снижает негативное действие свободно-радикального окисления, предположительно за счет окислительной деструкции липопротеинов низкой плотности. Подтверждением этого являются данные о нормализации липидного спектра у больных СД при применении диквертина, что свидетельствует о гиполипидемическом действии этого препарата. Способность диквертина связывать липидные радикалы и усиливать образование оксида азота тромбоцитами, подавляя активацию кровяных пластинок, дает основание использовать его как антитромбоцитарный противовоспалительный препарат. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения диквертина в комплексную терапию больных, у которых течение заболевания сопровождается интенсификацией свободно-радикального окисления.

Заключение. В крови больных СД, страдающих онихомикозом, обнаружен повышенный уровень МДА, что указывает на накопление продуктов метаболизма, оказывающих токсическое влияние на организм. Активность СОД оказалась достоверно выше по сравнению с показателями здоровых людей, активность каталазы находилась в пределах нормы. При лечении орунгалом не наблюдалось никаких изменений исследуемых показателей. В то же время при применении орунгала одновременно с диквертином, обладающим антиоксидантными и антипротекторными свойствами, отмечено достоверное снижение уровня МДА и величины КИ, что свидетельствует о снижении степени эндотоксикоза. Отсутствие при этом изменений активности антиоксидантных ферментов позволяет сделать вывод об опосредованном действии диквертина на течение свободно-радикальных процессов у больных с грибковым поражением ногтей, возможно за счет взаимодействия с продуктами липидного обмена.

Работа представлена на Международную научную конференцию «Фундаментальные исследования», Хорватия, 25 июля – 1 августа 2009 г. Поступила в редакцию 12.08.2009.

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ, СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ОЛИГОПЕПТИДНОГО ЛИГАНДА АНТИТЕЛ К БЕЛКУ S100B ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ СЕТЧАТКИ У КРЫС
Олиневич В.Б., Зиангирова Г.Г., Грудень М.А.,
Шерстнев В.В.
ГУ НИИ ГБ РАМН, ГУ НИИ НФ
им. Анохина П.К.

Изучение возможного применения коротких пептидных фрагментов для лечения острой и хронической ишемии сетчатки является одним из актуальных направлений современной биологии и медицины. Это связано с отсутствием в настоящее время эффективных лекарственных препаратов, обеспечивающих восстановление ее структурно-функционального состояния. Использование пептидных фрагментов, обладающих более высокой биологической активностью, чем исходные соединения, позволит на наш взгляд существенно повысить качество реабилитации пациентов с данной патологией.

Цель исследования

Изучение нейропротекторных свойств, синтетического аналога олигопептидного лиганда антител к белку S100b при острой ишемии сетчатки у крыс.

Материалы и методы

На модели острой ишемии сетчатки у 15 половозрелых крыс породы «Вистар» изучали нейропротекторные эффекты пептида S100b LP3, в концентрации 10^{-6} М. при эндонозальном введении на 10 сутки эксперимента. Острую ишемию вызывали путем механического сдавления зрительного нерва на 20 минут. Производилась морфологическая оценка и статистическая обработка количественных изменений состояния клеточных элементов сетчатки на 10 сутки эксперимента.

При морфологическом исследовании на 10 сутки отмечалось усиление гиперхромности и формирование каплевидных утолщений концевых отделов фоторецепторов. В наружном ядерном слое плотность bipolarных клеток была почти 2,5 раза выше, чем в норме, при этом клетки располагались хаотично. Во внутреннем ядерном и ганглиозном слое при применении пептида LP3 плотность клеток была сопоставима с показателями нормы. Отдельные пролиферирующие аксоны клеток внутреннего ядерного слоя достигали слоя ганглиозных клеток. Количественные показатели плотности ганглиозных клеток соответствовали показателям нормы

Выходы

Полученные результаты позволяют сделать вывод о выраженной пролиферативной и нейропротекторной активности пептида LP3 в концентрации 10^{-6} М при эндонозальном введении.