

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА СОЕВЫХ ИЗОФЛАВОНОВ «ЕКСО» НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЛАЗА И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

А. П. Левицкий,¹ д-р биол. наук, **Ю. В. Цисельский**,² канд. мед. наук

¹ ГУ «Институт стоматологии АМН Украины», г. Одесса

² Одесская областная клиническая больница, г. Одесса

У 32 хворих (64 ока) на інсуліннезалежний цукровий діабет з ознаками ретинопатії вивчали вплив препарату «ЕКСО» (соєві ізофлавонони) по 3г/добу впродовж 4 тижнів на стан органа зору (за показниками клінічної периметрії, кампіметрії, фосфендіагностики та гостроти зору). Перед початком і після закінчення лікування в сироватці крові визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА), активність каталази, загальну протеолітичну активність та вміст інгібітора трипсину.

Встановлено позитивний вплив проведеного лікування на стан очей і на нормалізацію такого біохімічного показника, як рівень МДА. В той же час підвищені показники активності каталази, протеаз і інгібітора трипсину у цих хворих під впливом проведеної терапії не змінювались.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, функциональные и биохимические показатели, влияние соевых изофлавонов.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, функціональні та біохімічні показники, соєві ізофлавонони.

Препарат из сои «ЕКСО» содержит ряд биологически активных веществ (витамины, микроэлементы, аминокислоты, антиферменты), среди которых особое место занимают изофлавоны генистеин и дайдзеин [8]. Обладая слабой эстрогеноподобной и достаточно выраженной остеотропной активностью, изофлавоны проявляют сильные антиоксидантные свойства, сравнимые по эффективности с токоферолами [4].

Учитывая, что при сахарном диабете, особенно при инсулиннезависимом (ИНСД), наблюдается активация свободно-радикального окисления [2, 12], с которой связывают повреждение клеточных мембран, стимуляцию пролиферации, нарушения метаболизма [3], мы поставили перед собой задачу изучить влияние препарата «ЕКСО» на функциональные параметры глаза и некоторые биохимические показатели сыворотки крови у больных диабетической ретинопатией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Объектом исследования явились 43 больных (86 глаз) инсулиннезависимым сахарным диабетом в возрасте 40-65 лет, разделенных на три группы в зависимости от тяжести глазной патологии (I — ИНСД без видимых проявлений глазной патологии, II — ИНСД с непролиферативной ретинопатией, III — ИНСД с пролиферативной ретинопатией). В свою очередь, каждая группа была разделена на две подгруппы: основная получала базовое лечение + «ЕКСО», и группа сравнения — только базовое лечение. Контролем служили 19 здоровых людей. Состояние органа зрения [1, 9, 10] и биохимические показатели сыворотки крови определяли при поступлении больных в клинику и спустя 4 недели после курса лечения препаратом «ЕКСО» в дозе 3 г в сутки (2 таблетки per os после еды трижды в день; препарат «ЕКСО» производства НПА «Одесская биотехнология», ТУ

У 013903778-66-98, разрешение МОЗУ № 05.08.07/3-450 от 30.07.1998 г.). В сыворотке определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) [11], активность каталазы [6], общую протеолитическую активность (ОПА) [7] и содержание ингибитора трипсина (ИТ) [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В таблице 1 представлены результаты исследования функциональных показателей органа зрения у больных ИНСД с различными проявлениями диабетической ретинопатии (ДР) — от полного отсутствия признаков ДР до развития пролиферативной ДР. При этом более четко на развитие ДР реагирует такой функциональный показатель, как острота зрения (0,85 у больных ИНСД без ДР, 0,55 — у больных ИНСД с непролиферативной ДР и 0,40 — при наличии пролиферативной ДР. Подобная тенденция наблюдается и для показателя «суммарное поле зрения» (437; 416 и 388 — соответственно) и показателя фосфендиагностики — КЧИМФ (27,5; 26,1; 24,1 — соответственно). Остальные исследованные нами функциональные показатели мало отличались друг от друга при развитии ДР.

Достоверные различия при разной степени ДР касаются только остроты зрения. «Суммарное поле зрения» и «КЧИМФ» из-за большого разброса показателей не обнаружили достоверной зависимости от степени ДР.

Проведение базового лечения (без «ЕКСО» — группа сравнения) не предупреждает прогрессирование снижения остроты зрения, сужения суммарного поля зрения и показателя КЧИМФ. В то же время, включение в комплекс лечебных мероприятий

«ЕКСО» способствовало существенному повышению остроты зрения по отношению к соответствующему показателю группы сравнения. По остальным

функциональным показателям отмечена некоторая тенденция к улучшению у пациентов основной группы (дополнительно получавших «ЕКСО»).

Таблица 1

Функциональные показатели органа зрения у больных ИНСД с различными проявлениями диабетической ретинопатии (ДР) до и после курса лечения препаратом «ЕКСО»

№ п/п	Группы	Кол-во глаз	Острота зрения с коррекцией	Суммарное поле зрения по 8 меридианам, градусы	Кампиметрия (размеры скотомы Бьеррума), см		Фосфендиагностика	
					горизонтальная	вертикальная	ПЭЧФ, мл	КЧИМФ, г
1	<u>ИНСД без призраков ДР</u>							
1.1	до лечения	17	0,85 ± 0,09	437 ± 39	7,0 ± 0,6	13,9 ± 0,7	83,6 ± 6,6	27,5 ± 1,6
1.2	после лечения без «ЕКСО» (группа сравнения)	9	0,64 ± 0,06 p > 0,05	418 ± 32 p > 0,3	7,6 ± 0,4 p > 0,4	14,5 ± 0,7 p > 0,4	83,4 ± 4,8 p > 0,9	26,7 ± 1,1 p > 0,5
1.3	после лечения с «ЕКСО» (основная группа)	8	0,90 ± 0,06 p > 0,4 p ₁ < 0,05	439 ± 39 p > 0,9 p ₁ > 0,3	7,0 ± 0,5 p = 1 p ₁ > 0,2	13,3 ± 0,7 p > 0,5 p ₁ > 0,1	82,1 ± 7,3 p > 0,9 p ₁ > 0,8	29,3 ± 1,5 p > 0,1 p ₁ > 0,3
2	<u>ИНСД с непролиферативной ДР</u>							
2.1	до лечения	34	0,55 ± 0,09	416 ± 34	7,0 ± 0,6	15,2 ± 1,1	85,6 ± 5,7	26,1 ± 1,7
2.2	после лечения без «ЕКСО» (группа сравнения)	9	0,38 ± 0,04 p > 0,05	394 ± 29 p > 0,5	7,7 ± 0,5 p > 0,05	16,3 ± 1,0 p > 0,4	89,4 ± 6,7 p > 0,6	24,0 ± 1,2 p > 0,3
2.3	после лечения с «ЕКСО» (основная группа)	25	0,65 ± 0,12 p > 0,5 p ₁ < 0,05	421 ± 37 p > 0,9 p ₁ > 0,3	6,5 ± 0,5 p > 0,3 p ₁ > 0,05	14,7 ± 1,4 p > 0,7 p ₁ > 0,3	78,6 ± 3,2 p > 0,5 p ₁ > 0,05	26,7 ± 1,9 p > 0,8 p ₁ > 0,1
3	<u>ИНСД с пролиферативной ДР</u>							
3.1	до лечения	35	0,40 ± 0,08	388 ± 36	7,0 ± 0,7	14,6 ± 1,0	83,4 ± 6,6	24,1 ± 1,5
3.2	после лечения без «ЕКСО» (группа сравнения)	8	0,24 ± 0,03 p > 0,05	364 ± 27 p > 0,5	8,1 ± 0,6 p > 0,1	15,8 ± 1,0 p > 0,1	90,5 ± 5,9 p > 0,3	21,2 ± 0,5 p > 0,05
3.3	после лечения с «ЕКСО» (основная группа)	27	0,50 ± 0,08 p > 0,3 p ₁ < 0,05	392 ± 37 p > 0,9 p ₁ > 0,3	6,5 ± 0,6 p > 0,5 p ₁ > 0,05	13,0 ± 0,4 p > 0,05 p ₁ < 0,05	81,7 ± 6,7 p > 0,8 p ₁ > 0,1	25,1 ± 0,7 p > 0,3 p ₁ < 0,01

p — показатель достоверности различий с величиной до лечения; p₁ — показатель достоверности различий с группой сравнения.

В таблице 2 представлены результаты определения биохимических показателей сыворотки крови больных ИНСД с различными проявлениями ДР до и после курса лечения препаратом «ЕКСО».

У здоровых людей концентрация МДА в сыворотке составила (3,22 ± 0,15 ммоль/л. У больных ИНСД без явных проявлений ДР концентрация МДА была достоверно ниже. В еще большей степени концентрация МДА снижается при непролиферативной и, особенно, при пролиферативной ДР. Базовое лечение (группа сравнения) несколько повышало уровень МДВ (достоверно лишь у пациентов с пролиферативной ДР). Включение же в комплекс лечебных мероприятий препарата "ЕКСО" существенно увеличивало концентрацию МДА у больных ИНСД как с пролиферативной, так и с непролиферативной формами ДР.

Принято считать, что при воспалении всегда увеличивается концентрация МДА как результат перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот. Но образование МДА — скорее побочная реакция окисления ненасыщенных жирных кислот, а главная реакция — это циклооксигеназный и липооксигеназный пути образования эйкоза-

ноидов — тканевых гормонов, крайне необходимых для жизнедеятельности. Патологические процессы возникают лишь при чрезмерном их образовании.

Интенсивность окисления ненасыщенных жирных кислот зависит от уровня антиоксидантных и других ингибиторных систем организма, косвенным показателем которых является фермент каталаза, разрушающая один из продуктов свободно-радикального окисления — перекись водорода. Проведенные нами исследования показали, что при ИНСД резко возрастает активность каталазы — норма (3,27 ± 0,42) мк-кат/л, при диабете — 11-12. Проведенное лечение (без "ЕКСО" и с "ЕКСО") существенно не повлияло на высокую активность каталазы. Возможно, высокий уровень каталазы обеспечил снижение интенсивности свободнорадикальных процессов, о чем свидетельствует снижение уровня МДА.

При диабете наблюдается повышение протектитической активности в сыворотке крови — норма (3,33 ± 0,20) нкат/л, при ИНСД — 5,00-6,56. Возможно, как ответная реакция, значительно возрастает и содержание ингибитора трипсина — норма (0,38 ± 0,01) г/л, при ИНСД — 0,66-0,73. Базо-

вое лечение еще больше повышает ОПА, причем независимо от наличия диабетической ретинопатии. Напротив, включение в лечебный комплекс

"ЕКСО", достоверно снижает ОПА (по отношению к группе сравнения). Изменение уровня ингибитора трипсина происходит аналогичным образом.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у больных ИНСД с различными проявлениями диабетической ретинопатии (ДР) до и после курса лечения препаратом «ЕКСО»

№ п/п	Группы	Кол-во глаз	МДА, моль/л	Каталаза, мккат/л	ОПА, нкат/л	ИТ, г/дл
1	<u>ИНСД без признаков ДР</u>					
1.1	до лечения	17	2,80 ± 0,14	12,8 ± 0,63	5,97 ± 0,48	0,69 ± 0,03
1.2	после лечения без «ЕКСО» (группа сравнения)	9	3,06 ± 0,12 p > 0,05	12,11 ± 0,45 p > 0,5	8,42 ± 0,62 p < 0,001	0,71 ± 0,03 p > 0,7
1.3	после лечения с «ЕКСО» (основная группа)	8	2,96 ± 0,15 p > 0,3 p ₁ > 0,2	12,50 ± 0,59 p > 0,8 p ₁ > 0,3	6,51 ± 0,56 p > 0,3 p ₁ < 0,05	0,66 ± 0,03 p > 0,3 p ₁ > 0,05
2	<u>ИНСД с непролиферативной ДР</u>					
2.1	до лечения	34	2,66 ± 0,16	12,44 ± 0,50	5,0 ± 0,36	0,73 ± 0,04
2.2	после лечения без «ЕКСО» (группа сравнения)	9	2,72 ± 0,13 p > 0,05	11,25 ± 0,43 p > 0,05	7,75 ± 0,44 p < 0,001	0,82 ± 0,04 p > 0,05
2.3	после лечения с «ЕКСО» (основная группа)	25	3,29 ± 0,18 p < 0,05 p ₁ < 0,05	12,19 ± 0,60 p > 0,8 p ₁ > 0,1	4,90 ± 0,33 p > 0,6 p ₁ < 0,001	0,70 ± 0,04 p > 0,3 p ₁ < 0,05
3	<u>ИНСД с пролиферативной ДР</u>					
3.1	до лечения	35	2,24 ± 0,14	11,11 ± 0,38	6,56 ± 0,45	0,66 ± 0,02
3.2	после лечения без «ЕКСО» (группа сравнения)	8	2,89 ± 0,15 p < 0,01	11,82 ± 0,31 p > 0,05	8,39 ± 0,57 p < 0,05	0,81 ± 0,03 p < 0,001
3.3	после лечения с «ЕКСО» (основная группа)	27	3,70 ± 0,18 p < 0,001 p ₁ < 0,01	10,94 ± 0,40 p > 0,7 p ₁ > 0,5	6,40 ± 0,52 p > 0,7 p ₁ < 0,01	0,67 ± 0,04 p > 0,8 p ₁ < 0,05

p — показатель достоверности различий с величиной до лечения; p₁ — показатель достоверности различий с группой сравнения.

Оценивая полученные результаты, мы должны отметить, что значительное увеличение активности каталазы при оксидативном стрессе наблюдали и другие авторы [5]. Такое повышение активности каталазы рассматривают как защитную компенсаторную реакцию в ответ на повышенную пероксидацию и ослабление других антиоксидантных механизмов (например, глутатионовой системы).

Препарат "ЕКСО" частично ослабляет патогенные эффекты гипергликемии, о чем свидетельствует улучшение функциональных показателей глаза и некоторое снижение уровня протеазно-ингибиторной системы. Важно отметить, что "ЕКСО" возвращает к норме показатель концентрации МДА (у больных ИНСД с ДР), что может свидетельствовать о нормализации циклооксигеназного пути окисления полиеновых жирных кислот (прежде всего, арахидоновой) с образованием эйкозаноидов. Однако применение "ЕКСО" не устраняет оксидативный стресс и поэтому активность каталазы не снижается.

Следовательно, при ИНСД необходимы дополнительные факторы антиоксидантной защиты, в частности, тиоловые соединения (глутатион, липоевая кислота). О положительном действии этих соединений при сахарном диабете имеются данные в литературе [13].

В заключение хотелось бы отметить, что несмотря на ряд неясностей в механизме биологического действия "ЕКСО", учитывая его положительное влияние на функциональные показатели органа зрения и способность ингибировать ангиогенез, можно рекомендовать применение этого препарата в комплексе лечебно-профилактических мероприятий у больных диабетической ретинопатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астапова Н. Н. Значение ранних изменений поля зрения и гидродинамика глаза для диагностики и дифференциальной диагностики преграуком: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Черновцы, 1981. — 17 с.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета (лекция) // Проблемы эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 29-34.
3. Бондар П. М., Кононенко Л. О., Михальчишин Т. П., Кононенко В. О. Метаболический синдром (обзор литературы) // Журнал АМН України. — 2000. — Т. 6, № 4. — С. 677-585.
4. Валуев Л. И., Валуев И. Л. Ингибиторы протеолитических ферментов в терапии сахарного диабета // Вопросы медицинской химии. — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 502.
5. Войцеховская Ю. Г., Шкестерс А., Орликов Г. А. и др. Оценка некоторых параметров оксидативного стресса

- са у больных бронхиальной астмой на фоне воспаления и дефицита селена // Биомедицинская химия. — 2007. — Т. 53. — Вып. 5. — С. 577-584.
6. **Гирин С. В.** Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // Лабораторная диагностика. — 1999. — № 4. — С. 45-46.
 7. **Левицкий А. П.** Пищеварительные ферменты слюнных желез: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. — Одесса, 1974. — 53 с.
 8. **Левицкий А. П., Макаренко О. А., Богатов В. В. и др.** Биологические свойства изофлавонов. В кн.: Растительные адаптогены / Сб. науч. тр. Одесского отделения УБО. — Одесса, 2000. — С. 9-15.
 9. **Новохатский А. С.** Клиническая периметрия. — М., 1973.
 10. **Пономарчук В. С., Слободяник С. Б., Дрожченко В. С.** Применение фосфенэлектростимуляции в лечении больных с частичной атрофией зрительного нерва и амблиопией: Метод. рекомендации. — Одесса, 1999. — 8 с.
 11. **Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.** Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
 12. **Drai J., Bannier E., Garcia I. et al.** Marqueurs de la peroxydation et system de protection chez une polulation diabetique: 6 Forum Soc. Biol. — 1998. — Vol. 192, № 1. — P. 160-161.
 13. **Triggle C. R.** The early effects of elevated glucose on endothelial function as a target in the treatment of type 2 diabetes // *Drugs of Today*. — 2007. — Vol. 43. — P. 815-826.

*Поступила 29.12.2009.
Рецензент проф. Э. В. Мальцев*

INFLUENCE OF THE DRUG OF SOYA ISOFLAVONS «EXO» ON FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE EYE AND BIOCHEMICAL INDICES OF BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

A. P. Levitsky, Yu. V. Tsiselsky

Odessa, Ukraine

32 patients (64 eyes) with insulin-independent diabetes (IID) with manifestation of retinopathy were investigated the influence the drug of soya isoflavons «Exo» on the eye condition in the dose 3 g/day within 4 weeks (by parameters of clinical perimetry, campimetry, phosphen diagnosis and visual acuity). On admission and upon termination of the course of treatment the concentration of malonic dialdehyde (MDA), activity of catalase, general proteolytic activity and content of tripsin inhibitor were determined in blood serum of patients and 19 healthy people. It is established that the course of treatment with the application of «Exo» has exerted a favorable effect on the eye condition and promoted normalization of such biochemical parameters as the concentration of MDA. At the same time, the increased parameters of activity of catalase, proteases and tripsin inhibitor in patients with IID did not change under the influence of the course of treatment.

