

УДК: 616.4-008.6

## СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛЬТАЛИЦИНА

Кресюн Н.В., Коноваленко В.Л.

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

*Целью исследования явилось определение в сыворотке крови пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) цитокинов, регулирующих васкулогенез на фоне применения дельталицина. Показано, что у пациентов с ПДР отмечается увеличение уровня эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) – на 91,8%, эпителиального пигментного фактора (PEDF) – на 78,0%, интерлейкина-8 (IL-8) – в три раза и интерферон-индуцибельного протеина-10 (IP-10) – в 2,43 раза. После лечения с применением дельталицина (одна ампула, содержащая 0,0003 г дельта сон-индуцирующего пептида, ежедневно интраназально на протяжении двух месяцев) отмечено снижение уровня VEGF и IP-10- на 38,5% и в 1,86 раза в сравнении с показателями, отмечающимися до лечения.*

**Ключевые слова:** пролиферативная диабетическая ретинопатия, цитокины, дельта сон-индуцирующий пептид.

**Введение.** В основе патогенеза пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) находится повышение продукции перекисных соединений в ткани сетчатой оболочки, а также неоваскулогенез [10]. Установлено, что нарушение баланса про- и антиангиогенных факторов лежит в основе развития пролиферативных нарушений при ДР. При этом цитокины играют существенно важную роль в поддержке функциональной активности сетчатой оболочки. В последнее время проведены исследования содержания различных цитокинов у пациентов с пролиферативной ДР – показана патогенетическая роль эндотелиального фактора роста сосудов - (VEGF) и интерлейкина-8 (IL-8) стимулирующих неоваскулогенез, в то время как пигментный эпителиальный фактор (PEDF) а также интерферон-индуцибельный протеин-10 (IP-10) оказывают превентивное действие [2, 3].

Показано, что применение авастина (бевакизумаба) – анти-VEGF антител супровождается снижением неоваскуляризации, уменьшает внутриоперационное кровотечение при витректомии у пациентов с ПДР [3, 4]. При этом позитивный эффект подобного лечения связан со снижением содержания VEGF [4]. Уровень PEDF является наиболее высоким в стекловидном теле и сетчатой оболочке и связан со степенью оксигенации тканей [5]. Провоспалительные интерлейкины IL-8 и IP-10 представляют собой активаторы хемоаттракции нейтрофилов и T1-лимфоцитов [4]. Установлено повышение уровня VEGF, PEDF, IL-8 и IP-10 в сыворотке крови пациентов с ПДР, что может быть использовано в качестве патогенетических маркеров для определения эффективности методов лечения пациентов, страдающих ДР [2].

До последнего времени не исследовался цитокиновый профиль у пациентов с ПДР на фоне лечебных мероприятий с применением препаратов на основе дельта сон-индуцирующего пептида (ДСИП), обладающего выраженным антиоксидантным действием, а также антипролиферативной активностью [6, 7].

Поэтому целью настоящего исследования было определение уровня цитокинов VEGF, PEDF, IL-8 и IP-10 в сыворотке крови пациентов с ПДР, которым в комплексе лечебных мероприятий применяли дельталицин.

**Материал и методы.** В работе наблюдали 15 практически здоровых (средний возраст 31,7±3,6 года) и 30 инсулин-зависимых диабетиков (средний возраст 32,1±4,0 года). Средний уровень гемоглобина HbA1 составил 8,2% (5,7-9,7%) а продолжительность

заболевания диабетом составила 11,5 (7,5-16,5) лет. 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 диабетиков диагностику пролиферативной ретинопатии проводили с помощью флюороангиографии, а также офтальмоскопии [8]. Все исследования проведены в соответствии с требованиями Приказа МЗ Украины №281 от 01.11.2000 г. и одобрены комиссией по биоэтике Одесского национального медицинского университета.

Дельталицин (ЧАО «Биофарма», РФ, регистрация в 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. Одна ампула содержит 0,0003 г дельта сон-индуцирующего пептида. Пептид дельта сна представляет собой амфифильный нано пептид с молекулярной массой 850 дальтон и аминокислотной последовательностью: Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu [7]. Лечение с применением дельталицина проводили в течение двух месяцев, применяя в группе практически здоровых внутриназальную инстилляцию гидролизата ДСИП. Образцы крови для определения уровня цитокинов собирали до проведения лечебных воздействий и на третьи сутки с момента завершения курса лечебных мероприятий. Все образцы размещали на льду, центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 мин, отсепаровывали клеточную массу и сразу замораживали при -80° С. Образцы сыворотки крови собирали у пациентов в утреннее время (9.00-10.00).

Для определения количества VEGF образцы сыворотки разводили в соотношении 1:2 в объеме 100 мкл. Для определения PEDF полученную сыворотку разводили в соотношении 1: 10 в объеме 100 мкл. Содержание VEGF, PEDF, IL-8 и IP-10 измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного метода (ELISA) используя киты «Quantikine® ELISA Kits» («R&D systems», США). Оптическая плотность определялась при длине волны 450 нм, исследуя конечные образцы в планшетах. Концентрация цитокинов выражалась в пг/мл и мкг/мл и определялась при использовании стандартных калибровочных кривых зависимости оптической плотности от концентрации пептида.

Результаты исследования обрабатывали статистически с применением метода ANOVA и теста

Newman-Keuls.

**Результаты исследования.** Концентрация VEGF у пациентов с ПДР составила 177,8+16,3 пг/мл с ПДР, что было существенно больше (на 91,8%) в сравнении с практически здоровыми добровольцами (группа контроля) (92,6+8,7 пг/мл, <0,05). В периоде после завершения лечения, в котором основным компонентом было применение дельталицина, содержание VEGF в сыворотке крови пациентов снижалось в сравнении с показателем до начала лечения на 38,5% ( $p < 0,05$ ) и при этом оставалось достоверно более высоким (на 37,2%) в сравнении с показателем у практически здоровых ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, А).

Содержание PEDF в сыворотке крови практически здоровых составило 3,32+0,35 мкг/мл, в то время как у пациентов с ПДР данный показатель был в 1,78 раза более высоким ( $P < 0,05$ ). После завершения лечения с применением дельталицина исследуемый показатель составил 4,42+0,41 мкг/мл, что превышало соответствующий показатель у пациентов группы контроля на 33,1% ( $p < 0,05$ ), и снижался в сравнении с показателем до начала лечения на 24,7% ( $p > 0,05$ ) (рис. 1, Б).

Уровень IL-8 до начала лечения составил 37,2+3,5 пг/мл, что было в три раза меньше в сравнении с аналогичным показателем у пациентов с ПДР ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, В). После проведения лечения содержание IL-8 оставалось в 2,35 раза более высоким по отношению к исходному значению ( $p < 0,05$ ) и при этом снижалось на 22,4% в сравнении с уровнем IL-8 у пациентов с ПДР до лечения ( $p > 0,05$ ).

Содержание IP-10 у практически здоровых лиц составило 53,4+5,1 пг/мл, что было в 2,43 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ПДР до проведения лечения ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, Г).

**Введение.** В основе патогенеза пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) находится повышение продукции перекисных соединений в ткани сетчатой оболочки, а также неоваскулогенез [10]. Установлено, что нарушение баланса про- и антиангиогенных факторов лежит в основе развития пролиферативных нарушений при ДР. При этом цитокины играют существенно важную роль в поддержке функциональной активности сетчатой оболочки. В последнее время проведены исследования содержания различных цитокинов у пациентов с пролиферативной ДР – показана патогенетическая роль эндотелиального фактора роста сосудов - (VEGF) и интерлейкина-8 (IL-8), стимулирующих неоваскулогенез, в то время как пигментный эпителиальный фактор (PEDF) а также интерферон-индуцибельный протеин-10 (IP-10) оказывают превентивное действие [2, 3].

Показано, что применение авастина (бевакизумаба) – анти-VEGF антител сопровождается снижением неоваскуляризации, уменьшает внутриоперационное кровотечение при витрэктомии у пациентов с ПДР [3, 4]. При этом позитивный эффект подобного лечения связан со снижением содержания VEGF [4]. Уровень PEDF является наиболее высоким в стекловидном теле и сетчатой оболочке и связан со степенью оксигенации тканей [5]. Провоспалительные интерлейкины IL-8 и IP-10 представляют собой активаторы хемоаттракции нейтрофилов и T1-лимфоцитов [4]. Установлено повышение уровня VEGF, PEDF, IL -8 и IP -10 в сыворотке крови пациентов с ПДР, что может быть использовано в качестве патогенетических маркеров для определения эффективности методов лечения пациентов, страдающих ДР [2].

До последнего времени не исследовался цитоки-

новый профиль у пациентов с ПДР на фоне лечебных мероприятий с применением препаратов на основе дельта сон-индуцирующего пептида (ДСИП), обладающего выраженным антиоксидантным действием, а также антипролиферативной активностью [6, 7].

Поэтому целью настоящего исследования было определение уровня цитокинов VEGF, PEDF, IL-8 и IP-10 в сыворотке крови пациентов с ПДР, которым в комплексе лечебных мероприятий применяли дельталицин.

**Материал и методы.** В работе наблюдали 15 практически здоровых (средний возраст 31,7+3,6 года) и 30 инсулин-зависимых диабетиков (средний возраст 32,1+4,0 года). Средний уровень гемоглобина HbA1 составил 8,2% (5,7-9,7%) а продолжительность заболевания диабетом составила 11,5 (7,5-16,5) лет. 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 диабетиков диагностики пролиферативной ретинопатии проводили с помощью флюороангиографии, а также офтальмоскопии [8]. Все исследования проведены в соответствии с требованиями приказа МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г. и одобрены комиссией по биоэтике Одесского национального медицинского университета.

Дельталицин (ЧАО «Биофарма», РФ, регистрация в 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. Одна ампула содержит 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-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu [7]. Лечение с применением дельталицина проводили в течение двух месяцев, применяя в группе практически здоровых внутриназальную инстилляцию гидролизата ДСИП. Образцы крови для определения уровня цитокинов собирали до проведения лечебных воздействий и на третьи сутки с момента завершения курса лечебных мероприятий. Все образцы размещали на льду, центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 мин., отсепаровывали клеточную массу и сразу замораживали при -80° С. Образцы сыворотки крови собирали у пациентов в утреннее время (9.00-10.00).

Для определения количества VEGF образцы сыворотки разводили в соотношении 1:2 в объеме 100 мкл. Для определения PEDF полученную сыворотку разводили в соотношении 1: 10 в объеме 100 мкл. Содержание VEGF, PEDF, IL-8 и IP-10 измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного метода (ELISA) используя киты «Quantikine® ELISA Kits» («R&D systems», США). Оптическая плотность определялась при длине волны 450 нм, исследуя конечные образцы в планшетах. Концентрация цитокинов выражалась в пг/мл и мкг/мл и определялась при использовании стандартных калибровочных кривых зависимости оптической плотности от концентрации пептида.

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

**Результаты исследования.** Концентрация VEGF у пациентов с ПДР составила 177,8+16,3 пг/мл у пациентов с ПДР, что было существенно больше (на

91,8%) в сравнении с практически здоровыми добровольцами (группа контроля) ( $92,6 \pm 8,7$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). В периоде после завершения лечения, в котором основным компонентом было применением дельталицина, содержание VEGF в сыворотке крови пациентов снижалось в сравнении с показателем до начала лечения на 38,5% ( $p < 0,05$ ) и при этом оставалось достоверно более высоким (на 37,2%) в сравнении с показателем у практически здоровых ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, А).

Содержание PEDF в сыворотке крови практически здоровых составило  $3,32 \pm 0,35$  мкг/мл, в то время как у пациентов ПДР данный показатель был в 1,78 раза более высоким ( $p < 0,05$ ). После завершения лечения с применением дельталицина исследуемый показатель составил  $4,42 \pm 0,41$  мкг/мл, что превышало соответствующий показатель у пациентов группы контроля на 33,1% ( $p < 0,05$ ), и снижался в сравнении с показателем до начала лечения на 24,7% ( $p > 0,05$ ) (рис. 1, Б).

Уровень IL-8 до начала лечения составил  $37,2 \pm 3,5$  пг/мл, что было в три раза меньше в сравнении с аналогичным показателем у пациентов с ПДР ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, В). После проведения лечения содержание IL-8 оставалось в 2,35 раза более высоким по отношению к исходному значению ( $p < 0,05$ ) и при этом снижалось на 22,4% в сравнении с уровнем IL-8 у пациентов с ПДР до лечения ( $p > 0,05$ ).

Содержание IP-10 у практически здоровых лиц составило  $53,4 \pm 5,1$  пг/мл, что было в 2,43 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ПДР до проведения лечения ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, Г).

После лечения с применением дельталицина содержание IP-10 снижалось в сравнении с таковым до лечения в 1,86 раза ( $P < 0,05$ ) и при этом превышало аналогичный показатель у практически здоровых лиц на 30,3% ( $P > 0,05$ ).

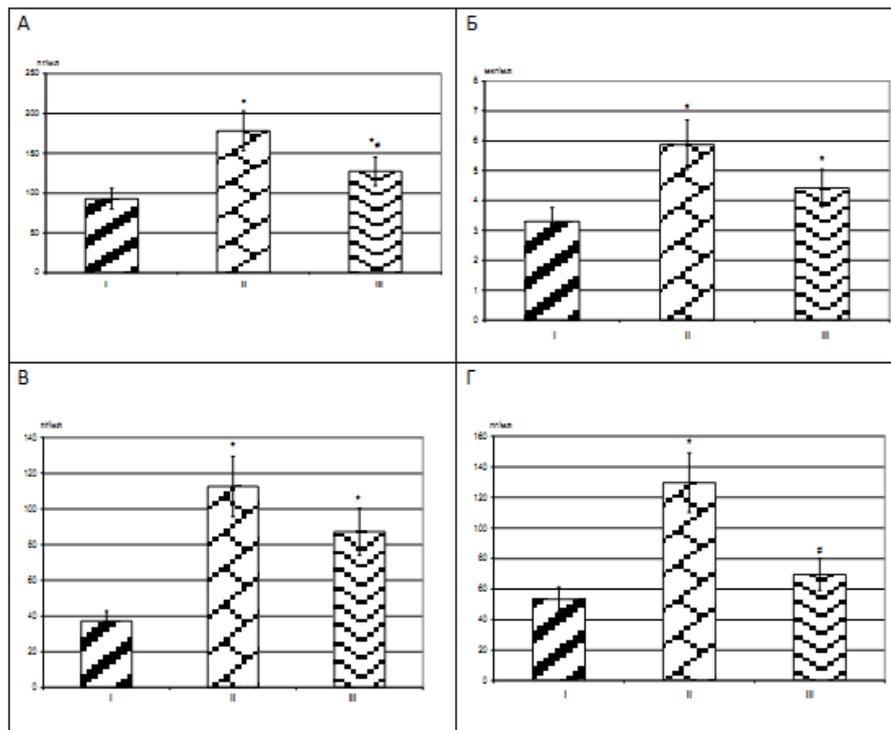
Таким образом, представленные результаты показали, что в сыворотке крови пациентов с ПДР отмечается существенное возрастание уровня цитокинов, имеющих патогенетическое значение в процессах неоваскуляризации сетчаткой оболочки. В частности, отмечается увеличение содержания VEGF, PEDF, IL-8 и IP-10. При этом важно заметить, что VEGF представляет собой полифункциональный цитокин, вызывающий повышение проницаемости капилляров, прямо стимулирующий размножение эндотелиоцитов и развитие ангиогенеза, в то время как PEDF выполняет по отношению к VEGF антагонистическую роль [2-4]. PEDF, который принадлежит к суперсемейству ингибиторов генов сериновых протеаз, подавляет неоваскуляризацию, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, а также вызывает нейротрофические и нейропротекторные эффекты [5].

В нашем исследовании установлен факт одновременного увеличения содержания VEGF и PEDF в сыворотке крови у пациентов с пролиферативной формой ДР, что соответствует данным других авторов [2]. При этом весьма вероятно, что увеличение содержания PEDF представляет собой компенсационный ответ на первичное увеличение уровня VEGF.

Возможно, что одним из факторов, которые обеспечивают продукцию VEGF, является гипоксия [3].

Препараты на основе дельта сон-индуцирующего пептида способны предупреждать ишемические поражения нервной ткани, оказывая антиоксидантные эффекты [6, 7]. Весьма вероятно, что антипролиферативный эффект ДСИП реализуется за счет подавления митоген - активируемых протеинкиназ [9]. Следует также отметить, что в условиях применения ДСИП обеспечивается сохранность морфологической структуры сетчатки при экспериментальном диабете [10], что может указывать на возможность реализации эффектов ДСИП за счет сохранной продукции PEDF.

В последнее время установлено, что хемокины играют важную роль в процессах ангиогенеза и фиброза [11]. Установлено, что содержание IL-8 увеличивается в ткани сетчатой оболочки при диабетической ретинопатии и что IL-8 может обеспечивать ангиогенез как по механизму, зависящему от VEGF, так и в отсутствие подобной зависимости [11]. В исследовании [2] в ткани стекловидного



**Рисунок 1 - Содержание VEGF (А), PEDF (Б), IL-8 (В) и IP-10 (Г) в сыворотке крови пациентов с пролиферативной формой ДР в условиях применения лечения с дельталицином.**

Обозначения: по оси абсцисс – I- группа контроля (практически здоровые); II- пациенты с пролиферативной ДР; III- пациенты с пролиферативной ДР после лечения с применением дельталицина.

\*-  $P < 0,05$  – в сравнении с группой контроля; #-  $P < 0,05$  в сравнении с показателем в группе пациентов до лечения

тела было обнаружено увеличенное содержание IL-8 у пациентов с ПДР, что может быть связано с облитерированием сосудов и развитием ишемии [2].

IP-10 представляет собой хемокин, активирующий Т-хелперные клетки стимулирующий миграцию лимфоцитов. В ряде исследований показана роль IP-10 в качестве факторов, тормозящих ангиогенез и снижающих фиброгенез [2, 11]. Также установлено, что VEGF может индуцировать экспрессию IP-10 в патогенезе ПДР [11]. В исследовании [2] отмечено увеличение содержания IL-8 и IP-10 у пациентов с ПДР, что соответствует результатам наших исследований.

### Литература

1. Histopathology of neovascular tissue from eyes With proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection/ R.Kohno, Y.Hata, Y.Mochizuki [et al.] //Am. J. Ophthalmol.- 2010.- Vol.15, N2.- P.223-229.
2. Angiogenesis-related cytokines in serum of proliferative diabetic retinopathy patients before and after vitrectomy/ S.Li, X-A.Fu, X-F.Zhou [et al.] // Int.J.Ophthalmol.-2012.- Vol.5, N6.-P. 726-730.
3. Alterations in the intraocular cytokine milieu after intravitreal bevacizumab / Forooghian F., Kertes P.J., Eng K.T. [et al.]// Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.-2010.- Vol.1, N5.- P.2388-2392.
4. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy/ R.J.Van Geest, S.Y.Lesnik-Oberstein, H.S.Tan [et al.] //Br. J.Ophthalmol.- 2012.- Vol.96, N4.- P.587-590.
5. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is an endogenous anti-inflammatory factor / S.X.Zhang, J.J.Wang, G.Gao [et al.] //FACEB J.- 2006.- Vol.20, N2.-P.323-325.
6. Влияние пептида дельта-сна на свободнорадикальные процессы в головном мозгу и печени мышей при различных световых режимах / В.Б.Войтенков, И.Г.Попович, А.В.Арутюнян и соавт. // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 1. – С. 53 -55.
7. Войтенков В.Б., Михалева И.И. Дельта-сон индуцирующий пептид: итоги и перспективы/ В.Б. Войтенков, И.И. Михалева // LAP Lambert Academic Publishing. - Saarbrucken, 2011. 220 с.
8. Parisi V., Uccioli L. Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes/ V.Parisi, L.Uccioli // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2011.- Vol. 17, N1.-P.12-18.
9. Gupta V. Specific activation of the glucocorticoid receptor and modulation of signal transduction pathways in human lens epithelial cells/ V. Gupta, N.Awasthi, B. J. Wagner// Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.- 2007.- Vol. 48, N4.- P. 1724-1729.
10. Кресюн Н.В. Гистологические изменения сетчатой оболочки глаза при экспериментальном сахарном диабете в условиях применения дельта сон-индуцирующего пептида // Світ медицини і біології.- 2014 №2(44).- С.124-127.
11. Vascular endothelial growth factor induced signaling pathways in endothelial cells that mediate overexpression of the chemokines IFN gamma- inducible protein of 10KDa in vitro and in vivo/ G.Boulday, Z.Haskova, M.E. Reinders [et al.]//J. Immunol.- 2006.-Vol.176, N5.- P.3098-3107.

### Выводы

1. Повышение уровней VEGF, PEDF, IL-8 и IP-10 в сыворотке крови может служить в качестве маркера тяжести развития пролиферативной диабетической ретинопатии.
2. Применение препарата на основе дельта сон-индуцирующего пептида – дельталицина обеспечивает положительную терапевтическую динамику цитокинов, обеспечивающих неоваскулогенез в сетчатой оболочке у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

### Literatura

1. Histopathology of neovascular tissue from eyes With proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection/ R.Kohno, Y.Hata, Y.Mochizuki [et al.] //Am. J. Ophthalmol.- 2010.- Vol.15, N2.- P.223-229.
2. Angiogenesis-related cytokines in serum of proliferative diabetic retinopathy patients before and after vitrectomy/ S.Li, Xs-A.Fu, Xs-F.Zhou [et al.] // Int.Zh.Ophthalmol. -2012.- Vol.5, N6.-P. 726-730.
3. Alterations in the intraocular cytokine milieu after intravitreal bevacizumab / Forooghian F., Kertes P.Zh., Eng K.T. [et al.]// Invest. Ophthalmol. Vis. Stsi.-2010.- Vol.1, N5.- P.2388-2392.
4. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy/ R.Zh.Van Geest, S.Y.Lesnik-Oberstein, H.S.Tan [et al.] //Br. Zh.Ophthalmol.- 2012.- Vol.96, N4.- P.587-590.
5. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is an endogenous anti-inflammatory factor / S.Ks.Zhang, Zh.Zh.Vang, G.Gao [et al.] //FATsEB Zh.- 2006.- Vol.20, N2.-P.323-325.
6. Влияние пептида дельта-сна на свободнорадикальные процессы в головном мозгу и печени мышей при различных световых режимах / В.Б.Войтенков, И.Г.Попович, А.В.Арутюнян и соавт. // Успехи геронтологии. . 2008. . Т. 21, 1. . С. 53 -55.
7. Voytenkov V.B., Mihaleva I.I. Del'ta-son indutsiruyuschiy peptid: itogi i perspektivy/ V.B. Voytenkov, I.I. Mihaleva // LAP Lambert Academic Publishing. - Saarbrucken, 2011. 220 s.
8. Parisi V., Utstsioli L. Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes/ V.Parisi, L.Utstsioli // Diabetes Metab. Res. Rev. . 2011.- Vol. 17, N1.-P.12-18.
9. Gupta V. Spetsifits atstivat'on of the glutocortitoid receptor and modulaton of signal transduction pathways in human lens epithelial cells/ V. Gupta, N.Avasthi, B. Zh. Vagner// Invest. Ophthalmol. Vis. Stsi.- 2007.- Vol. 48, N4.- P. 1724-1729.
10. Kresyun N.V. Gistologicheskie izmeneniya setchatoy obolochki glaza pri eksperimental'nom saharom diabete v usloviyah primeniya del'ta son-indutsiruyushego peptida // Tsvit meditsini i biologii.- 2014 2(44).- S.124-127.
11. Vascular endothelial growth factor induced signaling pathways in endothelial cells that mediate overexpression of the chemokines IFN gamma- inducible protein of 10KDa in vitro and in vivo/ G.Boulday, Z.Haskova, M.E. Reinders [et al.]//Zh.Immunol.- 2006.-Vol.176, N5.- P.3098-3107.

## CYTOKINES LEVEL IN SERUM OF PATIENTS SUFFERED FROM DIABETIC RETINOPATHY UNDER CONDITIONS OF DELTALYCYNUM TREATMENT

*Kresyun N.V., Konovalenko V.L.*

Educational Establishment "Odessa National Medical Unievsrity", Odessa, Ukraine

---

*The aim of investigation was to determine the level of cytokines, which are involved into revascularization in blood serum of patients suffered from proliferative diabetic retinopathy (PDR) under conditions of usage of deltalycynum. The increased level of vascular endothelium growth factor (VEGF) - by 91,8%, epithelial pigment factor (PEDF) – by 78,0%, interleukin-8 (IL-8) – by three times and interferon –induced protein -10 (IP-10) – by 2,43 times pertained to healthy volunteers have been registered in patients with PDR. After the treatment with deltalycynum (0,0003g of delta sleep-inducing peptide intranasally daily during two months) the level of VEGF and that of IP-10 were reduced by 38,5% and by 1,86 times, when compared with corresponded pretreatment indices.*

**Key words:** *proliferative diabetic retinopathy, cytokines, delta sleep-inducing peptide.*

---

Адрес для корреспонденции: e-mail: [godlevsky@odmu.edu.ua](mailto:godlevsky@odmu.edu.ua)

Поступила 10.06.2014