

А.В. Ануфриева¹, О.А. Лебедько¹, Г.П. Березина¹, В.К. Козлов²

ВЛИЯНИЕ ЭХИНОХРОМА А НА БИОГЕНЕЗ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА У ПОДРОСТКОВ С ЭРОЗИВНЫМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

*Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания**СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства¹,**680022, ул. Воронежская, 49, кор.1, тел.: 8(4212) 98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru;**Дальневосточный государственный медицинский университет²,**680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Хронические заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у подростков, в том числе эрозивные гастродуодениты, представляют серьезную медико-социальную проблему ввиду их распространенности и высокого риска ранней инвалидизации. Это делает актуальным научные разработки в плане поиска наиболее эффективных мер патогенетически обоснованной терапии данной патологии [8]. Дисбаланс процессов генерации и детоксикации свободных радикалов является универсальным фактором деструкции мембранных образований и, следовательно, с позиций мембранной патологии — универсальным базовым механизмом патогенеза заболеваний пищеварительного тракта. Ранее, при исследовании особенностей локального биогенеза свободных радикалов в зависимости от различных вариантов структурных изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) при хроническом гастродуодените у подростков, нами было установлено: в сравнении с поверхностным гастродуоденитом, при эрозивном имеют место выраженные нарушения свободнорадикального статуса СОЖ по типу формирования оксидативного стресса [1]. Результаты клинических исследований подтверждаются данными наших экспериментов, свидетельствующими о важной роли повреждающего действия свободных радикалов в формировании эрозивно-язвенного процесса в СОЖ [10]. Наличие патогенетического звена в виде нарушения свободнорадикального статуса СОЖ указывает на необходимость включения препаратов, обладающих антиоксидантным антирадикальным действием, в комплекс терапии эрозивного гастродуоденита у подростков.

В силу комплексного характера защитного детоксицирующего эффекта, одним из наиболее высоких рейтингов среди известных в настоящее время биоантиоксидантов обладает эхинохром А (2,3,5,7,8-пентагидрокси-6-этил-нафталиндион-1,4) — спинохром, выделенный из панцирей морских ежей *Strongylocentrotus intermedius* и *Strongylocentrotus nudus*, обитающих на шельфе Тихоокеанского побережья России. Особенностью эхинохрома А является его способность останавливать цепные реакции свободнорадикального окисления несколькими способами. Эхинохром А — активный перехватчик свободных радикалов, хелатор металлов переменной валентности (железа и меди), являющихся катализаторами перекисидации; ингибитор функциональной активности липоксигеназ [9, 15]. Именно антиоксидантный антирадикальный эффект эхинохрома А лежит в основе противовоспалительного

Резюме

Изучали эффективность применения антиоксиданта эхинохрома А в комплексной терапии эрозивного гастродуоденита у подростков. Эхинохром А корригировал нарушения свободнорадикального статуса в слизистой оболочке желудка. Комплексная терапия способствовала ускорению процессов заживления эрозивных дефектов, улучшению большинства показателей качества жизни.

Ключевые слова: антиоксидант, свободные радикалы, гастродуоденит, подростки.

**A.V. Anufrieva, O.A. Lebedko,
G.P. Berezina, V.K. Kozlov**

EFFECT OF ECHINOCHROME A ON BIOGENESIS OF FREE RADICALS IN THE GASTRIC MUCOSA OF ADOLESCENTS WITH EROSI- VE GASTRODUODENITIS

*Mother and Child Care Institute of SB RAMS;**Far Eastern state medical university, Khabarovsk*

The authors studied efficiency of antioxidant - echinochrome A in a complex treatment of adolescents with erosive gastroduodenitis. Echinochrome A corrected impairment in free-radical status of the gastric mucosa. Complex therapy accelerated erosive defects healing, improving the majority of quality of life factors.

Key words: antioxidant, free radicals, gastroduodenitis, adolescents.

тельного и цитопротективного действия этого вещества. В наших предыдущих исследованиях было получено клинко-экспериментальное обоснование применения эхинохрома А для коррекции и профилактики структурно-метаболических нарушений в системе органов дыхания [6]. Лекарственные препараты серии «Гистохром», созданные на основе этого морского природного соединения, активно используются в кардиологии, неврологии, офтальмологии, в том числе у детей [4, 9]. Однако данных о применении эхинохрома А при эрозивном гастродуодените (ЭГД) у подростков в доступной нам литературе не обнаружено.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния эхинохрома А на биогенез свободных радикалов в слизистой оболочке желудка у подростков с эрозивным гастродуоденитом.

Таблица 1

**Показатели хемилюминесценции
гомогенатов СОЖ у подростков
с эрозивным гастродуоденитом (M±m)**

Показатель	«Стандартная терапия» (отн. ед.)		«Стандартная терапия + эхинохром А» (отн. ед.)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ssp	0,250±0,014	0,198±0,010*	0,261±0,013	0,090±0,007***
Sind-1	0,631±0,028	0,523±0,024*	0,634±0,023	0,270±0,018***
h	0,342±0,025	0,256±0,015*	0,348±0,025	0,117±0,011***
Sind-2	0,503±0,030	0,418±0,028*	0,517±0,034	0,220±0,015***
H	0,398±0,020	0,315±0,018*	0,406±0,021	0,132±0,012***
Sluc	0,36±0,013	0,24±0,020*	0,37±0,015	0,10±0,005***
Slum	0,43±0,015	0,36±0,023*	0,42±0,018	0,13±0,009***

Примечания. * — $p < 0,05$ — достоверность внутригрупповых различий «до/после лечения»; ** — $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к группе «стандартная терапия».

Материалы и методы

На базе клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД СО РАМН - НИИ ОМиД проведено исследование, в которое были включены подростки с эрозивным гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori*. Выявление *H. pylori* проводилось морфологическим методом и уреазным тестом. Средний возраст пациентов — 14,7±2,4 г., количество мальчиков — 30 (52,6%), девочек — 27 (47,4%). Пациенты были разделены на две рандомизированные группы, при этом использовался принцип стратифицированной рандомизации. В первую группу были включены пациенты, получившие стандартную медикаментозную терапию (n=35). Во вторую группу — подростки, получившие стандартную терапию в сочетании с эхинохромом А (n=22). На проведение исследования получено согласие Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД СО РАМН - НИИ ОМиД. Родители всех пациентов дали согласие на участие в исследовании.

Стандартная медикаментозная терапия включала трехкомпонентную семидневную эрадикационную схему: омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1 г 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день. Эхинохром А в виде препарата «Раствор гистохрома 0,02% для инъекций» вводили внутримышечно по 2 мл через день. Курс составил 5 инъекций гистохрома. Всем пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное и эндоскопическое обследование до лечения и на 10 дн. после начала лечения.

Методом хемилюминесценции оценивали свободнорадикальный статус СОЖ. В гомогенатах СОЖ спонтанную и индуцированную Fe^{2+} хемилюминесценцию (ХМЛ) исследовали по методу [3]. Определяли: светосумму за 1 мин спонтанной ХМЛ (Ssp), величина которой прямо коррелирует с интенсивностью генерации свободных радикалов; максимум быстрой вспышки (h) индуцированной ХМЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; светосумму (Sind-1) за 2 мин после «быстрой» вспышки, отражающую скорость накопления перекисных радикалов липидной природы. Кинетику ХМЛ, инициированную перекисью водорода в присутствии люминола, анализировали по следующим параметрам [2, 11]: а) светосумме люминол-зависимого свечения в течение 1 мин (Slum), величина которой за-

висит от содержания гидроксильных радикалов; б) максимуму индуцированного перекисью водорода свечения (H), амплитуда которого находится в прямой зависимости от потенциальной способности биологического объекта к перекисному окислению; в) светосумме за 2 мин индуцированного перекисью водорода свечения (Sind-2), величина которой обратна активности антиоксидантной антирадикальной защиты. Кроме того, определяли светосумму за 1 мин люцигенин-зависимой ХМЛ (Sluc), величина которой коррелирует с интенсивностью генерации супероксид-анион-радикала [Ден1]. Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольт-секундах, рассчитывали на 1 мг биосубстрата, выражали в относительных единицах.

Оценку качества жизни осуществляли с помощью двух опросников: SF-36, оценивающего общее здоровье, и GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating) — опросника для оценки гастроэнтерологических симптомов [12, 14].

Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

С помощью сравнительного анализа ХМЛ-грамм (табл. 1) установлено отсутствие межгрупповых различий показателей исходного (до лечения) свободнорадикального статуса СОЖ у подростков с эрозивным гастритом двух исследуемых групп: «стандартная терапия» и «стандартная терапия+эхинохром А».

После стандартной терапии величины всех ХМЛ-показателей достоверно снизились в сравнении с аналогичными показателями группы «до лечения» на 17-33%. В отличие от последствий стандартной терапии, дополнительное включение в лечебный комплекс эхинохрома А сопровождалось более выраженным эффектом в отношении коррекции нарушений свободнорадикального статуса СОЖ. Угнетение процессинга свободных радикалов в целом (Ssp), в том числе супероксид-аниона (Sluc) и гидроксил-радикала (Slum), у пациентов группы «стандартная терапия + эхинохром А» происходило интенсивнее, чем в 5 группе «стандартная терапия», в 2,2; 2,4 и 2,7 раза соответственно. Скорость образования перекисных радикалов (Sind-1) и содержание гидроперекисей липидов (h) в группе «стандартная терапия + эхинохром А» в сравнении с группой «стандартная терапия» снизились в 1,9 и 2,2 раза соответственно.

Активация антиоксидантной антирадикальной защиты (Sind-2) и усиление перекисной резистентности (H) в группе «стандартная терапия + эхинохром А» были выше, чем в группе «стандартная терапия», о чем свидетельствует снижение соответствующих показателей в 1,9 и 2,4 раза соответственно. По данным [13], в механизмах повышения активности антиоксидантной антирадикальной и антиперекисной защиты, опосредующих корригирующее влияние эхинохрома А в отношении проявления оксидативного стресса, значимую роль играют повышение функциональной активности глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы, увеличение содержания эндогенного альфа-токоферола.

Поскольку повышение активности систем детоксикации свободных радикалов и элиминация токсических продуктов радикальной и нерадикальной природы является одним из ключевых механизмов цитопротективного эффекта, то можно предположить, что данный эффект

Динамика показателей качества жизни подростков с эрозивным гастродуоденитом по данным опросника GSRS (M±m)

Показатель	«Стандартная терапия» (отн. ед.)		«Стандартная терапия + эхинохром А» (отн. ед.)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АБ	11,0±0,33	10,2±0,27	11,9±0,4	7,7±0,27*.*
РС	11,8±0,45	8,1±0,26*	10Д±0,5	6,9±0,35*
ДС	8,3±0,31	7,8±0,4	8,7±0,36	7,0±0,32
ДП	11,2±0,5	9,3±0,73	12,5±0,61	8,1±0,42*
ОС	9,9±0,34	8,5±0,25	9,1±0,5	7,2±0,4

Примечания. * — $p < 0,05$ — достоверность внутригрупповых различий «до/после» лечения; ** — $p < 0,05$ — достоверность различий между группой «стандартная терапия» и «стандартная терапия + эхинохром А».

был реализован при включении в комплекс терапии эрозивного гастродуоденита эхинохрома А. В пользу этого свидетельствуют данные эндоскопического исследования. Заживление эрозий отмечалось в значительно большем количестве случаев в группе пациентов, получавших комплексную терапию, по сравнению с группой пациентов, получавших только базисное лечение: на фоне коррекции свободнорадикального статуса СОЖ эхинохромом А заживление эрозий на 10 дн. после лечения наблюдалось у 85% подростков, в группе «стандартная терапия» — лишь у 54%. Возможно, в восстановлении структурного гомеостаза СОЖ играет роль способность эхинохрома А активизировать экспрессию шаперона HSP70 и за счет мобилизации шаперонного механизма повышать защитный потенциал клетки [5]. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы о способности эхинохрома А проявлять высокую регенераторную активность при лечении травм и воспалительных поражений глаз, в том числе у детей в возрасте от 1 мес. до 14 лет. Эхинохром А на 2-4 дн. сокращал сроки заживления роговицы без образования грубых рубцов [4, 9].

Важным критерием эффективности терапии является динамика показателей качества жизни. В предыдущих исследованиях нами выявлено наличие сильной корреляции между интенсивностью образования супероксид-анион и гидроксил-радикалов в СОЖ и показателями качества жизни у подростков с эрозивным гастродуоденитом [1]. Эффективная коррекция эхинохромом А этих нарушений свободнорадикального статуса СОЖ, взаимосвязанных со снижением качества жизни, как и ожидалось, существенно отразилась на динамике показателей качества жизни наших пациентов. Если у подростков группы «стандартная терапия» статистически значимое улучшение выявлено только по шкале рефлюкс-синдрома (РС) опросника GSRS, то в группе подростков, получивших эхинохром А, отмечалось достоверное улучшение по шкалам абдоминальной боли (АБ) и диспепсического синдрома (ДП) (табл. 2).

Анализ качества жизни после лечения, по данным опросника SF-36, у пациентов группы «стандартная терапия + эхинохром А» показал прогрессивное улучшение показателей физического (BP, GH) и психического компонентов здоровья (VT, SF, MH) в сравнении с показателями до лечения (табл. 3). У пациентов, получивших только стандартную терапию, отмечено достоверное повышение

Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 у подростков с эрозивным гастродуоденитом (M±m)

Показатель (баллы)	«Стандартная терапия» (отн. ед.)		«Стандартная терапия + эхинохром А» (отн. ед.)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физический компонент здоровья				
PF	78,3±3,1	82,1±2,1	75,2±4,6	82,9±2,6
RP	66,3±3,7	71,0±3,0	69,5±5,8	75,9±4,1
BP	66,8±3,0	72,0±2,4	70,7±4,1	85,4±2,6*.*
GH	56,7±2,5	63,08±2,2	48,0±4,4	69,1±3,2*
Психический компонент здоровья				
VT	60,9±2,3	68,0±1,8*	54,8±4,3	68,2±2,7*
SF	45,4±2,2	49,5±3,1	43,5±2,5	67,1±3,9*.*
RE	65,8±3,5	68,2±3,0	68,5±5,7	81,2±5,4**
MH	66,1±2,3	73,4±1,8*	64,1±2,9	88,5±2,1*.*

Примечания. * — $p < 0,05$ — достоверность внутригрупповых различий «до/после лечения»; ** — $p < 0,05$ — достоверность различий между группой «стандартная терапия» и «стандартная терапия + эхинохром А».

показателей лишь по шкалам психического компонента здоровья VT и MH опросника SF-36, что проявлялось уменьшением симптомов астеновегетативного синдрома. Если до лечения (исходно) межгрупповых различий не выявлено, то после лечения у пациентов группы «стандартная терапия+эхинохромА» показатели BP, GH, SF, RE, MH достоверно превышали аналогичные величины у подростков из группы «стандартная терапия» (табл. 3).

Таким образом, применение эхинохрома А в терапии подростков с эрозивным гастродуоденитом эффективно повышает местную антиоксидантную защиту, что оптимизирует соотношение процессов генерации/детоксикации свободных радикалов и способствует заживлению эрозий. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования эхинохрома А в комплексной терапии эрозивного гастродуоденита у подростков. Разработка лекарственных форм эхинохрома для перорального применения, интенсивно проводящаяся в настоящее время [7], откроет новые перспективы для его использования в терапии гастродуоденальной патологии у детей.

Вывод

В отличие от стандартной терапии эрозивного гастродуоденита, комплексная терапия с включением эхинохрома А эффективно активизирует локальную эндогенную антиоксидантную антирадикальную защиту и оптимизирует свободнорадикальный статус СОЖ, что способствует заживлению эрозий и сопровождается улучшением большинства показателей качества жизни.

Л и т е р а т у р а

1. Ануфриева А.В., Лебедько О.А., Березина Г.П. и др. Особенности локального свободнорадикального статуса и показатели качества жизни у подростков с хроническим гастродуоденитом // Дальневост. мед. журнал. - 2011. - №2. - С. 6-11.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: мет. рек. - СПб.: Наука, 2000. - 198 с.

3. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Сер. биофизика. - М., 1991. - Т. 29. - 147 с.
4. Гусева М.Р., Бесланеева М.Б. Клиническое обоснование эффективности применения антиоксидантного отечественного препарата «Гистохром» // Вестник офтальмологии. - 2010. - №3. - С. 37-40.
5. Еременко Е. М., Антимонова О. Н., Шекалова О. Г. и др. Новые соединения, повышающие экспрессию шаперона HSP70, и их биологическая активность // Цитология. - 2010. - Т. 52, №3. - С. 235-241.
6. Козлов В.К., Козлов М.В., Лебедько О.А. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения эхинохрома А для коррекции и профилактики структурно-метаболических нарушений в системе органов дыхания на ранних этапах онтогенеза // Дальневост. мед. журнал. - 2009. - №2. - С. 35-37.
7. Козловская Э.П., Мищенко Н.П., Федореев С.А. и др. Создание наноконструктов на основе биологически активных соединений морских гидробионтов и исследование их свойств // Перспективные направления развития нанотехнологий в ДВО РАН. - Владивосток, 2010. - Т. 3. - С. 98-109.
8. Лобанов Ю.Ф. Особенности течения и исходы эрозивного гастродуоденита у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Томск, 2004. - 48 с.
9. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Багирова В.Л. Новый оригинальный отечественный препарат «Гистохром» // Хим.-фармацевт. журнал. - 2003. - Т. 37, №1. - С. 49-53.
10. Флейшман М.Ю., Животова Е.Ю., Лебедько О.А. и др. Протективное действие аналога дерморфина седатина на индуцируемое индометацином повреждение слизистой оболочки желудка // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2009. - Т. 147, №7. - С. 72-75.
11. Шерстнев М.П. Разработка хемилюминесцентных методик исследования плазмы и клеток крови для оценки состояния больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1997. - 43 с.
12. Юрьев В.К., Сайфулин М.Х. Оценка динамики качества жизни детей как критерий эффективности стационарного лечения // Вопросы современной педиатрии. - 2009. - №6. - С. 7-11.
13. Янькова В.И., Кнышова В.В., Ланкин В.З. Механизмы коррекции окислительного стресса антиоксидантами из морских гидробионтов при алиментарных дислипидемиях // Бюллетень СО РАМН. - 2010. - Т. 30, №1. - С. 64-69.
14. Karoly R., Ahmed M. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: A six-country study // Health Qual Life Outcomes. - 2008. - Vol. 6. №12.
15. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Iron chelators and free radical scavengers in naturally occurring polyhydroxylated 1,4-naphthoquinones // Hemoglobin. - 2008. - Vol. 32, №1. - P. 165-179.

Координаты для связи с авторами: Ануфриева Алия Валентиновна — аспирант, врач-педиатр клини- ки НИИ охраны материнства и детства СО РАМН, тел.: 8(4212) 98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; Лебедько Оль- га Антоновна — доктор мед. наук, вед. науч. сотр., зав. клинико-диагностической лабораторией НИИ охраны материнства и детства СО РАМН, тел.: 8(4212) 98-05-91, e-mail:iomid@yandex.ru; Березина Галина Петровна — науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ, тел.: 8(4212) 32-99-64; Козлов Владимир Кириллович — доктор мед. наук, профессор, засл. деятель науки, чл.-кор. РАМН, директор НИИ охра- ны материнства и детства СО РАМН, тел.: 8(4212) 98-03- 35, e-mail: iomid@yandex.ru.



УДК 612.61 - 053.6 : 616.61 - 002.2

М.А. Лощенко, Р.В. Учакина, В.К. Козлов

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства СО РАМН,
680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1, тел.: 8 (4212) 98-05-91, г. Хабаровск*

Вопросы охраны соматического и репродуктивного здоровья подростков — актуальная проблема современной медицины. Репродуктивное здоровье подростков приобрело большую социальную значимость в связи с резко обострившейся проблемой количественного и качественного воспроизводства населения [2]. Одним из основных показателей репродуктивного здоровья явля-

ется распространенность гинекологической патологии в популяции у девочек и патологии со стороны половой сферы у мальчиков.

Официальная государственная статистика учитывает гинекологические заболевания у девочек лишь по двум рубрикам — болезни мочеполовой системы и расстрой- ства менструаций (формы 12 и 14). Безусловно, указанные