

больных (82,3 %), в варианте "б" – у 31 из 34 больных (91,2 %).

$$CEA_a = [(150,4 \pm 8,3) + (106,7 \pm 4,8) + (278,9 \pm 11,6) + 0] / 82,3 \% = 651,3 \pm 23,5 \text{ р.}$$

$$CEA_b = [(278,8 \pm 16) + (106,7 \pm 4,8) + (278,9 \pm 11,6) + 0] / 91,2 \% = 728,6 \pm 27,4 \text{ р.}$$

Пациент вправе выбирать любой вариант лечения заболевания из предложенных, исходя из своего имущественного статуса. Ориентация на стоимость конкретного лекарственного средства не может служить единственным надежным экономическим показателем, поскольку расходы на лекарства составляют менее половины прямых расходов, а косвенные расходы могут равняться прямым расходам на лечение, и необходимо учитывать нематериальные издержки, представляющие собой такие факторы, которые невозможно измерить количественно, – страдание и т. п., поэтому в последнее время для оценки нематериальных издержек используют анализ качества жизни пациента. Фармакоэкономический анализ является важнейшим аспектом современной гастроэнтерологии и общей врачебной практики, позволяет уменьшить затраты на лечение с сохранением эффективного контроля за симптомами с учетом социального статуса пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Схемы с использованием нексиума (эзомепразола) и париета (рабепразолом натрия) показали себя одинаково эффективными в лечении УДК 615.9:616.89–008.441.13–092.4

больных с НГЭРБ. При этом схема с применением париета оказалась достоверно дороже терапии нексиумом ($p < 0,01$).

2. Лечение больных с НГЭРБ по схеме с использованием омеза (омепразола) достоверно дешевле, чем лечение ланзапом (лансапразолом) ($p < 0,01$).

3. Эффективность препаратов ланзапа (лансапразола) и омеза ниже, чем париета и нексиума, но зато и цена их значительно меньше ($p < 0,01$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Белоусов Д. Ю. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для врачей / Под ред. Ю. Б. Белоусова. – М.: Бионика, 2002. – С. 368.

2. Булгаков С. А., Буторова Л. И., Джанашия Е. А. и др. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / Под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. – М., 2002. – т. 1. – С. 120–147.

3. Денисов И. Н., Мовшович Б. Л. Общая врачебная практика. (Семейная медицина). Практическое руководство. – М., 2005.

4. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Трухманов А. С. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. – М., 2006.

5. Маев И. В., Трухманов А. С., Кучерявый Ю. А. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 3. – С. 68–75.

6. Трэвис С. П. Л. и др. Гастроэнтерология. Руководство для врачей. – М., 2002. – С. 80–90.

ВЛИЯНИЕ БИОФЛАВОНОИДОВ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОСТРОМ АЛКОГОЛЬНОМ ОТРАВЛЕНИИ

Е. Г. Доркина, Е. О. Сергеева, Э. Т. Оганесян, Е. П. Парфентьева, Л. А. Саджая, А. Ю. Терехов, И. В. Скульте, И. В. Духанина, О. М. Шаренко, О. А. Андреева
Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Лечебно-профилактическое введение биофлавоноидов гесперидина, диосмина, флавицина и кверцетина в дозах 100 мг/кг при алкогольном отравлении у крыс способствовало восстановлению нарушенного антиоксидантного равновесия и защищало печень от токсического действия этанола. Наиболее выраженное гепатозащитное действие выявлено у флавицина, введение которого одновременно оказало нормализующее влияние на содержание перекисных продуктов, предотвращало снижение содержания восстановленного глутатиона, повышало активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и НАДФН-редуктазы в печени.

Ключевые слова: алкогольное отравление, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, биофлавоноиды.

INFLUENCE OF BIOFLAVONOIDS ON THE LIPID PEROXIDATION AND LIVER ANTIOXIDANT SYSTEMS UPON ACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION IN RATS

E. G. Dorkina, E. O. Sergeeva, E. T. Oganesyanyan, E.P. Parfentjeva, L. A. Sadjaya, A. Yu. Terekhov, I. V. Dukhanina, O. M. Sharenko, O. A. Andreeva

Abstract. Hepatoprotective action of bioflavonoids (diosmin, hesperidin, flavicin, quercetin) upon the alcohol intoxication in rats was investigated in terms of restoration of efficiency of antioxidant defense systems and the level of lipid

peroxidation (LPO). It was established that flavicin was more effective than the other drugs, normalizing the processes of LPO, preventing glutathione depletion, increasing antioxidant enzymatic activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, GSH-PX and NADPH-reductase in the liver.

Key words: alcoholic intoxication, lipid proxidation, antioxidant system, bioflavonoids

Одним из основных гепатотоксических эффектов ацетальдегида, образующегося в печени из этанола под воздействием алкогольдегидрогеназы и системы этанолового микросомального окисления, является усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ). Биофлавоноиды, являющиеся природными антиоксидантами, могут явиться эффективными средствами для предупреждения токсического действия этанола на печень.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить роль коррекции гесперидином, диосмином, флавицином и кверцетинном антиоксидантной системы печени для нормализации интенсивности ПОЛ и защиты печени от токсического действия этанола.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Гесперидин – 7-О-рамноглюкозид гесперитина – выделяли из кожуры цитрусовых [2], диосмин – 7-О-рамноглюкозид диосметина – из *Vicia tanuifolia (variabilis) Roth* [3], флавицин – смесь 7-О-ксилозил и 7-О-арабинозилглюкозидов диосметина – из *Vicia truncatula* [1]. Для сравнения использовали хорошо изученный биоантиоксидант кверцетин фирмы "Merk". Эксперимент проводили на белых беспородных крысах массой 170–190 г, находившихся на стационарном режиме вивария.

Контрольным крысам в течение 7 дней вводили спирт этиловый в дозе 7,5 мл на массы тела животного внутрибрюшинно в виде 33%-го водного раствора 2 раза в сутки. Биофлавоноиды в дозах 100 мг/кг вводили крысам опытных групп перорально за 5 дней до и на фоне введения спирта этилового. Контрольные животные получали *per os* такой же объем растворителя. Забой животных проводили путем декапитации через сутки после последнего введения.

Для оценки интенсивности ПОЛ определяли содержание ТБК-активных продуктов в гомогенате печени [14] и сыворотке крови [15], диеновых конъюгатов (ДК) в печени [8] и измеряли интенсивность спонтанного и Fe²⁺-аскорбат-индуцированного ПОЛ в постъядерной фракции печени (ПФП) по накоплению МДА. Состояние антиоксидантной системы (АОС) печени оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (GSH) [7], активности каталазы [6], супероксиддисмутазы (СОД) [10] и глутатионпероксидазы (ГП), а также определяли НАДФН-редуктазные активности при использовании в качестве субстратов мала-та, глюкозо-6-фосфата и изоцитрата [8]. Для

оценки степени поражения печени в сыворотке крови определяли активности аланинаминотрансферазы (АлАт) по методу S. Reitman и S. Frankel, щелочной фосфатазы (ЩФ) – по методу Бессея, Лоури, Брока и содержание общего билирубина – по методу Йендрашика [5] с использованием стандартных наборов реактивов "LaChema". В печени определяли содержание триглицеридов (ТГ) по S. P. Gottfried, B. Rosenberg [5], содержание гликогена [13], общих фосфолипидов по количеству неорганического фосфата [5] и в сыворотке крови – активность фосфолипазы А (ФЛ-А) – по скорости гидролиза фосфатидилхолина [9]. Белок определяли по методу Лоури и соавт. в модификации Миллера [12]. Данные обрабатывали методом вариационной статистики с расчетом *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что острое алкогольное отравление сопровождалось повышением активности АлАт на 166%, ЩФ – на 101%, ФЛ-А – на 288%, содержания общего билирубина на 111%, а в печени отмечался значительный рост содержания триглицеридов на 267% при одновременном снижении содержания общих фосфолипидов на 43% и гликогена на 55%. Под влиянием всех изученных биофлавоноидов в сыворотке крови отмечались нормализация активности АлАт и содержания общего билирубина, а также полная нормализация содержания ТГ в печени, поскольку эти показатели у крыс опытных групп достоверно не отличались от таковых у интактных животных. В отношении же таких показателей, как содержание ФЛ в печени и активности ЩФ в сыворотке крови, их полная нормализация наблюдалась только у крыс, получавших флавицин, у крыс же других опытных групп эти показатели достоверно не отличались от контроля. Содержание гликогена в печени нормализовалось у животных, получавших не только флавицин, но и диосмин; у крыс, получавших гесперидин и кверцетин, количество гликогена в печени достоверно не отличалось от контрольного уровня. Снижение же активности ФЛ-А в сыворотке крови по сравнению с контролем наблюдалось под влиянием всех изученных биофлавоноидов, при этом введение флавицина, диосмина и кверцетина привело к полному восстановлению активности этого фермента до интактного значения, но у крыс, получавших гесперидин, активность ФЛ-А достоверно отличалась от уровня интактных животных, хотя и была ниже, чем в контроле на 57%.

Как видно из данных, представленных в

табл. 1, у крыс с острым алкогольным отравлением наблюдалось достоверное снижение содержания ТБК-активных продуктов и ДК в печени на 70 и 55% соответственно, но было повышено содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови на 114%. Одновременно регистрировалось снижение интенсивности индуцированного ПОЛ на 35%, но уровень спонтанного ПОЛ достоверно не отличался от нормы. При этом наблюдалось снижение содержания в печени GSH на 48%, значительное падение активности основных антирадикальных и антиперекисных ферментов, таких как СОД (-41%), каталаза (-50%) и ГП (-51%), а также уменьшение на 43% общей НАДФН-редуктазной активности, т. е. все перечисленные показатели АОС были снижены практически в 2 раза.

После предварительного введения флавицина у крыс с алкогольной интоксикацией отмечалась полная нормализация содержания ТБК-активных продуктов в крови и печени, содержания ДК в печени, интенсивности индуцированного ПОЛ и некоторое повышение интенсивности спонтанного ПОЛ. При введении гесперидина, диосмина и кверцетина содержание ТБК-активных продуктов в печени и крови и уровень спонтанного ПОЛ достоверно не отличались от интактных значений, но содержание в печени ДК и интенсивность индуцированного ПОЛ остались на том же уровне, что и у животных контрольной группы. Под влиянием гесперидина произошла полная нормализация активности СОД и катала-

зы, достоверно увеличились НАДФН-редуктазная активность и уровень GSH на 58 и 19% соответственно, но активность ГП осталась на уровне контроля. Под влиянием диосмина помимо СОД и каталазы нормализовалось содержание GSH в печени и в большей степени (+96%) увеличилась активность НАДФН-редуктазы, но активность ГП также не отличалась от контрольного уровня, что отмечалось и при введении кверцетина, которое привело к полной нормализации таких показателей, как активность СОД и содержание GSH, к повышению активности каталазы на 45%, а НАДФН-редуктазной активности – на 65%. В отличие от этого под влиянием флавицина и содержание GSH, и активности СОД, каталазы и ГП, а также НАДФН-редуктазная активность, т.е. все изученные компоненты АОС печени, увеличились по сравнению с контролем в наибольшей степени и достигли уровня интактных крыс.

Таким образом, нами показано, что острое алкогольное отравление сопровождалось значительными изменениями со стороны биохимических показателей печени, характеризующих развитие жировой дистрофии, синдромов цитолиза и холестаза, нарушение углеводного и липидного обменов. При этом выявлено угнетение как антиоксидантной защиты, так и окислительных процессов, что, вероятно, можно расценивать как свидетельство достаточно тяжелого состояния животных и развития декомпенсации в системе ПОЛ/АОС [4, 11].

Таблица 1

Изменение показателей ПОЛ и АОС печени крыс при остром алкогольном отравлении и при введении биофлавоноидов (n = 4–6)

Показатели	Группы животных					
	Интактные	Контроль	Гесперидин, 100 мг/кг	Диосмин, 100 мг/кг	Флавицин, 100 мг/кг	Кверцетин, 100 мг/кг
ТБК-активные продукты сыв. крови, мкмоль/л	1,2±0,09	2,6±0,58 ⁺ +114%	1,2±0,31 [*] -55%	1,1±0,19 [*] -57%	1,0±0,19 [*] -60%	1,5±0,33 [*] -42%
ТБК-активные продукты печени, нмоль/мг белка	0,18±0,034	0,05±0,013 ⁺ -70%	0,15±0,024 [*] +173%	0,18±0,022 ^{**} +230%	0,18±0,029 ^{**} +231%	0,15±0,014 ^{**} +179%
ДК печени, нмоль/мг белка	3,1±0,32	1,4±0,31 ⁺ -55%	1,3±0,56 ⁺	1,8±0,27 ⁺	2,2±0,22 [*] +60%	1,4±0,23 ⁺
ПОЛ I ПФП, нмоль МДА/мг белка	9,4±0,57	6,09±0,41 ⁺ -35%	4,6±1,03 ⁺	5,0±0,47 ⁺	10,5±1,48 [*] +72%	5,1±0,58 ⁺
ПОЛ II ПФП, нмоль МДА/мг белка	0,9±0,12	1,1±0,33	0,7±0,11	0,9±0,28	2,2±0,45 ⁺ +99%	1,4±0,34
GSH, мг/г	2,5±0,22	1,3±0,05 ⁺ -48%	1,5±0,01 ^{***} +19%	2,5±0,11 ^{**} +93%	2,9±0,17 ^{**} +127%	2,2±0,07 ^{**} +67%
СОД ПФП, уд. акт/мг белка	49,3±2,90	29,3±4,00 ⁺ -41%	46,0±2,90 [*] +57%	48,1±4,80 [*] +64%	48,3±1,64 [*] +65%	43,5±2,70 [*] +48%
Каталаза ПФП, уд. акт/мг белка	0,22±0,010	0,11±0,012 ⁺⁺ -50%	0,21±0,020 [*] +96%	0,22±0,019 ^{**} +96%	0,19±0,010 ^{**} +78%	0,16±0,003 ^{***} +45%
ГП ПФП, нмоль НАДФН/мин/мг белка	276,0±25,59	135,3±25,04 ⁺ -51%	182,8±7,16	185,0±26,68	313,0±27,51 [*] +131%	178,3±24,23
НАДФН-редуктазная активность ПФП, нмоль	54,4±2,81	21,8±1,51 ⁺⁺ -60%	34,4±1,89 ⁺⁺ +58%	42,7±0,99 ^{***} +96%	50,0±2,31 [*] +129%	36,0±1,73 ^{***} +65%

НАДФН / мин/мг белка						
----------------------	--	--	--	--	--	--

* – $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ** – $p < 0,01$ в сравнении с интактными животными; * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,01$ в сравнении с контролем.

Среди изученных биофлавоноидов наиболее эффективное сохранение нормального уровня ПОЛ и активности основных компонентов эндогенной АОС печени обеспечивал флавицин, введение которого в большей степени, чем применение других флавоноидов, оказало гепатозащитное действие при алкогольной интоксикации, поскольку в результате его лечебно-профилактического применения выявлена нормализация всех изученных биохимических показателей печени.

Исходя из полученных нами данных, можно сделать вывод, что усиление внутренних резервов антиоксидантной защиты при применении биофлавоноидов является существенным моментом для сохранения в печени про-/антиоксидантного равновесия и ее защиты в условиях острого алкогольного отравления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Острое алкогольное отравление приводит к нарушению в про-/антиоксидантной системе печени и к развитию поражения этого органа.

2. Наиболее эффективное нормализующее влияние на интенсивность ПОЛ и собственную антиоксидантную систему на фоне острого алкогольного отравления оказывает флавицин, что сопровождается его более выраженным гепатозащитным действием.

УДК 616.152–074.5:577.152.08:616.72–002.78

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АДЕНИЛОВОЙ ВЕТВИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

А. Б. Зборовский, И. С. Ушакова

ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН,
кафедра госпитальной терапии ВолГМУ,
МСЧ № 2, г. Норильск

В лизатах лимфоцитов и эритроцитов периферической крови у 77 больных ревматоидным артритом (РА) определялись активность аденозиндезаминазы (АДА), адениндезаминазы (АД) и АМФ-дезаминазы (АМФДА) при поступлении на лечение, через 10–12 дней и по окончании курса лечения. У больных РА при поступлении в стационар выявлено в лизатах эритроцитов повышение активности АМФДА и АД, в лимфоцитах – снижение активности АДА, АД и повышение активности АМФДА. Исследования активности энзимов способствовали диагностике активности патологического процесса и объективизации контроля эффективности терапии больных РА.

Ключевые слова: аденозиндезаминаза, адениндезаминаза, АМФ-дезаминаза, ревматоидный артрит.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EVALUATION OF ENZYME ACTIVITY OF PURINE METABOLISM ADENYL BRANCH IN RHEUMATOID ARTHRITIS

A. B. Zborovsky, I. S. Uchakova

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева О. А., Ивашев М. Н., Озимина И. И. и др. // Хим.-фармац. журн. – 1998. – Т. 32, № 11. – С. 28–30.
2. Доркина Е. Г., Оганесян Э. Т., Хочава М. Р. и др. Выделение гесперидина и суммарной флавоноидной фракции из отходов цитрусовых и экспериментальное изучение их использования в качестве гепатозащитных средств. – Пятигорск, 2002. – 31 с. – Деп. В ВНИИТИРАН11.07.2002. № 1308-B2002.
3. Ивашев М. Н., Андреева О. А., Бандюкова В. А. и др. // Хим.-фармац. журн. – 1995. – Т. 29, № 9. – С. 39–41.
4. Калянова Н. А. // Токсикол. вестник. – 2002. – № 6. – С. 18–22.
5. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
6. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
7. Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
8. Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
9. Тужилин С. А., Салуэнья А. И. // Лаб. дело. – 1975. – № 6. – С. 334–335.
10. Чумаков В. Н., Осинская Л. Ф. // Вопр. мед. химии. – 1977. – № 5. – С. 712–716.
11. Широбокова Л. П., Шаяхметова А. М., Макаренко А. Н. // Токсикол. вестник. – 2003. – № 2. – С. 6–8.
12. Miller G. L. // Anal. Biochem. – 1959. – Vol. 35, № 5. – P. 964–966.
13. Montgomery R. // Arch. Biochem. Biophys. – 1957. – Vol. 67, № 2. – P. 378.
14. Ohkawa H., Ochihi N., Vagi K. // Anal. Biochem. – 1979. – Vol. 95, № 2. – P. 351–358.
15. Uchiyama M., Mihara M. // Anal. Biochem