

## ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ С ЦЕЛЬЮ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

Сергеева Е.Ю.<sup>1</sup>, Тихонова Е.П.<sup>1</sup>, Масленникова Н.А.<sup>2</sup>, Титова Н.М.<sup>3</sup>, Алымова Е.Ю.<sup>3</sup>, Шапиро Л.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им.проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, e.yu.sergeeva@mail.ru;

<sup>2</sup>МБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск;

<sup>3</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск

---

В статье представлены результаты изучения активности некоторых ферментов антиоксидантной системы у больных эхинококкозом на фоне стандартного лечения и терапии, усиленной препаратом Цитофлавином, обладающим антигипоксическим, антиоксидантным действиями. В исследование включены 29 пациентов больных эхинококкозом, разделенные на две группы: в первую группу вошли 12 пациентов получавших стандартную антигельминтную терапию с альбендазолом, в группу 2- 17 пациентов, которым в комплексное лечение наряду с альбендозом дополнительно был включен Цитофлавин. Полученные результаты позволили сделать выводы, что использование только традиционной терапии приводит к снижению активности ферментов антиоксидантной системы, в то время как комбинированное воздействие Альбендозол и Цитофлавина вызывает повышение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, что делает этот препарат достаточно перспективным при использовании в лечении больных данной группы.

Ключевые слова: эхинококкоз, каталаза, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидаза, цитофлавин.

## EVALUATION ANTIOXIDANT ENZYME ACTIVITY ACTIVITY IN PATIENTS WITH A VIEW ECHINOCOCCOSIS PERSONIFICATION THERAPY

Sergeeva E.Y.<sup>1</sup>, Tikhonova E.P.<sup>1</sup>, Maslennikova N.A.<sup>2</sup>, Titova N.M.<sup>3</sup>, Alymova E.Y.<sup>3</sup>, Shapipro L.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University im.prof. V.F.Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk, e.yu.sergeeva@mail.ru;

<sup>2</sup>"Regional Clinical Hospital", Krasnoyarsk;

<sup>3</sup>Siberian Federal University, Krasnoyarsk

---

The article presents the results of a study of activity of some antioxidant enzymes in patients with echinococcosis against standard treatments and therapies, enhanced drug cytoflavin having antgipoksicheskim, antioxidant effect. The study included 29 patients with hydatidosis, divided into two groups: the first group included 12 patients treated with standard therapy with albendazole anthelmintic, in group 2 -17 patients in the integrated treatment along with albendozom additionally was included citoflavin. The obtained results allowed us to conclude that the use of only conventional therapy leads to a reduction in the activity of antioxidant enzymes, while the combined effects albendozol cytoflavin and causes an increase in the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, which makes this drug is quite promising for use in the treatment of patients in this group.

Keywords: echinococcosis, catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase

Среди паразитарных заболеваний наиболее широкое распространение имеют гельминтозы, которыми по оценкам ВОЗ инфицирована четвертая часть населения Земли. Известно, что на территории Российской Федерации распространены почти 20 видов гельминтозов, при этом наиболее часто встречаются нематодозы (аскаридоз, энтеробиоз, стронгилоидоз, токсокароз, трихинеллез). Эпидемическая обстановка в очагах распространения таких биогельминтозов, как описторхоза, дифиллоботриоза и эхинококкозов остаётся достаточно напряженной. В Красноярском крае эпидемиологическое неблагополучие по данным гельминтозам также остается на достаточно высоком уровне.

Немаловажное место среди данной нозологии занимает проблема эхинококкозов, на долю которых приходилось около 0,6 % от всех редких гельминтозов (5). Клинико-эпидемиологические данные последних лет отражают выраженную тенденцию к росту данной инвазии, расширению ареала этого гельминтоза. Традиционным медикаментозным средством, используемым для лечения больных с эхинококкозом, является противогельминтный препарат Альбендазол. Однако, проведенные нами ранее исследования, определили важную роль нарушений активности антиоксидантных ферментов и развитие окислительного стресса в патогенезе эхинококкоза (6).

### **Цель исследования**

Изучить реакцию антиоксидантной системы больных эхинококкозом на введение в терапию больных с эхинококкозом метаболического препарата цитофлавина, обладающего антиоксидантными и антигипоксантами свойствами.

### **Материал и методы исследования**

Было обследовано 29 пациентов на базе КГБУЗ Краевая клиническая больница, средний возраст  $37,6 \pm 0,07$ . Пациентов мужского пола – 60%, пациентов женского пола – 40%. Все пациенты были разделены на две клинические группы. В первую группу было включено 12 (%) пациентов, для лечения которых использовали традиционную терапию Альбендозолом. Во вторую группу – 17 пациентов (%), у которых наряду с лечением Альбендозолом, применяли Цитофлавин. В контрольную группу вошли здоровые люди (26 человек). Пациенты с эхинококкозом принимали Альбендозолом по одной таблетке (400 мг) два раза в течение 28 дней, три курса в год, Цитофлавин – по одной таблетке три раза в день в течение одного месяца. Средняя продолжительность лечения составляла три года.

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах крови осуществлялось спектрофотометрически, методика основана на ингибировании реакции автоокисления адреналина (Т.В. Сирота, 1999). Определение активности глутатионпероксидазы (ГПО) осуществляли по изменению содержания восстановленного глутатиона в пробах до и после инкубации с модельным субстратом – трет-бутилгидропероксидом в ходе цветной реакции ГSH с 5,5'- дитио-(бис)-нитробензойной кислотой (Медицинские лабораторные технологии и диагностика, 1999). Активность каталазы (КАТ) определяли по количеству окрашенного в желтый цвет комплекса неразрушенной в ходе каталазной реакции перекиси водорода с молибдатом аммония (Королюк, 1998).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 (Russia). Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для оценки

влияния Альбендозола и Цитофлавина на активность ферментов антиоксидантной системы применялся непараметрический дисперсионный анализ (критерий Крускала–Уоллиса) с последующими множественными сравнениями. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала  $Me [Q_1 \div Q_3]$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Альбендозол относится к группе противогельминтных препаратов и является традиционным средством для лечения пациентов с эхинококкозом. Основным механизмом действия обусловлен ингибирующим эффектом на полимеризацию бета-тубулина, что приводит к деструкции цитоплазматических микроканальцев клеток кишечного тракта гельминтов; изменяет течение биохимических процессов, в частности, подавляет утилизацию глюкозы, блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, обуславливая их гибель.

Известно, что данный препарат является индуктором микросомальной монооксигеназной системы, главным компонентом которой служит цитохром P450. Монооксигеназная система гепатоцитов – ключевое звено процесса детоксикации ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов, в организме человека (8, 11).

Метаболизм лекарственных веществ системой цитохрома P450 сопровождается образованием активных форм кислорода, обладающих высокой реакционной способностью и играющих важную роль в повреждении клеток и тканей при эхинококкозе (10). В ранее опубликованной нами работе было показано, что при эхинококкозе происходит активация процессов перекисного окисления липидов и развитие окислительного стресса (6).

Следовательно, использование в противогельминтной терапии препарата, обладающего антиоксидантным действием, может быть достаточно перспективным. К числу препаратов, отвечающих вышеупомянутому требованию, относится цитофлавин. Цитофлавин является метаболическим препаратом, в состав которого входят янтарная кислота, инозин (рибоксин), никотинамид, рибофлавин мононуклеотид.

В результате данного исследования выявлено, что у пациентов первой группы, получавших традиционную терапию Альбендозолом, происходит достоверное снижение активности супероксиддисмутазы в 1,18 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). У пациентов второй группы, при лечении которых применяли комплексное воздействие Альбендозолом и Цитофлавина, активность супероксиддисмутазы достоверно повышалась в 1,15 раз по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Активность каталазы у пациентов первой и второй групп достоверно снижалась соответственно в 1,3 и 1,4 раза ( $p < 0,001$ ). Активность глутатионпероксидазы у пациентов второй группы достоверно повышалась в 1,2 раза по

сравнению с аналогичным показателем в эритроцитах контрольной группы ( $p < 0,001$ ) (Таблица).

Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах здоровых людей и больных  
ЭХИНОКОККОЗОМ

№	Группа обследуемых	СОД (у.е./мин * гНв)	КАТ (ммоль/мин*гНв)	ГПО (мкмоль/мин*гНв)
1.	Контроль (n=26)	1541 [1480÷1634]	293 [244÷315]	77,2[66,8÷101,0]
2.	Альбендозол(n=12)	1311 [1254÷1376]	225 [207÷248]	80,5[69,5÷100,3]
3.	Альбендозол и Цитофлавин (n=17)	1768 [1579÷1888]	213,5 [188÷223]	88,8[69,9÷95,0]

**Заключение**

Супероксиддисмутаза является ферментом, превращающим супероксидные анион-радикалы в пероксид водорода, который, в свою очередь, устраняется в результате функционирования двух ферментов – каталазы и глутатионпероксидазы. Основная функция каталазы – устранение пероксида водорода, тогда как субстратом глутатионпероксидазы служит не только  $H_2O_2$ , но и липоперекиси.

Снижение активности СОД и КАТ при использовании Альбендозола, препарата базовой терапии, косвенно свидетельствует о накоплении в эритроцитах больных эхинококкозом супероксидных анион-радикалов и пероксида водорода. Известно, что при избытке эти активные формы кислорода могут взаимодействовать между собой, в результате образуется самый реакционноспособный из АФК – гидроксильный радикал (8). Гидроксильный радикал способен повреждать различные биомолекулы – нуклеиновые кислоты, липиды, белки, в том числе и антиоксидантные ферменты, приводя к потере их биологической активности.

Повышенная активность ГПО, по-видимому, направлена на устранение продуктов ПОЛ, а не пероксида водорода, поскольку, согласно данным литературы, расщепление  $H_2O_2$  фермент осуществляет только при низких, физиологических концентрациях (8). Таким образом, при лечении больных эхинококкозом Альбендозолом, в целом, активность ферментативной антиоксидантной системы снижена.

Фармакологические эффекты Цитофлавина связаны с комплексным воздействием входящих в состав препарата компонентов, что обеспечивает стимуляцию процессов клеточного дыхания и энергообразования, улучшение процессов утилизации кислорода тканями, восстановление активности антиоксидантных ферментов (4,7). Кроме того, известно, что Цитофлавин способен активировать внутриклеточный синтез белка,

способствовать утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу ГАВА в нейронах через шунт Робертса (7).

Использование данного препарата в комплексном лечении эхинококкоза привело к достоверному повышению активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы - важных звеньев ферментативной антиоксидантной защиты. Особенно значимо повышение активности СОД, устраняющей источник всех АФК – супероксидные анион-радикалы. С другой стороны, даже при использовании комплексной терапии Альбендозолом и Цитофлавином, не произошло восстановления активности каталазы до контрольного уровня.

Тем не менее, полученные данные позволяют сделать вывод, что включение Цитофлавина в базисную терапию является достаточно перспективным для лечения данной группы пациентов.

### Список литературы

1. Булыгин В.Г., Дударев В.А., Булыгин Г.В. Структурно-метаболические параметры ткани печени и показатели системы гемостаза у детей при хроническом гепатите В // Сибирское медицинское обозрение.-2013.-№5.-С.38-43.
2. Карпищенко А.В. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник Т. 1. /под ред. СПб, 1999. – С. 13-14
3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Т. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело.- 1998.- №1.- С.16-19.
4. Маркевич П.С., Даниленко С.Ю., Янкин А.В. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2010. - №3 (73). С. 109-113.
5. Масленникова Н.А., Тихонова Е.П., Сергеева Е.Ю. Алгоритм ведения пациентов в консультативно-диагностическом кабинете по профилактике эхинококкоза // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири.- Красноярск, РАМН Сибирское отделение ФГБУ НИИ МПС.- 2014.- С.111-112.
6. Масленникова Н.А., Сергеева Е.Ю., Тихонова Е.П., Бураков А.Ю., Титова Н.М., Фефелова Ю.А., Рукша Т.Г. Активность ферментов антиоксидантной системы крови у больных эхинококкозом // Казанский медицинский журнал.-2014.-№4.- С.531-533.
7. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии, 1999.- N 3.-С.263-272

8. Салмина А.Б., Успенская Ю.А., Михуткина С.В., Сергеева Е.Ю. Нарушение клеточных сигнальных систем в патогенезе экзогенных интоксикаций // Вестник Красноярского регионального отделения РАЕН.- Красноярск.- 1999.- С.99-109
9. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. СПб., Издательство медицинской академии последипломного образования, 2013, 40с
10. J. Horton Treatment of parasitic diseases // Parasitology 2000, Cambridge University Press. – S 113–132.
11. Koltas I.S. Serum malondialdehyde level in patients with cystic echinococcosis Koltas I.S [et al.] Saudi Med J, 2006 Vol.27, 1703-1705.

**Рецензенты:**

Орлянская Т.Я., д.б.н., доцент, зав. кафедрой биологии с экологией и курсом фармакогнозии ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им.проф. В.Ф. Войно- Ясенецкого, г. Красноярск;

Смирнова О.В., д.м.н., руководитель лаборатории клинической патофизиологии и аллергологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск.