

**КОРРЕКЦИЯ ПРОАнтиОКСИДАНТНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ПРЕПАРАТОМ ЦИТОФЛАВИН**

Перепечай Я.И.,

научные руководители канд. биол. наук, проф. Титова Н.М., д-р мед. наук, проф.

Черданцев Д.В.

Сибирский федеральный университет

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.

Войно-Ясенецкого

В организме человека в норме постоянно образуются свободные радикалы кислорода, однако чрезмерная активация свободнорадикальных процессов может привести к модификации органических молекул, деградации клеточных структур и нарушению функциональной активности клеток. Негативное влияние свободных радикалов уравнивается работой антиоксидантной системы, которая представлена ферментативным и неферментативным звеном (глутатион, токоферолы, аскорбиновая кислота, убихинон и др.). К антиоксидантным ферментам относят супероксиддисмутазу (СОД) (КФ 1.15.1.1), катализирующую дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода, каталазу (КФ 1.11.1.6), разлагающую перекиси на воду и молекулярный кислород, глутатионпероксидазу (GPO) (КФ 1.11.1.9), катализирующую восстановление пероксида водорода до воды, глутатионредуктазу (КФ 1.8.1.7), восстанавливающую глутатион путем окисления НАДФН, глутатион-S-трансферазу (GST), участвующую в детоксикации различных ксенобиотиков.

В результате происходит непрерывная регенерация антиоксидантов, необходимая для постоянного поддержания гомеостаза. В случае нарушения гомеостаза организм начинает страдать от окислительного стресса. Одним из основных субстратов свободнорадикальных реакций являются липиды. В результате окисления жирных кислот образуются гидроперекиси, которые затем метаболизируются во вторичные – малоновый диальдегид (МДА) и третичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – шиффовы основания. Малоновый диальдегид служит маркером перекисного окисления липидов и оксидативного стресса.

Повышение уровня ПОЛ является, с одной стороны, отражением степени метаболических расстройств, а с другой, накопление липоперекисей вызывает ряд серьезных вторичных патологических процессов. Увеличение концентрации активных форм кислорода (АФК) в организме человека характерно для многих заболеваний, в том числе для механической желтухи.

Механическая желтуха – это патологическое состояние, синдромокомплекс, характеризующийся затруднением или полным прекращением поступления желчи из печени по магистральным желчным протокам в двенадцатиперстную кишку. Механическая желтуха относится к наиболее серьезным осложнениям заболеваний билиарной системы. Токсическое действие высоких концентраций билирубина в крови при механической желтухе проявляется поражением центральной нервной системы, возникновением очагов некроза в паренхиматозных органах, подавлением клеточного иммунного ответа.

Конечными этапами патологического процесса в печеночной паренхиме является запуск гипоксического или свободнорадикального некробиоза последующей клеточной гибелью. Тканевая гипоксия приводит к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ, активации свободнорадикальных процессов.

Актуальной проблемой современной медицины является поиск лекарственных средств для борьбы с патологиями, вызванными окислительными повреждениями клеток и тканей. В настоящее время широко изучаются и используются многокомпонентные препараты с антигипоксическим и антиоксидантным действием, к которым относится и Цитофлавин. Он стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, активизирует внутриклеточный синтез белка.

Материалы и методы.

Объектом исследования служила плазма крови относительно здоровых (контрольная группа) и больных механической желтухой людей. Для определения содержания МДА, и активности антиоксидантных ферментов, были отобраны следующие группы людей: условно здоровые (15 человек), больные, получавшие традиционное лечение (16 человек), больные, получавшие традиционное лечение совместно с препаратом Цитофлавин (16 человек).

Пациентам, больным механической желтухой, проводилась операция по удалению желчного пузыря (открытая холецистэктомия, лапароскопическая холецистэктомия). По типу операции больные равномерно распределены в группы с традиционным лечением и традиционным лечением с применением Цитофлавина. Группы были сравнимы по возрастному, половому признакам, тяжести состояния пациентов и форме заболевания. Цитофлавин назначался с первого дня после разрешения холестаза по схеме: 10мл на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно 2 раза в сутки.

Содержание продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида определяли по взаимодействию МДА с 2-тиобарбитуровой кислотой, (Ko, Godin, 1990). Активность глутатион-S-трансферазы определяли по скорости образования глутатион-S-конъюгатов между GSH и 1-хлор-2,4-динитробензолом (ХДНБ) согласно Habig (1974). Активность супероксиддисмутазы оценивали по степени ингибирования реакции аутоокисления адреналина в щелочной среде (Сирота,1999). Каталазную активность определяли по количеству образовавшегося комплекса неразрушенного в ходе каталазной реакции пероксида водорода с молибдатом аммония (Королук и др., 1988).

Обработку результатов проводили с помощью подсчета медианы и интерквартильного разброса (C_{25} и C_{75} процентели). Проверку гипотезы о статистической достоверности двух выборок проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок с достоверностью $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Было проведено сравнительное исследование показателей процесса ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов у больных механической желтухой при стандартном лечении и лечении с Цитофлавином. Определение содержания МДА, активности СОД, каталазы, GST было проведено в плазме до начала лечения, через 3 дня и через 7 дней приема препаратов. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1- Содержание МДА и активность антиоксидантных ферментов при традиционном лечении без Цитофлавина.

Показатели	Контроль	1 сутки	3 сутки	7 сутки
МДА (нмоль/л)	2,44 1,79-2,72	3,59 2,44-4,62 p<0,005	3,27 2,37-5,19 p<0,01	3,36 1,6-4,9 p=0,15
СОД (ед/мин*л)	1375,52 1325,37- 1482,98	1275,22 1225,07- 1475,82 p=0,67	1260,9 1214,33- 1328,96 p=0,21	1177,61 1196,42- 1497,31 p=0,36
КАТ (мкмоль*мин/л)	306,15 264,12-340,05	223,45 172,83-312,93 p<0,05	244,91 127,97-407,5 p=0,40	234,74 110,91-448,06 p=0,56
GST (моль*мин/л)	25 21,87-29,67	34,37 23,43-57,81 p<0,001	40,63 28,13-56,25 p<0,001	46,87 28,13-53,13 p<0,001

Примечание: p – достоверность отличий по сравнению с контролем

Таблица 2- Содержание МДА и активность антиоксидантных ферментов при традиционном лечении с применением Цитофлавина.

Показатели	Контроль	1 сутки	3 сутки	7 сутки
МДА (нмоль/л)	2,44 1,79-2,72	3,52 2,82-4,6 p<0,005	3,33 3,06-4,05 p<0,001	2,44 1,99-3,78 p=0,27
СОД (ед/мин*л)	1375,52 1325,37- 1482,98	1361,19 1174,93- 1447,16 p=0,184	1411,34 1174,51- 1465,07 p=0,23	1289,55 1250,15- 1572,54 p=0,82
КАТ (мкмоль*мин/л)	306,15 264,12-340,05	150,23 127,18-217,8 p<0,001	265,03 234,74-335,42 p=0,41	287,170 142,99-333,72 p=0,73
GST (моль*мин/л)	25 2187-29,67	34,37 28,12-43,75 p<0,01	34,37 31,25-42,19 p<0,001	31,25 28,12-37,5 p=0,16

Примечание: p – достоверность отличий по сравнению с контролем

Уровень малонового диальдегида в плазме крови больных повышен на 46% по сравнению с контрольной группой. Содержание МДА через 7 дней после лечения с Цитофлавином достоверно понижается в 1,45 раза, приближаясь к уровню практически здоровых людей. Снижение содержания МДА без Цитофлавина менее значительное, всего лишь на 6,3%.

Активность СОД в динамике лечения достоверных отличий от контрольной группы не имела.

У больных механической желтухой каталазная активность снижена в 1,6 раз по сравнению с контрольной группой. В динамике лечения активность каталазы достоверно увеличивалась при каждом из методов лечения, стремясь к величинам

контрольной группы. При лечении с Цитофлавином активность каталазы составила 93,8% от контрольных показателей, а при лечении без Цитофлавина 76,7%.

Активность GST в плазме больных механической желтухой до операции достоверно увеличена на 40%. При традиционном лечении активность GST продолжала увеличиваться и к 7 суткам превышала контрольные показатели в 1,87 раз, а при лечении с Цитофлавином снижалась на 12% от первоначальных показателей активности, тем самым приближаясь к активности здоровых людей .

Выводы.

У больных механической желтухой усиливаются процессы перекисного окисления липидов. Это подтверждается повышенным уровнем малонового диальдегида в плазме крови больных на 46% по сравнению с контрольной группой.

Содержание МДА и активность антиоксидантных ферментов в плазме крови больных при лечении с применением Цитофлавина не имела достоверных отличий от контрольных значений, то есть наблюдалась тенденция к нормализации показателей.

У больных получавших традиционное лечение без Цитофлавина также наблюдалось улучшение некоторых показателей (МДА, СОД, каталаза), но менее значительное, чем в группе с применением Цитофлавина.

Применение препарата Цитофлавин с целью коррекции установленных нарушений способствует подавлению процессов липопероксидации, и активизирует систему антиоксидантной защиты, что нормализует проантиоксидантный статус больных механической желтухой. Эффективность Цитофлавина обусловлена взаимодополняющим действием янтарной кислоты, рибоксина, рибофлавина и никотинамида.