

© Коллектив авторов, 2004

И.Н. Захарова, Е.Г. Обычная, Е.В. Скоробогатова, О.А. Малашина

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА НА ОСНОВЕ УБИХИНОНА — КУДЕСАНА НА АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, РФ

В настоящее время одним из важных аспектов заболеваний мочевой системы является изучение состояния биологических мембран. Доказано, что при многих болезнях в первую очередь страдают именно биологические мембраны, особенно их липидный компонент, в норме обеспечивающий непрерывность, жидкость мембран, оптимальные условия для функционирования встроенных в мембрану ферментов, транспортных белков, многочисленных ферментов [1—4]. Установлена патогенетическая роль повреждения липидного компонента мембран эпителия почечной ткани при формировании дисметаболической нефропатии, нефролитиаза, интерстициального нефрита [5, 6]. Основным процессом, приводящим к деструкции мембран, является свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ). ПОЛ относится к неспецифическим реакциям, выраженность которых нередко определяет прогноз и исход многих патологических состояний [2, 4, 7].

Антиоксидантная система человеческого организма представлена комплексом ферментов и низкомолекулярных соединений небелковой структуры. Основная ее функция — контроль и торможение свободнорадикальных процессов во всех органах и тканях, а также обезвреживание токсических продуктов, которые вызывают мембранодеструктивный эффект. Нарушения в системе антиоксидантной защиты могут быть связаны с недостаточной активностью одного или нескольких ферментов, что приводит к нарушению стабильности цитомембран и усилению процессов липопероксидации в организме [4, 7].

В норме существует определенная связь между степенью ПОЛ и состоянием антиоксидантной системы. Снижение активности антиоксидантной системы или ее несостоятельность способствуют повышению активности ПОЛ, что в конечном итоге приводит к мембранопатологическим процессам [5, 8, 9].

Проведенные нами ранее исследования и данные литературы показали, что многие заболевания

почек сопровождаются значительной активацией ПОЛ и снижением содержания антиоксидантов в крови. В связи с этим, при ряде воспалительных заболеваний неспецифической этиологии, наряду с общепринятым медикаментозным лечением, патогенетически оправдано назначение антиоксидантов [4, 7, 10—12].

К антиоксидантам относятся витамин Е (токоферол), витамин С (аскорбиновая кислота), убихинон, витамин А (ретинол), β-каротин, селен и др. На российском рынке широко используются препараты фирмы «Аквион» — Веторон, Алфавит, Витаминерал, Кудесан. Веторон — эффективный антиоксидантный препарат, который около 10 лет используется в профилактике и комплексной терапии у детей при различных заболеваниях, в том числе и при пиелонефрите.

Нами проведено открытое клиническое исследование по изучению переносимости и безопасности препарата Веторон, содержащего водорастворимый β-каротин, витамины С и Е. Его компоненты дополняют и усиливают друг друга — действуют синергично. Идеальная водорастворимость Веторона, достигаемая благодаря запатентованной российскими специалистами технологии микрокапсулирования, обеспечивает максимально быстрое и полное усвоение. Проведенные исследования позволили сделать вывод о хорошей переносимости Веторона у детей при его применении с профилактической целью и рекомендовать его в качестве витаминизированной добавки для обогащения рациона питания необходимыми микронутриентами, содержащимися в препарате. Учитывая важнейшее значение витаминов-антиоксидантов для гармоничного роста и развития ребенка, использование Веторона, обладающего профилактическим и терапевтическим действием, подтвержденным клиническими испытаниями в ведущих медицинских центрах, представляется вполне обоснованным. Его рекомендуется принимать в каче-

стве витаминизированной добавки к пище как с профилактической целью, так и для реабилитации ослабленных и часто болеющих детей.

Еще одним антиоксидантным препаратом, выпускаемым фирмой «Аквион» и представляющим собой водную форму, является отечественный препарат Кудесан. Водорастворимость Кудесана достигается технологией, доказавшей свою эффективность для β -каротина (препарат Веторон), которая обеспечивает полное усвоение входящих в его состав компонентов. Последний факт экспериментально подтвержден Российским кардиологическим научно-производственным комплексом. В 1 мл препарата Кудесан содержится 30 мг водорастворимого убихинона (Коэнзима Q_{10}) и 4,5 мг витамина Е. Коэнзим выполняет важную задачу антиоксидантной защиты. В отличие от других антиоксидантов (витаминов А, Е, С, β -каротина), которые, выполняя свою функцию, необратимо окисляются, активная форма убихинона регенерируется ферментной системой. Более того, он восстанавливает и активность витамина Е.

Нами проведено сравнительное рандомизированное исследование влияния Кудесана на показатели ПОЛ и активность антиокислительных ферментов при пиелонефрите у детей.

Исследование проведено в отделении нефрологии Тушинской детской больницы Москвы у 47 больных в возрасте от 7 до 14 лет в период стихания пиелонефрита. Кудесан применяли у 27 детей (основная группа): у 12 (41%) из них отмечено течение пиелонефрита на фоне обструктивных уродинамических нарушений, у одного ребенка (4%) — на фоне метаболических нарушений и у 14 (55%) — на фоне аномалии мочевой системы и оксалурии. Контрольную группу составили 20 больных с аналогичными вариантами пиелонефрита, лечение которых проводилось без использования Кудесана.

Всем детям до начала лечения, наряду с общеклиническими обследованиями, проводили исследование в крови показателей ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), антиоксидантной активности плазмы, степени окисления липидов (СОЛ) и антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГТП), каталазы [13].

Кудесан назначали по различным схемам (соответственно 1-я и 2-я группы), представленным в табл. 1.

Таблица 1

**Схемы назначения Кудесана
наблюдаемым больным**

Группы больных	Доза препарата из расчета по убихинону	Сроки лечения, нед	Количество пролеченных детей
1-я	0,8 мг/кг+2 мг вит. Е	3	15
2-я	60 мг/сут+9 мг вит. Е	3	12

Таблица 2

Влияние Кудесана на показатели ПОЛ у наблюдаемых больных

Группы больных ДК	ΔD233/мл·мг			МДА, нмоль/мг			СОЛ, ΔD233/ΔD218		
	до лечения	после лечения	норма	до лечения	после лечения	норма	до лечения	после лечения	норма
1-я	2,04±0,67	1,32±0,51*	0,62±0,02	1,75±0,42	1,82±0,69	1,24±0,07	0,68±0,10	0,46±0,11*	0,54±0,02
2-я	1,81±0,70	1,92±0,88	0,62±0,02	1,74±0,40	2,07±0,41	1,24±0,07	0,76±0,31	0,82±0,37	0,54±0,02
Контрольная	1,97±0,43	1,98±0,40	0,62±0,02	2,1±0,51	2,01±0,66	1,24±0,07	0,74±0,39	0,65±0,26	0,54±0,02

Здесь и в табл. 2—4: * $p < 0,05$ при сравнении с показателями контрольной группы.

Анализ клинического состояния детей выявил уменьшение симптомов интоксикации и улучшение аппетита после проведенного курса лечения Кудесаном.

При исследовании показателей системы ПОЛ до применения Кудесана выявлено значительное повышение показателей первичных (ДК) и вторичных продуктов (МДА) ПОЛ, а также степени окисления липидов (табл. 2). Чрезмерная активность ПОЛ, вероятно, может возникать вследствие неконтролируемого течения воспалительного процесса и истощения эндогенных механизмов антиоксидантной защиты, что подтверждается нашими исследованиями. После проведенного 3-недельного курса лечения Кудесаном отмечено достоверное снижение уровня первичных продуктов ПОЛ — ДК в 1-й группе с 2,04 до 1,32 ΔD233/мл·мг (доза препарата — 0,8 мг/кг из расчета по убихинону) ($p < 0,05$). Однако их содержание оставалось повышенным в 2 раза по сравнению с нормативными значениями. В этой группе исследованных больных отмечалось снижение СОЛ, что говорит об уменьшении выраженности окислительного стресса. Во 2-й группе в которой дети получали 60 мг/сут убихинона (2—3 мг/кг массы тела), выявлена тенденция к повышению всех исследуемых показателей ПОЛ, что может быть связано с наличием прооксидантного эффекта более высоких доз витамина Е и убихинона. В контрольной группе при повторном исследовании не отмечалось достоверной динамики данных показателей ($p > 0,05$). Таким образом, отмечено, что применение малых доз Кудесана сопровождается уменьшением активности ПОЛ за счет снижения уровня ДК и СОЛ.

Наряду с выявленными изменениями показателей ПОЛ, в период стихания активности пиелонефрита наблюдалось снижение антиокислительной активности (АОА) плазмы у больных обеих групп, принимавших Кудесан. В то же время в контрольной группе в аналогичный период заболевания средний уровень АОА плазмы крови был нормальный, ее снижение происходило по мере наступления ремиссии, что является основанием для включения в терапию антиоксидантов в этот период пиелонефрита. У больных, получавших лечение Кудесаном, отмечалось

статистически достоверное повышение АОА плазмы ($p < 0,05$). Наиболее выраженное повышение АОА плазмы (на 37,6%) отмечалось у больных 1-й группы, получавших Кудесан 0,8 мг/кг из расчета по убихинону в течение 3 недель. Это позволяет считать наиболее эффективным назначение «малых» доз препарата длительным курсом. Статистически достоверное снижение АОА плазмы ($p < 0,05$) у детей контрольной группы может свидетельствовать об «истощении» механизмов компенсации, что свидетельствует о необходимости назначения антиоксидантов в комплексной терапии пиелонефрита у детей.

В настоящее время установлено, что основным ферментативным звеном эндогенной антиоксидантной системы являются ферменты СОД, каталаза, ГТП. Они имеют определенную специализацию как по отношению к конкретным видам радикалов и перекисей, так и по локусам возникновения активных форм кислорода. СОД — медь- или цинксодержащий фермент, — превращает супероксидный анион-радикал в перекись водорода, а каталаза завершает процесс обезвреживания, окисляя перекись водорода до воды [14]. ГТП входит в состав системы глутатиона, который обеспечивает функционирование одного из основных механизмов антиоксидантной защиты клетки [15]. ГТП обеспечивает окисление глутатиона и инактивацию перекисей, обезвреживая не только перекись водорода, но и липидные перекиси [1, 2, 4, 7, 16, 17].

Таблица 3

Антиокислительная активность плазмы на фоне лечения Кудесаном

Группы больных	n	Антиокислительная активность плазмы, мМ аскорбатных ед.		
		до лечения	после лечения	норма
1-я	15	0,78±0,23	1,25±0,46*	0,91±0,09
2-я	12	0,81±0,38	1,17±0,20*	0,91±0,09
Контрольная	20	1,19±0,19	0,90±0,26*	0,91±0,09

Таблица 4

Влияние Кудесана на показатели внутриклеточных ферментов

Группы больных	СОД, U/mgHb			ГТП, mU/mgHb			Каталаза, U/mgHb		
	до лечения	после лечения	норма	до лечения	после лечения	норма	до лечения	после лечения	норма
1-я	7,40±1,07	9,82±1,09*	12,1±0,9	0,21±0,06	0,26±0,07	0,39±0,02	12,60±2,76	12,16±2,32	12±1,4
2-я	7,58±1,32	9,24±1,20*	12,1±0,9	0,21±0,06	0,25±0,04	0,39±0,02	10,22±0,71	18,72±6,30*	12±1,4
Контрольная	8,34±0,81	8,59±1,3	12,1±0,9	0,22±0,01	0,23±0,02	0,39±0,02	10,13±1,53	10,20±1,99	12±1,4

Нами установлено, что в период стихания активности пиелонефрита у большинства больных определялось существенное снижение уровня внутриклеточных ферментов в крови (СОД, каталаза и ГТП) (табл. 4). После проведенного 3-недельного курса лечения Кудесаном отмечено достоверное повышение уровня СОД на 33% и 22% от исходного уровня в 1-й и 2-й группах больных ($p < 0,05$). Повышение ГТП наблюдалось соответственно на 24% и 19% ($p > 0,05$). Однако, несмотря на проведенное лечение, уровни СОД и ГТП оставались ниже нормативных значений. Следует отметить, что после проведенного курса терапии у детей 1-й группы (0,8 мг/кг убихинона в сутки) не выявлено достоверного повышения уровня каталазы в крови, тогда как у больных 2-й группы (60 мг/сут убихинона) происходило повышение содержания каталазы на 83% от исходного уровня ($p < 0,002$). В контрольной группе больных не отмечено статистически достоверного повышения уровня изучаемых внутриклеточных ферментов. Таким образом, применение препарата Кудесан сопровождается повышением активности СОД и ГТП. Полученные данные

свидетельствуют о повышении содержания каталазы в крови только при использовании убихинона в дозе 60 мг/сут. Учитывая отсутствие полного восстановления значений СОД и ГТП после 3-недельного курса лечения Кудесаном, вероятно, следует продлить проводимую терапию до 4 недель.

Таким образом, полученные данные показали, что применение Кудесана в комплексной терапии пиелонефрита у детей в период стихания заболевания способствует снижению активности ПОЛ, повышению активности внутриклеточных ферментов и АОА плазмы в целом. Необходимо отметить дозозависимое влияние Кудесана на показатели ПОЛ. Учитывая выявленные особенности его воздействия на ПОЛ и антиоксидантную систему, следует считать более физиологичным назначение малых доз препарата (0,8 мг/кг в сутки из расчета по убихинону) в течение 3—4 недель. Препарат Кудесан, содержащий убихинон (Коэнзим Q₁₀) и токоферол, может быть использован в комплексной терапии пиелонефрита у детей с целью повышения антиоксидантной защиты, снижения активности ПОЛ и уменьшения оксидантного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 4/2005, приложение № 11.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воскресенский О.И. Биоантиоксиданты и свободнорадикальная патология. — Полтава, 1987. — С. 5—11.
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза. — М, 2003. — С. 7—8.
3. Кулинский В.И. // Соровский образовательный журнал. — 1999. — № 1. С. 2—7.
4. Владимиров Ю.А. // Вест. РАМН. — 1998. — Вып. 7. — С. 43—51.
5. Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Алексеева Н.В. и др. // Педиатрия. — 1989. — № 1. — С. 42—48.
6. Юрьева Э.А., Титов Г.Н., Семанина Л.В., Воздвиженская Е.С. //Экспресс-информация. — М., 1985. —№ 1. — С. 26.
7. Суханова Г.А., Серебров В.Ю. Биохимия клетки. — Томск, 2000. — С. 91—142.
8. Ланкин В.З. Свободнорадикальное окисление в норме и патологии. — М., 1976. С. 108—110.
9. Лаптева Н.М. Клинико-биохимическое обоснование антиоксидантной терапии при пиелонефрите у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1989.
10. Цветчих В.Е. // Урология и нефрология. — 1989. — № 6. — С. 31—33.
11. Матаз А.А., Алексеева Н.В., Страхов С.Н. // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. — М., 2003. — С. 311.
12. Балыкова Л.А., Цыганова С.Ю., Нежданова М.В. // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. — М., 2003. — С. 220.
13. Алексеева Н.В., Юрьева Э.А., Махачев Б.М. и др. Современные способы оценки процессов пероксидации в организме при заболеваниях у детей. Пособие для врачей. М., 2000. С. 3—46
14. Master E.G., de Redfern B., Shirota F.N., Nagasawa H.T. // Biochem. Pharmacol. — 1986. — Vol. 35, № 13. — P. 2081—2085.
15. Marujama H., Agias J. M., Listovsky J. // J. Biol. Chem. — 1984. — Vol. 259, № 20. — P. 12444—12448.
16. Коровина Н.А., Ржевская О.Н., Израилов А.Г. // Педиатрия. — 1992. — № 5. — С. 82—86.
17. Sies H. // Reactive Saucrstoff spezies in der Megizine / Ed. E.F. Elstner. — Berlin, 1987. — P. 184—190.