

УДК 616.24-002.2-053.2-085.324:593.95

*В.К. Козлов<sup>1</sup>, М.В. Козлов<sup>1</sup>, О.Е. Гусева<sup>1</sup>, О.А. Лебедько<sup>1</sup>, Н.В. Морозова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства (680022 г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1), <sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет (680000 г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35)

## **АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭХИНОХРОМА А ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ**

*Ключевые слова: легкие, воспаление, дети, свободнорадикальное окисление.*

В клиническом эксперименте у 12 детей 7–12 лет с хроническими воспалительными заболеваниями легких в стадии ремиссии, возникшими на фоне пороков развития респираторной системы, изучено влияние эхинохрома А на процессы свободнорадикального окисления. Показано, что исследуемый препарат повышает антиоксидантную антирадикальную защиту организма и эффективно снижает интенсивность свободнорадикального окисления, в том числе на этапе перекисидации липидов.

Одной из актуальнейших задач современной детской пульмонологии является оптимизация методов профилактики и коррекции хронических воспалительных заболеваний легких (ХВЗЛ) у детей. Ранее нами было показано, что ХВЗЛ чаще всего формируются на фоне врожденной патологии (бронхолегочной дисплазии и гипоплазии легких) и имеют непрерывно-рецидивирующий характер течения: короткие ремиссии сменяются продолжительными периодами обострения [1].

Известно, что радикальные дериваты кислорода являются триггерами воспалительных процессов в респираторной системе, регулируют клеточный и гуморальный иммунитет, активируя редокс-чувствительные факторы транскрипции и каскады стресс-киназ [11, 13, 14]. Генерацией кислородных метаболитов радикальной и нерадикальной природы обеспечиваются защитные микробицидный и цитотоксический эффекты, а также иммунорегуляторное действие активированных фагоцитов [8, 12]. В наших предыдущих исследованиях было установлено, что у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии на фоне пороков развития дыхательной системы нарушается окислительный метаболизм гранулоцитов (снижается функциональный резерв при гиперпродукции супероксид-аниона и гидроксил-радикалов) [3]. Установлено также наличие оксидативного стресса на организменном и клеточно-мембранном уровнях. Выявленные изменения в системе «продукция – детоксикация свободных радикалов» свидетельствовали о необходимости применения в данной клинической ситуации препаратов, обладающих антиоксидантным антирадикальным эффектом.

Эхинохром А (2,3,5,7,8-пентагидрокси-6-этилнафталиндион-1,4) является одним из самых распространенных спинохромов – хиноидных пигментов морских беспозвоночных. Сотрудниками Тихоокеан-

ского института биоорганической химии ДВО РАН установлено наличие у этого вещества выраженных антиоксидантных антирадикальных свойств, на основе которых реализуются его противовоспалительный, антимикробный и противовирусный, иммуномодулирующий эффекты [4–6]. Высокая активность эхинохрома А обусловлена его способностью играть роль перехватчика свободных радикалов (в том числе супероксид-аниона), а также хелатировать ионы переменного-валентных металлов, инициирующих свободнорадикальное окисление [2, 9, 10]. Эти свойства эхинохрома А послужили основой для разработки лекарственного препарата «Гистохром» [4].

Целью настоящей работы явился анализ влияния эхинохрома А на процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии на фоне пороков развития дыхательной системы.

**Материал и методы.** На базе клиники филиала ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства проведено исследование, в которое были включены 12 пациентов 7–12 лет с ХВЗЛ, которые развились на фоне врожденных пороков дыхательной системы, в периоде ремиссии. Контрольную группу составили 12 здоровых детей, сопоставимые по возрастному-половому составу. После комплексного клинико-лабораторного обследования пациенты получали 5-дневный курс эхинохрома А в виде внутримышечных ежедневных инъекций 0,5 мл раствора гистохрома 0,02%. Забор сыворотки крови проводили дважды: до и после монотерапии эхинохромом А. На проведение работы было получено разрешение этического комитета НИИ охраны материнства и детства. Родители всех пациентов дали информированное согласие на участие детей в исследовании.

С помощью хемилюминесцентного анализа оценивали свободнорадикальный статус сыворотки крови [7]. Определяли интенсивность свободнорадикального окисления, содержание гидроперекисей липидов, скорость накопления перекисных радикалов, обратную перекисную резистентность и обратную активность антиоксидантной антирадикальной защиты. Интенсивность хемилюминесценции, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 мл сыворотки крови и выражали в относительных единицах. Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и об- суждение полученных данных.** Ана- лиз хемилюминограмм у детей с ХВЗЛ свидетельствовал о том, что все исследуемые параметры до- стоверно превышали контрольные значения. Интенсивность свобод- норадикального окисления была увеличена в 2,7 раза, концентрация гидроперекисей липидов – в 2,9 раза, скорость образования пере- кисных радикалов – в 2,8 раза. При этом активность антиоксидантной антирадикальной защиты и пере- кисная резистентность были снижены в 2,5 и 3,1 раза соответственно. После монотерапии эхинохромом А все параметры хотя и сохраняли статистически значи- мые отличия от контрольных, достоверно снижались по сравнению с показателями до применения препа- рата. Так, уровни обратной активности антиоксидант- ной антирадикальной защиты и обратной перекисной резистентности снизились в 1,6 и 1,9 раза, что свиде- тельствовало о повышении активности антирадикаль- ной защиты и перекисной резистентности. На этом фоне интенсивность свободнорадикальных процессов снизилась в 1,5 раза, концентрация гидроперекисей липидов – в 1,7 раза, скорость образования перекис- ных радикалов – в 1,6 раза (табл.).

Таким образом, результаты хемилюминесцентно- го анализа динамики показателей свободнорадикаль- ного статуса сыворотки крови на фоне применения эхинохрома А у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии с по- роками развития легких свидетельствуют о том, что в данной клинической ситуации препарат эффективно реализует свои антиоксидантные антирадикальные свойства и значительно снижает интенсивность сво- боднорадикального окисления, в том числе на этапе перекисидации липидов.

#### Литература

1. Козлов В.К., Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А. и др. Этиопато- генетические и клинические особенности формирования хронических obstructивных болезней легких у детей При- амурья // Бюлл. физиол. и патол. дыхания СО РАМН. 2007. № 24. С. 11–12.
2. Лебедев А.В., Иванова М.В., Красновид Н.И. и др. Кислот- ные свойства и взаимодействие с супероксид-анион-ради- калом эхинохрома А и его структурных аналогов // Вопро- сы мед. химии. 1999. Т. 45, № 2. С. 123–130.
3. Лебедько О.А., Гусева О.Е., Козлов В.К. Нарушения окси- дативного метаболизма при хронических бронхобструк- тивных заболеваниях легких у детей // Бюлл. физиол. и патол. дыхания СО РАМН. 2007. № 27. С. 12–13.
4. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Багирова В.Л. Новый ори- гинальный отечественный препарат гистохром // Хим.- фармацевт. журнал. 2003. Т. 37, № 1. С. 49–53.
5. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Догадова Л.П. Препарат гистохром для офтальмологии // Вестник ДВО РАН. 2004. № 3. С. 111–119.
6. Попов А.М., Ли И.А., Артюков А.А. Общее протективное действие БАД «Эхиазан» и «Тимарин» при эксперимен- тальном стрессе // Исследования в области физико-хи-

**Таблица 1**  
Параметры хемилюминесценции сыворотки крови у детей с ХВЗЛ на фоне применения эхинохрома А ( $M \pm m$ )

Группа <sup>1</sup>	Показатель, отн. ед. <sup>2</sup>				
	Ssp	h	Sind-1	H	Sind-2
Контроль	0,047±0,003	0,055±0,004	0,104±0,007	0,131±0,007	0,180±0,010
Опыт 1 <sup>3</sup>	0,127±0,005	0,161±0,008	0,297±0,008	0,410±0,010	0,451±0,016
Опыт 2 <sup>4</sup>	0,087±0,005	0,096±0,008	0,182±0,010	0,221±0,009	0,290±0,008

<sup>1</sup> «Опыт 1» – до применения и «Опыт 2» – после применения эхинохрома А.

<sup>2</sup> Ssp – интенсивность свободно-радикального окисления, h – содержание гидроперекисей липидов, Sind-1 – скорость накопления перекисных радикалов, H – обратная перекисная резистентность, Sind-2 – обратная активность антиоксидантной антирадикальной защиты.

<sup>3</sup> Разница с контролем по всем показателям статистически значима.

<sup>4</sup> Разница с группой «Опыт 1» и контролем по всем показателям статистически значима.

мической биологии и биотехнологии: тезисы докладов II Региональной научной конференции. Владивосток, 2006. С. 133.

7. Приезжева Е.Ю., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. и др. Влияние введения нитрата свинца беременным крысам на почки их потомства // Дальневосточный мед. журнал. 2007. № 3. С. 30–32.
8. Fialkow L., Wang Y., Downey G.P. Reactive oxygen and nitro- gen species as signaling molecules regulating neutrophil function // Free Radic. Biol. Med. 2007. Vol. 42, No. 2. P. 153–164.
9. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // Life Sci. 2005. Vol. 76, No. 8. P. 863–875.
10. 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, No. 1. P. 165–179.
11. Matsuzawa A., Ichijo H. Redox control of cell fate by MAP kinase: physiological roles of ASK1-MAP kinase pathway in stress signaling // Biochim. Biophys. Acta. 2008. Vol. 178, No. 11. P. 1325–1336.
12. Rada B., Leto T.L. Oxidative innate immune defenses by Nox/ Duox family NADPH oxidases // Contrib. Microbiol. 2008. Vol. 15. P. 164–187.
13. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases // J. Biochem. and Mol. Biol. 2003. Vol. 36, No. 1. P. 95–109.
14. Tsukahara H. Current status of redox markers in immunologi- cal and inflammatory diseases // Rinsho Byori. 2005. Vol. 53, No. 8. P. 759–767.

Поступила в редакцию 20.04.2009.

#### ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF ECHINOCHROME A IN CASE OF CHRONIC INFLAMMATORY LUNG DISEASES IN CHILDREN

V.K. Kozlov<sup>1</sup>, M.V. Kozlov<sup>1</sup>, O.E. Guseva<sup>1</sup>, O.A. Lebedko<sup>1</sup>, N.V. Morozova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Khabarovsk Branch of the Far Eastern Research Centre of Physiology and Respiration Pathology, RAMS, Siberian Branch – Research Centre of Motherhood and Childhood Protection

(1 Building 49 Voronezhskaya St. Khabarovsk 680022 Russia),  
<sup>2</sup> Far Eastern State Medical University (35 Muraviyov-Amurskiy St. Khabarovsk 680000 Russia)

Summary – Clinical experiment conducted by authors in respect of 12 children aged 7 to 12 with chronic inflammatory lung dis- eases in the remission period occurred as a result of the respira- tory system malformations allowed to study effect produced by the echinochrome A on the free radical oxidation processes. This drug increased antioxidative antiradical protection of an organ- ism and efficiently decreased intensity of the free radical oxida- tion processes, including during the lipid peroxidation.

**Key words:** lungs, inflammation, children, free radical oxidation.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 3, p. 106–107.