

**ПРЕПАРАТЫ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ
(СУКЦИНАТЫ) КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
СРЕДСТВА МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНОЙ
ТЕРАПИИ: ОЦЕНКА РЕАМБЕРИНА КАК
ПРЕПАРАТА С ДЕТОКСИЦИРУЮЩИМ И
АНТИОКСИДАНТНЫМ ЭФФЕКТОМ У БОЛЬНЫХ С
ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА**

В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.Ф. Антонова,
В.И. Быкадоров

ГУ "Луганский государственный медицинский университет"

Вступление

В настоящее время всё большее внимание исследователей обращается к разработке и введению в число лечебных средств метаболически активных препаратов, способных положительно влиять на обменные процессы в организме, стимулировать биосинтез белков и нуклеиновых кислот, устранять явления гипоксии и повышать эффективность энергетического метаболизма, усиливая, тем самым, биоэнергетику органов и тканей [13, 48]. При этом предпочтение отдаётся препаратам естественного, природного происхождения, которые в норме характерны для организма и образуются в ходе обменных процессов в качестве промежуточных продуктов метаболизма, а в условиях патологии обеспечивают оптимизацию биохимических реакций и способствуют тем самым ликвидации явлений гипоксии и токсикоза [3, 20, 48].

Одним из таких метаболически активных веществ является янтарная кислота (succinic acid) - от лат. *succinum* - янтарь, *succinus* - янтарный [5, 10]. Английский язык даёт янтарю название amber, украинский - янтар, синоним - бурштин [13]. Янтарная кислота, таким образом, в украинском языке имеет два равноправных синонима - "янтаревая кислота" та "бурштинова кислота" [21]. Иллюстрированный медицинский словарь Дорланда приводит следующие значения: succinate - любая

соль, эфир или анионная форма янтарной (сукциновой) кислоты; succinic acid - собственно янтарная (1,4-бутандионовая кислота) [14]. Янтарная кислота (далее - ЯК) представляет собой производное натурального янтаря и является низкотоксичным веществом. ЯК имеет вид белого, кристаллообразного порошка и напоминает по вкусу лимонную кислоту [45].

Итак ЯК - это бутандиокислота с химической формулой $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$. Её структурная формула представлена на рис. 1.

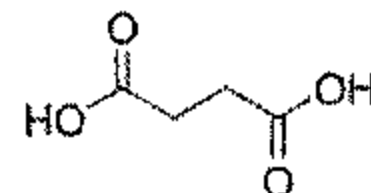


Рис. 1. Структурная формула ЯК.

ЯК имеет температуру плавления $+185^\circ\text{C}$; при $+235^\circ\text{C}$ отщепляет воду, превращаясь в циклический янтарный ангидрид, растворима в воде (6,8 г на 100 мл при 20°C и 121 г при 100°C), спирте (7,5 г при $21,5^\circ\text{C}$), эфире (0,3 г при 15°C) [5]. ЯК получила своё название потому, что впервые она была обнаружена в янтаре при его переработке. В значительных количествах она содержится в незрелых ягодах, в соке сахарной свёклы, сахарного тростника и репы, а также в ревене и люцерне. Считается, что иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства настоев люцерны в значительной степени связаны с наличием в её составе заметных количеств ЯК. Из незрелых ягод, по нашим данным, полученным в содружестве с известным биохимиком-диетологом Е.А. Толмачёвой, наиболее высокое содержание ЯК обнаруживается в лесной землянике, крыжовнике, красной смородине, а также незрелых плодах абрикоса и сливы [42]. Содержание ЯК в плазме крови человека в норме составляет 0,5 мг/100 мл. [5].

ЯК является важнейшим продуктом и субстратом цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), универсальным промежуточным метаболитом, образующимся в процессе окисления и взаимопревращения углеводов, белков и жиров в живой клетке [23]. 4-я реакция цикла Кребса - это окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата. В результате этой реакции образуется сукцинил-КоА, причём этот субстрат цикла Кребса содержит макроэргическую связь. Поскольку равно-

весие реакции сильно сдвинуто в сторону образования сукцинил-КоА, её можно считать практически необратимой [26]. 5-я реакция цикла Кребса - субстратное фосфорилирование, которое состоит в переносе богатой энергией (макроэргической) связи сукцинил-КоА в макроэргическую фосфатную связь. При этом перенос энергии осуществляется на глюкозодифосфат (ГДФ), а образовавшийся глюкозотрифосфат (ГТФ) вступает в реакцию перефосфорилирования с АДФ, в результате чего и образуется АТФ [23, 26]. 6-я реакция цикла Кребса - дегидрирование сукцината при помощи ФАД-зависимого фермента - сукцинатдегидрогеназы. В этой реакции осуществляется прямой перенос атомов водорода с субстрата (т.е. сукцината) на II комплекс дыхательной цепи митохондрий. В результате дегидрирования сукцината образуется фумарат [25, 26].

Таким образом, в цикле Кребса осуществляется накопление энергии, поскольку в результате реакции субстратного фосфорилирования происходит распад макроэргического субстрата сукцинил-КоА в ходе которой и образуется АТФ [23, 26]. Именно здесь проявляется собственно энергетическая функция цикла Кребса, которая напрямую зависит от ЯК [23, 48].

Кроме того, ЯК имеет существенное значение в организме и в том плане, что субстраты цикла Кребса используются в синтезе других веществ, в частности, сукцинил-КоА для синтеза гема [17, 26]. Следует выделить также водорододонорную функцию цикла Кребса, поскольку в результате окисления ФАД-зависимого субстрата образуется молекула ФАДН₂ которая является донором водорода для дыхательной цепи, причём энергия переноса водорода используется для синтеза АТФ [23, 26]. Подсчитано, что организм человека вырабатывает около 200 мг ЯК в сутки, которая используется в метаболических процессах. При стрессовых состояниях, резком повышении физических нагрузок, а также возникновении острых и хронических патологических процессов, потребность в ЯК значительно повышается и в организме возникает её дефицит, который требует восполнения извне [17, 37].

Добавление сукцината извне активизирует цикл Кребса в соответствии с принципом Ле-Шателье (добавление в равнове-

ную систему исходных продуктов), что позволяет ускорить процесс вывода из организма недоокисленных продуктов обмена, обладающих высокой токсичностью [23, 26].

ЯК используют в промышленности для получения пластмасс, смол, лекарственных препаратов (в частности хинолитина), для синтетических целей, а также в количественном анализе в аналитической химии [45]. В пищевой промышленности ЯК используется в качестве пищевой добавки Е363 [17].

В экспериментальных условиях установлено, что ЯК стимулирует клеточное дыхание, а также оказывает положительное воздействие на усвоение клетками кислорода. Показано также, что ЯК обладает чётко выраженной адаптогенной активностью, причём как сама ЯК так и её соли (сукцинаты) обладают антигипоксическим, антистрессорным и нейротропным действием, нормализуют энергетический метаболизм и пластический обмен, вследствие чего улучшается общее физиологическое состояние организма [5, 17]. В целом ЯК усиливает биохимические реакции, которые обеспечивают стимуляцию восстановительных процессов в различных органах и тканях в условиях патологии, а также при интенсивной физической нагрузке, способствуя устранению метаболического ацидоза [5]. Установлено, что в целостном организме фармакологическое действие ЯК реализуется не только непосредственно в клетках, путём воздействия на внутриклеточный метаболизм, но и через регуляторные центры - гипоталамус и надпочечники [5].

Опыт применения ЯК в терапевтической практике позволил отметить, что ЯК и её соли являются природными, относительно нетоксичными и не накапливающимися в организме веществами, что даёт возможность при необходимости осуществлять их повторное, достаточно продолжительное введение в организм [17, 37]. К настоящему времени установлена перспективность сочетания ЯК с антибактериальными и другими лекарственными средствами как для усиления их лечебного эффекта, так и для снижения токсичности вводимых препаратов [17, 37]. Считается перспективным применение ЯК при астенических и астено-невротических реакциях организма, хронической сердечной недостаточности, а также для восста-

новления работоспособности после тяжелых физических нагрузок и перенесенных инфекционных заболеваний [16, 37].

Данные последних лет позволили также установить положительное влияние ЯК на показатели иммунитета и естественной антиинфекционной резистентности, что представляется возможным связать с оптимизацией метаболических процессов в иммунокомпетентных клетках, а также улучшением энергообеспечения органов и тканей, в том числе органов иммунной системы [47].

Препараты на основе ЯК в медицине применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений мозгового кровообращения, в виде антидотов при интоксикациях различного характера, в качестве компонента средств лечения анемии и хронической сердечно-сосудистой патологии [17]. Имеются также сведения о положительном влиянии препаратов ЯК в комплексной терапии репродуктивных нарушений у женщин. В эксперименте установлено противоаллергическое действие ЯК и её производных - сукцинатов, которое позволяет рекомендовать эти препараты в комплексной терапии аллергических состояний различного генеза [47].

Выявлено положительное действие препаратов ЯК у лиц с повышенной метеочувствительностью; есть также точка зрения, что эффективность продуктов пчеловодства у метеочувствительных лиц в определённой степени связана с высоким содержанием в них ЯК [37]. За последние годы довольно широкое распространение получили косметические средства, содержащие ЯК и её соли, поскольку старение кожи, в особенности при действии прямых солнечных лучей в настоящее время связывают прежде всего с активацией процессов перекисного окисления липидов, которые способна подавлять ЯК [49]. Имеются данные, что в геронтологической практике препараты ЯК положительно себя зарекомендовали в качестве средства профилактики преждевременного старения; при этом отмечено, что курсовой приём препаратов ЯК способствует улучшению памяти, физической и умственной работоспособности и в целом повышает качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста [16].

В настоящее время в Украине зарегистрирован инфузионный препарат на основе соли янтарной кислоты - реамберин.

производства фирмы "Полисан" (СПб, РФ) который в качестве действующего вещества содержит N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат в количестве 1,5 г/100 мл раствора [29, 33]. Реамберин положительно зарекомендовал себя при неотложных состояниях и интенсивной терапии реанимационных больных с явлениями выраженного токсикоза и полиорганной недостаточности [27, 28, 30-32, 44]. Накоплен положительный опыт использования реамберина в комплексной терапии больных резистентными формами шизофрении, поскольку курсовое введение данного препарата не только снижает степень выраженности терапевтической резистентности к нейролептикам, но также способствует ликвидации синдромов эндогенной "метаболической" интоксикации и гипознергетизма [38-41]. Выявлен положительный эффект реамберина в комплексной терапии больных острыми и хроническими алкогольными гепатитами, а также при патологии печени различного генеза [46]. Это дало основание считать перспективным применение реамберина в лечении больных психиатрического и наркологического профиля [18, 34, 35].

При изучении механизмов фармакологического действия реамберина было установлено, что этот препарат наряду со снижением проявлений клинко-биохимического синдрома "метаболической интоксикации" (СМИ), оказывает положительное влияние на соотношение ПОЛ/АОЗ в крови пациентов. Это совпадает с экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что ЯК способна связывать свободные радикалы, уменьшая, таким образом, интенсивность свободно-радикального окисления [17, 27]. Имеются данные, что при введении реамберина существенно снижается содержание в плазме крови продуктов липопероксидации - как промежуточных (диеновых конъюгат - ДК) так и конечного (малонового диальдегида - МДА) [41]. Наряду с этим показано улучшение окислительного фосфорилирования, что проявляется повышением содержания в крови АТФ при её исходно сниженном уровне [34].

При разработке рациональных подходов к использованию препаратов, содержащих в качестве действующего начала соли

ЯК (сукцинаты) наше внимание привлекли прежде всего острые токсические состояния инфекционной природы, которые нуждаются в детоксикации и нормализации состояния ПОЛ/АОЗ, поскольку при тяжелых инфекционных процессах закономерно отмечается существенное повышение активности липопероксидации, которое сочетается с возникновением выраженного инфекционного токсикоза и "метаболической" интоксикации [27, 44]. По сути дела, именно степень выраженности интоксикации при острых инфекционных процессах и является мерилем тяжести клинического течения заболевания [43].

Мы решили проанализировать возможные механизмы патогенетического действия вышеупомянутого препарата на основе сукцината - реамберина [15, 30-33] как средства детоксицирующей и антиоксидантной терапии у больных с тяжёлым течением острого тонзиллита (ангины) бактериальной этиологии. Этот выбор был обусловлен следующими обстоятельствами. Во-первых, заболеваемость ангинами в условиях крупного промышленного региона Донбасса существенно выше, нежели в регионах Украины с относительным экологическим благополучием [22]. Во-вторых, ангина у лиц, проживающих вблизи источников экологического загрязнения окружающей среды (крупных предприятий металлургической, химической, горноугольной, коксохимической, машиностроительной промышленности) возникает на исходно изменённом иммунологическом фоне вследствие иммуносупрессивного влияния ксенобиотиков, накапливающихся во внешней среде, на иммунную систему организма [24]. В третьих, поскольку под влиянием тех же ксенобиотиков страдает печёночная паренхима (состояние исходно скомпрометированной печени), то снижается её анти-токсическая функция [12, 43]. Это способствует повышению частоты встречаемости в регионе Донбасса тяжелых форм острого тонзиллита [22]. Кроме того, в г. Луганске уже 19 лет функционирует специализированное инфекционное отделение для госпитализации больных ангинами и другими стрептококковыми инфекциями (зав. - Л.Ф. Антонова), что облегчает условия наблюдения за больными, их детального бактериологического, биохимического и иммунологического обследования.

Ранее нами проведено специальное изучение особенностей иммунных и биохимических сдвигов у больных тяжелыми формами ангины, результаты которого обобщены в ряде статей и специальной монографии [43]. При этом установлено существенное повышение уровня "средних молекул" (СМ) в сыворотке крови, что является показателем наличия и высокой интенсивности клинко-биохимического синдрома эндогенной "метаболической" интоксикации (СМИ), а также активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствует накопление в крови продуктов липопероксидации - промежуточных, т.е. диеновых конъюгат (ДК) и конечного - малонового диальдегида (МДА) [1].

Целью работы было изучение влияния реамберина на уровень СМ и продуктов липопероксидации - МДА и ДК в сыворотке крови больных с тяжелым течением острого тонзиллита при использовании данного препарата с целью детоксикации у данного контингента пациентов.

Материалы и методы исследования

Обследовано 66 больных острым тонзиллитом (30 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 20 до 56 лет, т.е. работоспособных. Преобладали лица в возрасте 25-40 лет, которых было среди наблюдавшихся 48 (72,7%). Все обследованные пациенты находились на стационарном лечении в специализированном инфекционном отделении (зав. - Л.Ф. Антонова). Установлен диагноз двусторонней лакунарной ангины у 51 пациента (77,3%), язвенно-некротического тонзиллита - у 15 чел. (22,7%). Клинически у всех обследованных имело место тяжелое течение острого тонзиллита. Клиническая картина заболевания была типичной и характеризовалась наличием высокой лихорадки, слабости, головной боли диффузного характера, отсутствием или резким снижением аппетита и другими симптомами общей интоксикации [11]. Местный воспалительный очаг в небных миндалинах характеризовался наличием гиперемии, отёка, гнойного отделяемого из лакун (при лакунарной форме), а также наличием изъязвлений на небных миндалинах с гнойным содержимым язв (при гнойно-некротической форме ангины), увеличением и болезненностью при пальпации регионарных (углочелюстных) лимфатических узлов.

При проведении бактериологического исследования отделяемого лакун и гноя, содержащегося в изъязвлениях (при язвенно-некротической форме ангины) были выделены следующие возбудители: *Str. pyogenes* - 36 штаммов, *Str. viridans* - 12 штаммов, *Str. anginosus* - 10 культур, *Staph. aureus* - 6 культур, *Staph. epidermidis* - 3 культуры, *Kl. pneumoniae* - 2 культуры, *E. coli* - 1 культура. У 4 пациентов выявлены микробные ассоциации (чаще в виде сочетания *Str. pyogenes* со *Staph. aureus*).

Для реализации цели исследования обследованные больные были распределены на 2 группы: основную (32 чел.) и сопоставления (34 пациента), рандомизированные по полу, возрасту, характеру местного воспалительного процесса в небных миндалинах и этиологической характеристике возбудителя ангины.

Лечение пациентов включало антибактериальные средства (цефалоспорины, фторхинолоны), противовоспалительные (мефенаминовая кислота, амизон) и антигистаминные препараты (фенкарол, пипольфен и др.), аскорутин или аскорбиновую кислоту [11]. В качестве средств детоксикации назначали глюкозо-солевые растворы, обильное питье, раствор реополиглюкина (в группе сопоставления). В основной группе наблюдавшихся пациентов в качестве детоксицирующего препарата назначали реамберин по 400 мл инфузионно 1 раз в день с медленным внутривенным капельным введением раствора (во избежание сосудистых реакций) [4]. Инфузии реамберина осуществляли до существенного улучшения клинического состояния больного: от 4-5 до 6-7 инфузий, в зависимости от достигнутого эффекта (нормализация температуры тела, значительное улучшение общего состояния, появление аппетита, снижение или ликвидация общей слабости и недомогания, позитивная динамика со стороны местного очага ангины с исчезновением гнойного отделяемого в лакунах и т.д.). Обращали также внимание на ликвидацию островоспалительных изменений картины крови (лейкоцитоза, нейтрофильного сдвига влево, повышения СОЭ).

Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования для реализации цели работы изучали концентрацию в сыворотке крови СМ за методом [36], а также содержание в крови продуктов ПОЛ - МДА [2] и ДК [7] спектрофотометри-

чески. Исследование вышеуказанных биохимических параметров проводилось в динамике: до начала лечения (исходные показатели) и после его завершения, т.е. в периоде ранней реконвалесценции после перенесённого острого тонзиллита, как правило с интервалом 7-10 дней. Сравнивали изученные биохимические показатели в обеих группах - основной и сопоставления, как до начала лечения, так и после его завершения.

Статистическую обработку полученных цифровых данных осуществляли на персональном компьютере Intel Core 2 Duo с использованием одно- и многофакторного дисперсионного анализа (применялись пакеты лицензионных программ Microsoft Windows^{XP} professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica). При этом обязательно учитывались основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях лечебных препаратов [19].

Полученные результаты и их анализ

При обследовании пациентов с диагнозом острого тонзиллита, тяжелого течения заболевания до начала проведения лечения, установлено наличие изменений изученных биохимических показателей по отношению к норме, которые носили достоверный характер. Полученные результаты биохимического обследования больных до начала лечебных мероприятий обобщены в виде таблицы 1.

Таблица 1
Изученные биохимические показатели у обследованных пациентов до начала лечения ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Норма	Группы обследованных		P
		основная (n=32)	сопоставления (n=34)	
СМ, г/л	0,52±0,02	2,14±0,12 P ₁ <0,001	2,06±0,13 P ₁ <0,001	>0,1
МДА, мкмоль/л	3,2±0,15	6,9±0,18 P ₁ <0,001	6,5±0,16 P ₁ <0,001	>0,05
ДК, мкмоль/л	9,2±0,18	18,2±0,25 P ₁ <0,001	17,6±0,28 P ₁ <0,001	>0,05

Примечание: в табл. 1 и 2 P₁ отображает достоверность отличий от нормы; P₂ - достоверность различий между соответствующими показателями в основной группе и группе сопоставления.

Из таблицы 1 следует, что до начала лечения у всех обследованных пациентов были существенно изменены проанализированные биохимические показатели, а именно повышена концентрация СМ и содержание продуктов ПОЛ - МДА и ДК в сыворотке крови. Так, в основной группе обследованных пациентов уровень СМ в этот период исследования был в среднем в 4,12 раза выше нормы ($P < 0,001$), содержание МДА - в 1,88 раза ($P < 0,001$) и ДК - в 1,98 раза ($P < 0,001$) превышало соответствующие показатели нормы. В группе сопоставления концентрация СМ в сыворотке крови была до начала лечения в 3,96 раза выше нормы ($P < 0,001$), уровень МДА - в 2,03 раза выше ($P < 0,001$) и ДК - в 1,9 раза ($P < 0,001$) превышали соответствующие показатели нормы. При этом не обнаружено достоверных различий между величинами изученных биохимических показателей в основной группе и группе сопоставления ($P > 0,1-0,05$), что свидетельствует об однотипности проанализированных групп не только в клиническом, но и в биохимическом плане. Это важное обстоятельство для реализации цели работы, поскольку исходный уровень исследованных биохимических тестов был практически одинаков в обеих группах, что давало возможность проанализировать динамику их изменений в зависимости от характера лечения. Полученные данные в целом свидетельствуют о наличии у обследованных пациентов с диагнозом острого тонзиллита бактериальной этиологии, тяжелого течения, клинико-биохимического СМИ [8, 9], а также активации у данных пациентов процессов ПОЛ [1].

Повторное обследование больных, которые находились под нашим наблюдением, было осуществлено в периоде ранней реконвалесценции острого тонзиллита, после завершения курса лечения с использованием антибактериальных препаратов, а также детоксицирующей терапии, которая у пациентов основной группы проводилась путём введения сукцинатсодержащего препарата реамберина, который обладает антиоксидантными и антиоксидантными свойствами, что отражено нами выше в обзоре литературы к статье. Полученные при этом результаты биохимического обследования больных, находившихся под нашим наблюдением, обобщены в таблице 2.

Изученные биохимические показатели у больных острым тонзиллитом в периоде ранней реконвалесценции ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Норма	Группы обследованных		P
		основная (n=32)	сопоставления (n=34)	
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,03$ $P_1 > 0,05$	$0,94 \pm 0,06$ $P_1 < 0,01$	$< 0,05$
МДА, мкмоль/л	$3,2 \pm 0,15$	$3,65 \pm 0,16$ $P_1 > 0,05$	$4,62 \pm 0,15$ $P_1 < 0,05$	$< 0,05$
ДК, мкмоль/л	$9,2 \pm 0,18$	$9,58 \pm 0,22$ $P_1 > 0,05$	$13,5 \pm 0,24$ $P_1 < 0,001$	$< 0,05$

Из таблицы 2 следует, что в основной группе обследованных пациентов, которая в курсе лечения в качестве детоксицирующего препарата получала реамберин, отмечено существенное снижение изученных биохимических показателей по отношению к их исходно повышенному уровню. Так, в ходе лечения концентрация СМ в сыворотке крови больных основной группы снизилась в среднем в 3,69 раза по сравнению с исходным уровнем и составила в периоде ранней реконвалесценции ($0,58 \pm 0,03$) г/л, что соответствовало верхней границе нормы ($P > 0,05$). Уровень МДА у больных основной группы в ходе проводимого лечения снизился в среднем в 1,89 раза и составил ($3,65 \pm 0,16$) мкмоль/л, что также соответствовало верхней границе нормы для данного показателя ($P > 0,05$). Содержание промежуточных продуктов ПОЛ - ДК у больных основной группы снизилось в ходе лечения в среднем в 1,9 раза и составило в периоде ранней реконвалесценции ($9,58 \pm 0,22$) мкмоль/л, соответствуя, тем самым, верхней границе нормы ($P > 0,05$). Таким образом, в ходе лечения больных основной группы, которые получали в качестве детоксицирующего средства реамберин, отмечено в большинстве случаев снижение до верхней границы нормы значений изученных (исходно повышенных) биохимических показателей, которые характеризовали интенсивность СМИ и степень активации процессов ПОЛ в организме. Это свидетельствует о чётко выраженном нормализующем влиянии реамберина на изученные биохимические показатели, т.е. уровень СМ и продуктов ПОЛ в сыворотке крови [4, 6].

В группе сопоставления, которая получала только общепринятое лечение, включая средства детоксикации (но без применения реамберина) динамика проанализированных биохимических показателей была менее выражена. Так, в этой группе обследованных пациентов кратность снижения концентрации СМ в сыворотке в ходе терапии составляла 2,19 раза (против 3,69 раза в основной группе), т.е. в 1,68 раза меньше. В результате проведенного лечения концентрация СМ составила у больных группы сопоставления после завершения курса терапии ($0,94 \pm 0,06$) г/л, что, однако, в 1,8 раза превышало соответствующий показатель нормы ($P < 0,01$) и в 1,62 раза - концентрацию СМ в сыворотке крови больных основной группы в этот период обследования ($P < 0,05$).

Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови обследованных пациентов основной группы также снижался в ходе лечения (с включением реамберина) более значительно, нежели у больных из группы сопоставления (см. табл. 1 и 2 в сравнении). Действительно, в группе сопоставления после завершения общепринятого курса лечения уровень конечного продукта липопероксидации - МДА составлял в сыворотке крови ($4,62 \pm 0,15$) мкмоль/л, что было в 1,4 раза ниже исходного содержания данного метаболита, в то время как кратность снижения в ходе лечения (с включением реамберина) концентрации МДА в сыворотке крови больных основной группы достигла 1,89 раза, т.е. была в 1,35 раза выше ($P < 0,05$). В итоге уровень МДА в сыворотке крови больных группы сопоставления в периоде ранней реконвалесценции в 1,44 раза превышал показатель нормы ($P < 0,05$) и был в 1,27 раза выше соответствующего показателя у больных основной группы ($P < 0,05$). Содержание промежуточных продуктов ПОЛ - ДК в сыворотке крови больных группы сопоставления в ходе общепринятого лечения снизилось в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем и составило в периоде ранней реконвалесценции ($13,5 \pm 0,24$) мкмоль/л, что было в среднем в 1,47 раза выше соответствующего показателя нормы ($P < 0,05$) и в 1,4 раза больше, нежели содержание ДК в сыворотке крови пациентов основной группы, получившей в ходе лечения в качестве детоксицирующего средства реамберин ($P < 0,05$).

В таблице 3 представлены данные о кратности снижения изученных биохимических показателей в ходе лечения в основной группе (получавшей реамберин) и группе сопоставления (лечившейся только общепринятыми препаратами).

Таблица 3

Сравнительный анализ кратности снижения в ходе лечения изученных биохимических показателей в основной группе и группе сопоставления ($M \pm m$)

Группы обследованных больных	Биохимические показатели		
	СМ, г/л	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л
основная (n=32)	$3,69 \pm 0,12$	$1,89 \pm 0,08$	$1,9 \pm 0,09$
сопоставления (n=34)	$2,19 \pm 0,09$	$1,4 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,04$
кратность различий	$1,68 \pm 0,08$	$1,35 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,05$
P	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,01$

Из таблицы 3 следует, что кратность снижения за период проведенной терапии всех изученных биохимических показателей у больных основной группы, которая в ходе лечения в качестве детоксицирующего средства получала реамберин, достоверно выше, нежели у пациентов группы сопоставления, в лечении которых использовались лишь общепринятые средства.

Выходя из вышеизложенного, можно считать, что назначение реамберина в комплексной терапии острого тонзиллита при его тяжелом течении в качестве средства патогенетической терапии патогенетически оправдано и перспективно. В результате проведенных исследований установлено положительное влияние реамберина на биохимические показатели, которые характеризуют выраженность (интенсивность) СМ и активность процессов ПОЛ в организме больных. Можно считать, что применение реамберина способствует более быстрому снижению "метаболической" интоксикации и уменьшению чрезмерного уровня липопероксидации. Исходя из полученных данных, можно полагать целесообразным включение реамберина в терапевтический комплекс у больных с тяжелым течением острого тонзиллита (ангины) бактериальной этиологии.

Выводы

1. По данным проанализированной литературы и собственных ранее проведенных исследований авторов, янтарная кислота и ее препараты (сукцинаты) являются метаболически активными средствами с широким спектром фармакологического действия, в основе которого в биохимическом плане лежат восстановление нормального хода окислительно-восстановительных реакций, активация энергетического метаболизма, детоксицирующий и антиоксидантный эффекты, ликвидация тканевой гипоксии. Это делает целесообразным применение лекарственных средств на основе производных янтарной кислоты в качестве препаратов детоксицирующего и метаболически активного действия.

2. Включение современного детоксицирующего средства на основе соли янтарной кислоты (сукцината) - реамберина в комплекс лечения больных с тяжелым течением острого тонзиллита бактериальной этиологии способствовало существенному улучшению изученных биохимических показателей - снижению уровня СМ и продуктов ПОЛ - МДА и ДК в сыворотке крови больных, что свидетельствует о реализации детоксицирующего и антиоксидантного эффектов данного препарата.

3. При сравнении проанализированных биохимических тестов в динамике лечения у пациентов основной группы (получавшей реамберин) и больных группы сопоставления (лечившихся только общепринятыми средствами) было установлено наличие преимуществ применения реамберина в качестве средства патогенетической терапии, поскольку на момент завершения курса лечения именно в основной группе в большинстве случаев отмечалась нормализация изученных биохимических показателей, тогда как в группе сопоставления они снижались в меньшей степени и на момент завершения лечения оставались достоверно повышенными как относительно нормы, так и в сравнении с аналогичными показателями у больных основной группы (получавшей реамберин).

4. Исходя из вышперечисленного, с учетом доказанной способности реамберина реализовывать детоксицирующие и антиоксидантные эффекты у больных с тяжелым течением острого тонзиллита (бактериальной ангины) можно считать назначение

данного препарата у пациентов с указанной патологией патогенетически оправданным и клинически перспективным.

5. В дальнейшем следует считать целесообразным проведение исследований относительно возможного влияния реамберина на показатели антиоксидантной системы у больных с тяжелыми формами острого тонзиллита.

Литература

1. Абрамова Ж.И. Человек и противокислительные вещества / Ж.И. Абрамова, Г.И. Оксенгендлер. - Л.: Наука, 1985. - 232 с.
2. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. - 1998. - № 11. - С. 41-43.
3. Арушанян Э.Б. Хронофармакология / Э.Б. Арушанян. - Ставрополь: изд. СГМА, 1999. - 424 с.
4. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина / В.В. Афанасьев - СПб.: 2005. - 44 с.
5. Большая медицинская энциклопедия [в 30 т.]. Т. 28. - [3-е изд.]. - М.: Советская энциклопедия, 1986. - С. 526-527.
6. Влияние раствора "Реамберин 1,5% для инфузии" на антиоксидантную активность плазмы крови в постнаркотическом периоде у детей / В.В. Лазарев, И.А. Хелимская, Г.И. Клебанов [и др.] // Вестник интенсивной терапии. - 2004. - № 4. - С. 28-31.
7. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. - 1987. - Т. 33, № 1. - С. 118-123.
8. Громашевская Л.Л. "Синдром молекул" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1997. - № 1. - С. 11-16.
9. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 2006. - № 1 (35). - С. 3-13.

10. Дворецкий И.Х. Латинско-русский словарь / И.Х. Дворецкий. - [2-е изд.]. - М.: Русский язык, 1976. - С. 973.

11. Диагностика и лечение ангин и хронического тонзиллита: методические рекомендации / В.Р. Деменков, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин [и др.]. - Луганск, 1993. - 36 с.

12. Довгий В.В. Динамика показників синдрому ендогенної "метаболической" інтоксикації в лікуванні гострої медикокаментозної кропивниці реамберином // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. - 2010. - Вип. 1 (97). - С. 181-188.

13. Загнітко А.П. Великий сучасний англо-український та українсько-англійський словник / А.П. Загнітко, І.Г. Данілюк. - Донецьк: БАО, 2007. - С. 21.

14. Ілюстрований медичний словник Дорланда (українське видання). Т. 2 (М-Z). - Львів: Наутилус, 2002. - С. 2227.

15. Компендиум. Лекарственные препараты [в 2-х томах]. Т. 1. - Киев: Морион, 2006. - С. 1175.

16. Комплексные программы предупреждения преждевременного старения с использованием натуральных биорегуляторов в практике семейного врача / С.Ю. Чудаков, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова, В.И. Титов // Материалы III Международной конференции по восстановительной медицине (реабилитологии). Москва 6-8 декабря 2000 г. - М.: Златограф, 2000. - С. 440-441.

17. Коновалова М.С. Янтарная кислота против воспалений и опухолей / М.С. Коновалова. - СПб.: Весь, 2005. - 128 с.

18. Кутько И.И. Эффективность комбинации реамберина, иммунофана и атоксила в коррекции показателей энергетического метаболизма у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Таврический журнал психиатрии. - 2007. - Т. 10, № 1 (34). - С. 42-48.

19. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

20. Лекарственные вещества природного происхождения / П.А. Безуглый, И.В. Українець, С.Г. Таран [и др.]. - Харьков: изд-во НФАУ, 2002. - 116 с.

21. Меженко Ю.С. Великий орфографічний словник сучасної української мови / Ю.С. Меженко. - Донецьк: БАО, 2008. - С. 88 та с. 1180.

22. Муратова Л.К. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангин у жителей промышленного региона : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.К. Муратова. - Луганск, 1993. - 23 с.

23. Мушкамбаров Н.Н. Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ. Т. 2 / Н.Н. Мушкамбаров. - [в 3-х томах]. - М.: Химия, 1988. - С. 345-443.

24. Мякина А.В. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангин у рабочих горноугольной и металлургической промышленности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Мякина. - Луганск, 1991. - 18 с.

25. Органическая химия / под. ред. Н.А. Тюкавкиной. - [2-е изд.]. - М.: Медицина, 2002. - 512 с.

26. Основы биохимии / В.К. Кухта, Т.С. Морозкина, А.Д. Таганович, Э.И. Олецкий. - М.: Медицина, 1999. - 416 с.

27. Применение 1,5% раствора янтарной кислоты в программе лечения больных с тяжелой формой панкреатита и панкреонекрозом / Т.В. Козлова, В.Е. Мушенко, В.Б. Сиволов [и др.] // Медицина неотложных состояний. - 2006. - № 6 (7). - С. 36-39.

28. Реамберин в терапии критических состояний. - СПб.: Полисан, 2001. - 172 с.

29. Реамберин: инструкция для клинического применения / Утверждена Приказом МЗ Украины № 65 от 09.02.04. Регистрационное удостоверение № UA/0530/01/04.

30. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции - недостаточности: методические рекомендации / Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев, А.В. Колomoец [и др.]. - Днепрпетровск, 2004. - 36 с.

31. Реамберин в комплексном лечении больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, С.В. Шахрай, В.Г. Богдан // Эпидемиология, диагностика, клиника и профилактика инфекционных заболеваний. - 2005. - № 1 (6). - С. 145-149.

32. Реамберин - новый органопротектор при критических состояниях: методические рекомендации / под ред. Е.Н. Клигуненко. - Днепропетровск, 2004. - 28 с.

33. Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999-2005 гг.) / под ред. А.Д. Лавлинского. - СПб.: Полисан, 2005. - 24 с.

34. Реамберин в клинической психиатрии и наркологии: методич. рекомендации / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, К.А. Шаповалов. - Харьков, 2006. - 22 с.

35. Сединкин В.А. Влияние реамберина на психоневрологический статус больных, перенесших деабетический кетоацидоз с нарушением сознания / В.А. Сединкин // Экспериментальна та клінічна медицина (Харків). - 2007. - Вип. 5. - С. 191-201.

36. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 13-18.

37. Терапевтическое действие янтарной кислоты: сб. научных трудов / под ред. М.Н. Кондратовой. - Пущино, 1976. - 436 с.

38. Терёшина И.Ф. Ефективність реамберину у профілактиці загострень параноїдної шизофренії / И.Ф. Терёшина // Український медичний альманах. - 2006. - Т. 9, № 2. - С. 165-167.

39. Терёшина И.Ф. Влияние реамберина на уровень "средних молекул" в крови больных параноидной шизофренией при его профилактическом введении в связи с угрозой развития рецидива / И.Ф. Терёшина, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. - 2006. - Т. 9, № 3. - С. 130-133.

40. Терёшина И.Ф. Оценка эффективности реамберина в профилактике развития рецидивов параноидной шизофрении / И.Ф. Терёшина, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. - 2005. - Т. 8, № 5. - С. 141-144.

41. Терёшина И.Ф. Влияние реамберина на показатели липопероксидации у больных параноидной шизофренией, которым проводится профилактика рецидивов заболевания / И.Ф. Терёшина, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. - 2006. - Т. 9, № 4. - С. 106-110.

42. Толмачева Е.А. Оценка содержания янтарной кислоты в ягодах и плодах в зависимости от степени их созревания / Е.А. Толмачёва, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Иммунология и биохимия - клинической медицине: материалы научной сессии. - Луганск, 1991. - С. 86-90.

43. Фролов В.М. Патогенез и терапия тяжёлых форм ангины (клинико-биохимические и иммунологические исследования) / В.М. Фролов, Ю.Л. Волянский, К.Г. Заболотный. - Харьков; Луганск: изд-во ЛГМУ, 1997. - 182 с.

44. Фуфаев Е.Е. Реамберин в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких / Е.Е. Фуфаев, А.Н. Тулунов // Эпидемиология, диагностика, клиника и профилактика инфекционных заболеваний. - 2005. - № 1 (6). - С. 136-139.

45. Химический энциклопедический словарь / гл. ред. И.Л. Кнунянц. - М.: изд-во СЭ, 1983. - С. 728.

46. Шаповалов К.А. Влияние реамберина на показатели перекисного окисления липидов при лечении больных с хроническим гепатитом алкогольной этиологии / К.А. Шаповалов // Український медичний альманах. - 2004. - Т. 7, № 5. - С. 184-185.

47. Шатохина Н. А. Влияние метаболических корректоров (препаратов янтарной кислоты, натрия сукцината и дихолина сукцината) на течение экспериментальных аллергических реакций: диссертация ... кандидата медицинских наук: спец. 14.00.25 / Н. А. Шатохина; [Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ]. - Старая Купавна, 2006. - 106 с.

48. Энергоинформационный обмен и здоровье человека. - [2-е изд.]. - М.: ЛИИТ, 1999. - 80 с.

49. Янтарная кислота в пользу молодости // Женский журнал Здоровье. - 2011. - № 7. - С. 90-91.

Резюме

Фролов В.М., Пересадин Н.А., Антонова Л.Ф., Быкадоров В.И. Препараты янтарной кислоты (сукцинаты) как перспективные средства метаболически активной терапии: оценка реамберина как препарата с детоксицирующим и антиоксидантным эффектом у больных с тяжёлым течением острого тонзилита.

Проанализирована фармакологическая активность янтарной кислоты и её производных (сукцинатов). Применение инфузионного препарата на основе сукцината - реамберина при лечении больных тяжёлыми формами острого тонзилита обеспечивает улучшение изученных био-

химических показателей. Отмечено снижение уровня "средних молекул" и продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови, что свидетельствует об уменьшении выраженности синдрома метаболической интоксикации и снижении чрезмерно повышенного уровня липопероксидации. Полученные данные позволяют рекомендовать применение реамберина в качестве средства патогенетической терапии с детоксиксирующей и антиоксидантной активностью при лечении тяжелых форм острого тонзиллита.

Ключевые слова: янтарная кислота, острый тонзиллит, "средние молекулы", продукты липопероксидации, тяжелое течение, патогенез, реамберин, детоксикация, антиоксидантная активность.

Резюме

Фролов В.М., Пересадин М.О., Антонова Л.Ф., Бикадоров В.И.
Препарати бурштинової кислоти (сукцинати) як перспективні засоби метаболічно активної терапії: оцінка реамберина як препарату з детоксикуючим та антиоксидантним ефектом у хворих з тяжким перебігом гострого тонзиліту.

Проаналізована фармакологічна активність бурштинової кислоти та її похідних (сукцинатів). Використання інфузійного препарату на основі сукцината - реамберина при лікуванні хворих з тяжкими формами гострого тонзиліта забезпечує покращення вивчених біохімічних показників. Відмічено зниження рівня "середніх молекул" та продуктів перекисного окислення ліпідів у сироватці крові, що свідчить про зменшення ступеня "метаболическої" інтоксикації та зниження надмірного підвищення рівня липопероксидції. Отримані дані дозволяють рекомендувати застосування реамберина в якості засоба патогенетичної терапії з детоксикуючою та антиоксидантною активністю при лікуванні тяжких форм гострого тонзиліта.

Ключові слова: бурштинова кислота, гострий тонзиліт, "середні молекули", продукти липопероксидції, тяжкий перебіг, патогенез, реамберин, детоксикація, антиоксидантна активність.

Summary

Frolov V.M., Peresadin N.A., Antonova L.F., Bykadorov V.I.
Preparations of succinic acid (succinates) as perspective facilities metabolically to active therapy: estimation of reamberin as preparation with detoxication and antioxidant effects for the patients with the heavy forms of acute tonsillitis.

The pharmacological activity of succinic acid and its derivatives (succinates) was analyzed. The using of an infusion of the drug on the basis of the succinate - Reamberin in the treatment patients with severe acute tonsillitis provides the first biochemical improvement learned of indicators. Decreased levels of "average molecules", and lipid peroxidation products in blood serum, which indicates a decrease in the severity of the metabolic syndrome and intoxication decrease excessively elevated lipoperoxidation. The data obtained allow one to recommend Reamberin as a means of pathogenetic treatment with detoxication and antioxidant activity in the left-chenii severe acute tonsillitis.

Key words: succinic acid, acute tonsillitis, "average molecules", lipoperoxidation, severe course, pathogenesis, reamberin, detoxication, antioxidant activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ