

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДАЛЬНЕВОСТОЧНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ**

Тихоокеанский институт биоорганической химии

Ю. Н. Лоенко, А. А. Артюхов, Э. П. Козловская,
В. А. Мирошниченко, Г. Б. Еляков

ЗОСТЕРИН

Владивосток
Дальнаука

УДК 633.88:582.232+582.5+581.19:547.458+615-015

Лоенко Ю.Н., Артиюков А.А., Козловская Э.П., Мирошниченко В.А., Еляков Г.Б.
Зостерин. Изд. 2-е, дополн. — Владивосток: Дальнаука, 2013.

В монографии приводятся сведения о химической структуре, биологической и фармакологической активности уникального морского пектина — зостерина. Описаны результаты широкомасштабных исследований по применению зостерина в качестве средства профилактики и лечения свинцовой интоксикации. Авторами разработаны новые технологии получения зостеринсодержащих лечебно-профилактических (парафармацевтических) пищевых добавок. Спектр медико-биологического приложения зостерина во многом объясним его энтеросорбентными свойствами.

Несомненный интерес представляют отзывы врачей-специалистов о полезных свойствах зостерина. Материалы клинических исследований любезно предоставлены их авторами и вынесены в приложение.

Книга предназначена для биохимиков, биологов, врачей, токсикологов и фармацевтов.

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ГЛАВА 1. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ МОРСКИХ ВОДОРΟΣЛЕЙ И ТРАВ (обзорная информация)	6
ГЛАВА 2. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕКТИНА ИЗ МОРСКИХ ТРАВ СЕМЕЙСТВА ZOSTERACEAE И ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВ	7
2.1 Характеристика сырьевых запасов	7
2.2. Сбор, первичная обработка и хранение	7
2.3. Химический состав морских трав семейства Zosteraceae	8
2.4. Хронология изучения пектина морских трав семейства Zosteraceae	10
ГЛАВА 3. ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗОСТЕРИНА В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ	12
3.1. Влияние на динамику массы тела	13
3.2. Влияние на функциональное состояние центральной нервной системы	14
3.3. Влияние на биоэлектрическую активность сердца лабораторных животных .	14
3.4. Влияние на мочевыделительную функцию почек	15
3.5. Влияние на некоторые физико-химические показатели мочи	16
3.6. Влияние на экскрецию K^* и Na^* , белка и сахара с мочой	16
3.7. Влияние на уровень аминотрансфераз и щелочной фосфатазы	17
3.8. Влияние на уровень глюкозы в сыворотке	18
3.9. Влияние на уровень белков плазмы крови и мочевины	18
3.10. Влияние на гематологические показатели	19
3.11. Изучение эмбриотоксичности	20
3.12. Изучение фармакокинетики	20
ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗОСТЕРИНА	22
4.1 Иммуномодулирующая активность	23
4.1.1. Иммуномодуляция при парентеральном способе введения	21
4.1.2. Иммуномодуляция при пероральном способе введения	28
4.1.3. К механизму иммуномодулирующего действия	29
4.2. Противовирусная активность	31
4.3. Антибактериальная активность	32
4.4. Противоопухолевая активность	35
4.4.1. Ингибирующее действие при перевиваемой карциноме Эрлиха	35
4.4.2. Ингибирующее действие при вирусиндуцированной форме лейкоза Раушера	36
4.4.3. Модифицирующее влияние на метастатический процесс	37
4.5. Радиозащитная и антигеморрагическая активность	39
4.6. Гипохолестеринемическая активность	41
4.7. Противоязвенная активность	42
4.8. Геропротекторная активность	44
ГЛАВА 5. АНТИДОТНЫЕ СВОЙСТВА ЗОСТЕРИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ)	45
5.1. Антидотные свойства при свинцовой интоксикации в хроническом эксперименте	47
5.2. Антидотные свойства комбинированных форм с лекарственными растениями при свинцовой интоксикации в эксперименте	51
5.3. Применение антидотной терапии на производстве Усть-Каменогорского свинцово-цинкового комбината	52

5.4. Применение антидотной терапии на производстве завода «Электроцинк» (г. Владикавказ)	53
5.5. Применение антидотной терапии на производстве свинцового завода А/О «Дальполиметалл»	54
5.6. Антидотные (радиозащитные) свойства при радионуклидной интоксикации в эксперименте	61
5.7. Антидотные (радиозащитные) свойства при угрозе радионуклидной интоксикации у людей	61
ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗОСТЕРИНА	63
6.1. Применение зостерина в диетотерапии при гастродуоденальной патологии у детей	63
6.2. Влияние зостерин-коктейля на эволюцию клинико-функциональных проявлений болезни у детей с гастродуоденальной патологией	66
6.3. Новый способ лечения зостерином гастроэнтерологических заболеваний	71
6.4. Применение зостерина при хроническом гепатите	74
6.5. Применение зостерина в лечении пищевой аллергии	75
ГЛАВА 7. КОМБИНИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ЗОСТЕРИНА В ПАРАФАРМАЦИИ	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
ЛИТЕРАТУРА	79
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Опыт применения зостеринотерапии в клинических учреждениях г. Владивостока	87
1. Цывкина Г.И. Экстраиммунная терапия пектином морских трав – зостерином при иммунодефицитах различного генеза	87
2. Семисотова Е.Ф., Белякова В.П. Опыт применения пектина-зостерина при лечении больных язвенной болезнью	92
3. Лихобабин В.Я., Киселева С.М. Зостерин в комплексном лечении онкологических заболеваний	95
4. Оникиенко С.В. Клинические испытания зостерина в Главном госпитале Тихоокеанского флота	97
5. Кочанова Т.В. Отчетные данные по применению зостерина среди рабочего персонала совхоза «Приморье»	98
6. Морозова А.М., Федорова Н.В., Крестьянская Т.В., Касницкая Л.С. Опыт применения зостерина у больных сахарным диабетом	98
7. Яцков Л.П., Белокобыльский Н.Д., Михалева Л.Д., Максименко Н.Н., Самович В.В. Методологические подходы применения зостеринотерапии в наркологической практике	99
8. Диденко Е.Г., Болдырева Н.В., Кондратенкова В.Д. Опыт применения пектина-зостерина в условиях санатория-профилактория «Экватор» холдинговой компании «Дальморепродукт»	101
9. Емельянова И.В. Применение зостерина в урологической практике	102
10. Семисотова Е.Ф., Гельцер Б.И., Белякова В.П., Лоенко Ю.Н. Практические рекомендации для врачей по результатам клинического испытания препарата зостерина-пектина	103
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ЗостеМаре - уникальный препарат на основе зостеры	106

ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди многообразия органических природных соединений морского происхождения полисахариды морских водорослей и трав представляют самую внушительную по своей биомассе «продукцию» Мирового океана. Полисахариды обеспечивают чрезвычайно прихотливый набор физико-механических и физико-химических характеристик, необходимых морскому растению для выживания в столь своеобразной среде. Все это создает неисчерпаемые возможности вариаций полисахаридных структур и их пространственной организации. Морские полисахариды обладают уникальными свойствами, которые изучены далеко не полностью, и есть все основания полагать, что исследования этой группы соединений могут привести к впечатляющим открытиям.

Настоящая монография представляет собой попытку обобщить уже имеющиеся данные, полученные при изучении полисахарида - зостерина, получившего свое название в соответствии с источником его выделения - морской травы сем. *Zosteraceae*. Зостерин относится к пектиновым веществам, однако в отличие от пектинов наземных растений данный морской пектин имеет крайне низкую степень метоксилирования, высокую молекулярную массу и содержит в своем составе уникальный моносахарид апиозу. В монографии приведены сведения о способах получения зостерина, его химической структуре и биологической активности. Обсуждаются данные о детоксикационных свойствах зостерина при угрозе свинцовой интоксикации у людей. На примере использования зостерина и зостеринсодержащих коктейлей продемонстрированы диетотерапевтические подходы при лечении язвенных заболеваний у детей.

Проведенные исследования позволили обосновать перспективность направления по созданию парафармацевтических средств на основе комбинаций различных природных биологически активных веществ с зостерином. Последние могут выступать в качестве лечебно-профилактических пищевых добавок с широким спектром фармакологических свойств, активно влияющих на общие и местные механизмы регуляции. Применение новых безвредных биологически активных добавок на основе зостерина представляет не только теоретический, но и практический интерес позволяет повысить биологическую ценность пищевых продуктов, придать им определенную направленность, а также изменить структуру их потребления населением в соответствии с известными теориями сбалансированного и адекватного питания.

Зостерин уже популярен у врачей различных специальностей. Более того, некоторые специалисты проводят изучение зостерина не только в качестве самостоятельного средства, но и в сравнении и сочетании с известными способами лечения. Поэтому отдельные материалы клинических наблюдений, любезно представленные их авторами в приложении к монографии, также окажутся полезными и востребованными в лечебной деятельности их коллег.

Сегодня зостерин входит в состав многих препаратов, таких как ЗостеМаре (описание см. в Приложении 2), Зостерин Ультра 30, Зостерин ультра 60, D-Зостерол и пр. Все они прошли сертификацию и являясь полноценными натуральными биологически активными добавками на основе зостерина.

1. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ МОРСКИХ ВОДОРОСЛЕЙ И ТРАВ (ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ)

Химические соединения морского происхождения отличаются рядом особенностей, нашедших свое отражение в соответствующей терминологии: морские биополимеры, морские полисахариды, морские липиды и т.п. [80, 91, 104]. В Мировом океане ежегодно производится более 550 млрд т сырой массы водорослей и трав [53]. Многие виды морских растений применяются в пищевых целях, в традиционной и нетрадиционной медицине. Население стран Восточной Азии (Китай, КНДР, Южная Корея, Япония) и Филиппины издавна регулярно употребляет в пищу как дикорастущие, так и культивируемые морские водоросли. По-видимому, интерес к морским растениям как к сырью для производства деликатесных продуктов питания обусловлен не только пищевым фактором, но и интуитивной потребностью человека в оздоровительном мероприятии такого рода. Так, еще в XIII в. в Китае был издан указ, обязывающий всех граждан употреблять определенное количество морской капусты в качестве диетического средства для поддержания здоровья [8].

В последние годы особенно резко возросло количество публикаций, посвященных изучению полезных свойств морских полисахаридов. Очевидно, этому процессу способствуют (если не движут его) возросшие возможности технологии быстрого разделения и очистки высокомолекулярных компонентов.

Морские травы принадлежат к цветковым растениям. Из морских трав сем. *Zosteraceae* (*Zostera asiatica* Makl syn. *Z. pacifices* auct., *Z. marina* L., *Z. noltii* Hormen syn. *Z. nana* Roth, виды *Phyllospadix* Hook.) выделен полисахарид, получивший название зостерин. Впервые интерес к зостерину как к биологически активному веществу был вызван его антидотным действием при интоксикации свинцом [28]. В эксперименте на животных зостерин оказывал модулирующий эффект на иммунобиологическую реактивность организма. Это выражалось в стимулирующем влиянии на состояние ретикулоэндотелиальной системы, индукции выхода в перитональную полость мышей макрофагов, увеличении числа клеток, образующих антитела, и отсутствии ингибирующего действия на активность монооксигеназы печени [25].

В других исследованиях показана эффективность применения зостерина как гиполипидемического средства для первичной профилактики атеросклероза [66]. Включение зостерина в лечебные комплексы усиливает их гиполипидемический эффект в среднем на 10-15%, что послужило основанием использования зостерина при восстановительном лечении ишемической болезни сердца [20]. Исследована эффективность применения зостерина [6] в комплексном лечении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (обменно-дистрофической этиологии).

2. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕКТИНА ИЗ МОРСКИХ ТРАВ СЕМЕЙСТВА ZOSTERACEAE И ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВ

2.1 Характеристика сырьевых запасов

Семейство *Zosteraceae Dumort.* - взморниковые (класс Liliopsida или Monocotyledones) - это погруженные в воду многолетние морские травы с ползучими или иногда клубневидными моноподиальными корневищами и с тонкими, часто уплощенными стеблями. Листья очередные, обычно двурядные, линейные или нитевидные [52]. Цветки мелкие, сидячие, однополые, однодомные (*Zostera* и *Heterozostera*) или двудомные (*Phyllospadix*).

Морские травы широко распространены в морях бывшего Советского Союза, занимают литораль и сублитораль до глубины 21 м. Они образуют частые заросли, значительные по площади. В дальневосточных морях России растет три вида zostеры. Наиболее распространенными являются zostера морская (*Zostera marina*) и азиатская (*Z. as/af/ca Makl.*). Третий вид - *Zostera paapa Roth.* - встречается в морях Дальнего Востока редко и значительных концентраций не образует.

Воспроизводство морской zostеры протекает двумя путями: вегетативным и репродуктивным, из которых первый является наиболее эффективным. Согласно результатам многолетних наблюдений, исследований и рекомендациям Тихоокеанского института рыбного хозяйства и океанографии (ТИНРО, г. Владивосток) сбор zostеры любого вида должен проводиться по окончании вегетативного и генеративного размножения (*Z. marina* с середины июля по сентябрь, *Z. asiatica* - в октябре). Так как эостера - многолетнее растение, то при добыче ее необходимо срезать только часть листьев режущими механизмами, не вырывая и не повреждая корневища. В противном случае запасы ее будут сильно попорчены. Промысловое изъятие не должно превышать 50% общих запасов. *Z. marina* растет в прибрежной зоне на глубинах от 0,3 до 11 м, преимущественно на глубинах 1-5 м. Ширина зарослей колеблется от 50 до 600 м, биомасса - от 0,3 до 12 кг/м². Запасы *Z. marina* только в зал. Петра Великого определены в 16 тыс. т сырой массы. Запасы *Z. asiatica* столь же значительны и составляют в районе прибрежных вод Приморья 28 тыс. т.

Таким образом, значительные сырьевые запасы морских трав в морях Дальнего Востока являются убедительным гарантом создания промышленной технологии переработки этого океанического сырья для фармацевтических, пищевых и технических целей.

2.2. Сбор, первичная обработка и хранение

Морские травы заготавливают скашиванием на зарослях или сбором штормовых выбросов. Скашивание трав на зарослях начинается в период их созревания (июнь-июль) и продолжается до сентября. Автоматические приспособления (морские комбайны) до сих пор не разработаны, поэтому скашивание осуществляют только вручную. Покосы травы проводят как на мелководье (глубины до 1,5 м), так и на больших глубинах (водолазным способом). Всплывшую траву с помощью сетчатых сачков или невода выбирают из морской воды и доставляют на берег, где проводят первичную обработку.

Высушенная морская трава имеет чистую темно-коричневую или темно-зеленоватую прочную упругоэластичную поверхность. Выход сухого сырья обычно 16-20% от массы сырца. Укладочная масса составляет от 50 до 125 кг/м³. Путем прессования измельченной сухой травы на механических сенных прессах укладочная масса может быть доведена до 220-320 кг/м².

Качество сухих морских трав (зостеры и филлоспадикса) определяют по показателям, предусмотренным ранее действующим стандартом (ТУ). Так, содержание влаги в траве должно быть не более 4% и примесей водорослей до 5% [16]. Возобновление добычи и заготовки сухих морских трав в настоящее время в количестве 5 тыс. ц в год дало бы возможность организации крупного промышленного производства пектина из морских трав мощностью до 200 т в год.

2.3. Химический состав морских трав семейства *Zosteraceae*

Химический состав любого природного сырья - это уникальный аналитический паспорт объекта, представляющего наибольший интерес в плане его промышленного использования. Зная химические компоненты, входящие в состав морских трав, и их количественное содержание, можно целенаправленно планировать промышленные технологии комплексной переработки этого сырья для одновременного получения ряда ценных природных соединений, представляющих интерес для современной фармации, биотехнологии, пищевой промышленности и ряда других областей деятельности человека. Общий химический анализ всех морских трав, опубликованный в ряде первых исследований этого океанического объекта (1940-1953 гг.), приведен в табл. 1 [16,17].

Данные по этим многолетним исследованиям сведены в табл. 2. Как видно из этой таблицы, наиболее изученными в морских травах являются фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды и углеводы, в том числе и зостерин.

Интересны данные по изучению полезных свойств зостеры и филлоспадикса в целом и их отдельных компонентов. Так, соединения, входящие в группу флавоноидов, обладают антиоксидантной активностью. Высшие жирные кислоты могут быть использованы в качестве препаратов гипохолестеринемического действия; пектин оказывает противоязвенное действие и обладает детоксицирующими свойствами при отравлениях ионами свинца и т.д.; порошок зостеры - прекрасное вяжущее и гемостатическое средство при дизентерии и кровотечениях различной этиологии. Морские травы могут служить сырьем для кормопроизводства, а также для получения кормовых дрожжей. Комбикорма увеличивают надои и жирность молока у коров, положительно влияют на прирост живой массы и улучшают другие показатели животноводства и птицеводства. Пригодна зостера и как пищевая добавка к диетическим продуктам. Морские травы могут служить сырьевым источником для получения йода и йодистых препаратов, используемых для профилактики и лечения атеросклероза и заболеваний щитовидной железы [47].

Таблица 1.

Наименование	Содержание, % к массе сухого вещества травы					
	Филлоспадикс			Зостера		
	min	max	средн	Окен- ская	Мор- ская	Карли- ковая
Общее содержание органических веществ	78,6	85,6	82,8	81,3	80,8	77,4
В т.ч.: а) клетчатки	17,4	23,6	20,6	14,2	17,8	12,3
б) углеводов после гидролиза (в пересчете на глюкозу)	16,8	24,3	19,6	32,6	12,5	18,4

в) пентозанов	6,7	12,4	8,2	6,7	4,7	6,4
г) зостерина	5,4	9,3	6,8	20,1	18,9	17,6
д) белковых веществ (Nх6.25)	8,7	11,4	10,1	6,8	10,4	8,7
е) растворимых в эфире веществ	0,7	2,1	1,3	1,6	2,4	0,64
Общее содержание мине- ральных веществ в том числе;	12,6	21,8	17,2	18,7	19,2	20,6
а) растворимых в воде со- лей	10,4	17,2	14,8	14,4	12,1	8,7
б) нерастворимых в воде солей	1,4	4,2	2,4	4,3	7,1	11,9
в) йода	0,001	0,012	0,008	0,002	0,004	0,003

Таблица 2.

Химические соединения, обнаруженные в морских травах

№ п/п	Группа соединений	Индивидуальное вещество	Литературные источники
1	Алициклические соединения	Ауксин	(134)
2	Алкалоиды	Филлосподин	[128]
3	Азотсодержащие соединения	Пипекопиновая к-та	[89]
4	Витамины	Аскорбиновая к-та	[22]
5	Дубильные вещества	Танины	[116]
6	Жирные кислоты	Линолевая к-та Эйкозалантаеновая к-та Докозагексаеновая к-та	[60, 79]
7	Моно- и олигосахариды	Глюкоза Фруктоза Сахароза	[32, 107]
8	Пектин, уроновые кислоты	Зостерин	[14,26,32,37, 111,112]
9	Полисахариды	Крахмал Целлюлоза	[27,32,73,74, 107,140]

10	Фенолкарбоновые кислоты	Ванилиновая к-та, Галловая к-та, Гидроксibenзоиная к-та, Коричная к-та, Кофейная к-та, Кумаровая к-та, Протокатеховая к-та, Феруловая к-та	[75,117,118]
11	Флавоноиды	Апигенин, Гиспидулин, Лютеолин, Диосметин, Хризозеин	[57,77,90,128]

2.4. Хронология изучения пектина морских трав семейства *Zosteraceae*

К 1940 г. о химической переработке zostеры практически ничего не было известно, кроме отрывочных указаний о возможности использования клетчатки морских трав для производства бумаги, нитроцеллюлозы и ацетилцеллюлозы.

В 1963 г. интерес к химическому составу *Zostera marina* проявили канадские исследователи Вильямс и Джонс [140]. При изучении углеводных компонентов морских трав (*Posidonia australis* и *Zostera marina* L.) ими были обнаружены D-апиоза, D-ксилоза, 2-0-метил-0-ксилоза и не идентифицированная уроновая кислота. Наличие D-апиозы в составе углеводов *Zostera marina* в том же 1963 г. подтвердил и шведский ученый Бэкон [73], а в 1971 г. он и Чешир опубликовали более подробную статью по минорным углеводным компонентам различных трав (рис. 1) [74].

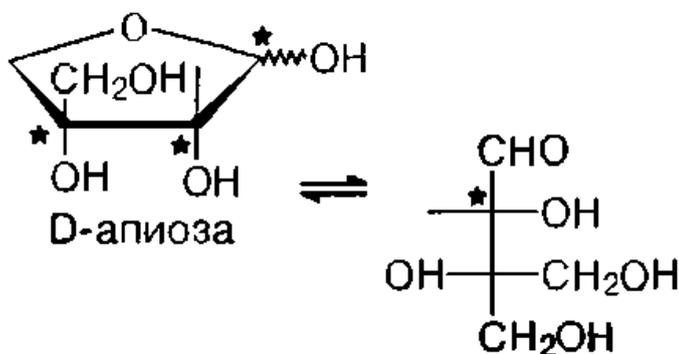


Рис. 1. D-апиоза как компонент углеводсодержащего полимера *Zostera marina* [140]

С 1967 г. исследованиями zostерина занялась большая группа ученых лаборатории химии углеводов Института биологически активных веществ АН СССР (ИнБАВ, впоследствии Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН). В 1968 г. Р.Г. Оводова, В.Е. Васильковский и Ю.С. Оводов опубликовали работу, которая была посвящена выделению пектиновых веществ из морских трав семейства *Zosteraceae* (собранных на сублиторали Японского моря) и изучению их углеводного состава [112].

Любое знание о веществе всегда начинается с изучения его структуры. Не минула чаша сия и zostерин. В результате многолетних исследований коллектива лаборатории химии углеводов под руководством профессора Ю.С. Оводова была полностью расшифрована сложная структура молекулы zostерина [111].

При изучении структуры zostерина был использован весь современный арсенал методов исследования, начиная от традиционных в химии углеводов всех видов хроматографии, хими-

ческой деградаци, гидролиза и энзиматического расщепления сложных молекул на фрагменты, установления состава и структуры этих фрагментов и заканчивая применением различных спектральных методов идентификации веществ. Зостерин представляет собой сложный углеводный полимер пектиновой природы, состоящий в основной цепи из блоков (1→4) полигалактуроновой кислоты, соединенных между собой (1→2) связями рамнозы.

Примерно на четверть молекула зостерина представляет собой апиогалактуронан, содержащий D-апиозу, присоединенную (1→2) и (1→3) связями к галактуронану. Другие боковые цепи зостерина содержат D-ксилозу, D-галактозу, L-арабинозу и 2-0-метил-О-ксилозу [5, 34, 36, 63, 64, 110, 121, 122].

Завершая обзор существующих технологий получения зостерина, приведем характеристику его физико-химических свойств как промышленного образца (табл. 3). Главной характеристикой зостерина, как это следует из данных, приведенных в таблице, является содержание уроновых кислот (не менее 60%).

Несомненный интерес представляют исследования, посвященные сравнительному изучению пектинов, выделенных из различных растительных источников. Исследование пектиновых веществ методом ИК-спектроскопии [31] выявило некоторые спектральные отличия зостерина от других промышленных пектинов (рис. 2). Изучение зостерина методом С-ЯМР, проведенное к.х.н. В.В. Исаковым в ТИБОХ ДВО РАН, также показало определенные отличия зостерина от ряда пектиновых веществ, в том числе полученных из отходов промышленной переработки различных лекарственных растений Дальнего Востока.

Таблица 3.

Характеристика физико-химических свойств образцов зостерина

Действующие ТУ 15-01946-90	Внешний вид	Запах 2%-ного водного раствора	Массовая доля воды, %	Массовая доля пектина в пересчете на ПГК*, %	Кинематическая вязкость, сст	Зола общая	рН 1%-ного водного раствора
Требования ТУ	Однородный порошок. От желтоватого до светло-коричневого	Свойственный	Не более 12,0	Не менее 60,0	Не менее 2,0	Не нормируется ТУ	Не нормируется ТУ
Коммерческий препарат ПВП “Био препарат”	Светло-коричневый мелкозернистый порошок	Свойственный, без постороннего	От 8,0 до 9,65	От 62,0 до 67,5	От 8,0 до 9,5	От 1,0 до 2,5	От 3,0 до 4,0
Коммерческий препарат ТИБОХ (О-В Попов)	Желто-серый	Свойственный, без постороннего	От 3,0 до 9,0	От 60,0 до 64,0	От 2,5 до 4,0	От 1,0 до 4,0	От 3,5 до 4,0

*Полигалактуроносовая кислота.

Следует отметить также, что прямых исследований, посвященных изучению молекулярной массы зостерина в зависимости от методов его выделения, не проводилось.

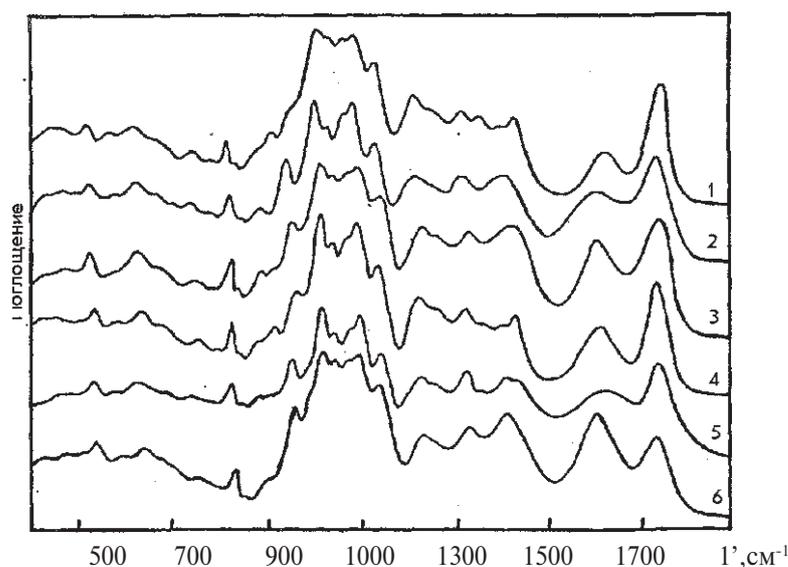


Рис. 2. ИК-спектры пектинов: 1 - яблочный, 2 - подсолнечный, 3 - свекольный, 4 - цитрусовый, 5 - арбузный, 6 - зостерин

В рамках изучения физико-химических свойств зостерина к.х.н. Р.Г. Оводова с соавторами [112] определили среднестатистический размер его молекулярной массы, который соответствовал 40-45 кДа. В дальнейшем [46] исследование образцов зостерина методом гель-фильтрации в щелочных условиях (без предварительной температурной и щелочной обработки) показало более широкий интервал молекулярной массы зостерина: от 10 до 80 кДа. Использование щелочных условий в процессе хроматографии было необходимо для полного разворачивания структуры полимерной молекулы зостерина за счет ликвидации внутри- и межмолекулярных водородных связей. В ранних работах, проведенных в лаборатории химии углеводов (ТИБОХ ДВО РАН), при изучении структуры зостерина была получена деградированная форма зостерина с молекулярной массой 17 кДа, названная авторами зостерин III [35]. Процесс получения зостерина III осуществлялся в мягких условиях полного распада D-апиозы и 2-0-метил-0-ксилозы (по Смитсу). Данные по углеводному составу зостерина III соответствовали следующим показателям: 60% D-галактурановой кислоты, а также D-галактоза, D-ксилоза и L-рамноза в приблизительном молярном отношении 2:3:1. Если предположить, что в условиях мягкой деградации зостерина расщепляется только D-апиоза и 2-метил-ксилоза, содержание которых в зостерине не превышает 20%, то средняя молекулярная масса кратко повторяющегося звена нативного зостерина должна соответствовать 20 кДа.

3. ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗОСТЕРИНА В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В настоящем исследовании оценку биологических свойств зостерина осуществляли при его пероральном введении теплокровным животным (крысам) в течение шестимесячного срока наблюдения. Срок эксперимента был выбран в соответствии с требованиями к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ. Работа включала в себя:

1. Изучение воздействия зостерина на интегральные показатели жизнедеятельности организма.
2. Оценку влияния зостерина на функции жизненно важных органов и их систем:
 - а) сердечно-сосудистой,
 - б) центральной нервной,
 - в) печени,
 - г) мочевыделительной.
3. Изучение морфологических изменений в органах при введении зостерина.
4. Фармакокинетические параметры распределения зостерина.

3.1. Влияние на динамику массы тела

Исследование проводили на 72 крысах, содержащихся на стандартном рационе в условиях вивария. Лабораторные животные были разделены на четыре группы по 18 особей в каждой. Двум опытным группам вводили перорально зостерин в дозах 100 и 250 мг/кг. Двум контрольным группам – дистиллированную воду. Введение зостерина и воды производили на протяжении шести месяце.

Проведенные эксперименты позволяют заключить, что введение зостерина способствует более быстрому приросту массы тела (табл. 4).

Таблица 4.

**Динамика массы тела контрольных животных (контроль)
и животных, получавших зостерин (опыт)**

Дата	M±m,г	
	Контроль	Опыт
Зостерин, 100 мг/кг		
Исходные данные	125,2±4,5	124,46±5,6
20.01.89 г. (2-й месяц)	162±5,7	170,7±4,7
21.02,89г. (3-й месяц)	196,8±6,1	192,5±5,6
15.03:89 г. (4-й месяц)	186,5±5,6	202,5±5,6*
04.04.89 г. (5-й месяц)	182,7±5,1	200,2±5,1*
04.05.89 г, (6-й месяц)	182,3±4.2	214,0±6,1**
23.05.89 г. (1-й месяц по окончании эксперимента – реабилитационный период)	196,0±7,0	214,5±5,1

Зостерин, 250 мг/кг		
Исходные данные	125,2±4,5	126,3±5,1
16.01.89 г. (2-й месяц)	155,2±5,3	181,9±7,2*
07.02.89 г. (3-й месяц)	180,4±7,1	204,6±8,1*
15.03.89 г. (4-й месяц)	186,5±5,6	213,2±6,8**
04.05.89 г. (5-й месяц)	182,3±4,2	206,8±8,2*
23.05.89 г. (6-й месяц)	196,0±7,0	201,1±13,5*
27.06.89 г. (реабилитационный период)	247,0±14,3	249,3±7,7
*-p < 0,05, **-p < 0,01, ***-p < 0,001		

3.2 Влияние на функциональное состояние центральной нервной системы

Оценку влияния зостерина на состояние ЦНС осуществляли путем регистрации у животных суммационно-пороговых показателей - СПП (по реакции на электрический ток в виде произвольных мышечных сокращений), отражающих способность ЦНС к суммации подпороговых импульсов.

Через месяц после введения зостерина СПП снизился, в зависимости от доз, до 7,1 и 7,25 соответственно. Эти показатели поддерживались в течение всего срока хронического воздействия зостерином. В период реабилитации показатели СПП не восстанавливались до исходных значений (табл. 5).

Таблица 5.

Влияние зостерина на суммационно-пороговый показатель (мВ)

Сроки исследования	Группы животных		
	Контроль	Зостерин	
		100 мг/кг	250 мг/кг
Январь			
(исходные данные)	9,37±0,13	10,37±10,52	11,7±0,65
20.02.89 г.	9,37±0,13	7,25±0,39**	7,1±0,39**
29.03.89 г.	9,37±0,13	7,0±0,26**	7,2±0,13**
17.05.89г.	9,4±0,13	7,75±0,65*	7,4±0,39*
17.06.89г. (реабилитационный период)	9,7±0,65	7,12±0,26**	8,75±0,13*

*-p<0,01, **-p<0,001

Таким образом, в течение всех регистрируемых периодов наблюдения отмечается одностороннее влияние различных доз зостерина на функциональное состояние ЦНС.

3.3. Влияние на биоэлектрическую активность сердца лабораторных животных

Сердечную деятельность регистрировали одноканальным электрокардиографом типа «Малыш». ЭКГ снимали у животных контрольной группы и опытной группы после введения зостерина.

Таблица 6.

Влияние зостерина на биоэлектрическую активность сердца

	R-R	P-Q	Q-R	Шир. R	AR, мВ
Контроль					
1-й мес	0,147±0,0015	0,0485±0,003	0,0528±0,0015	0,0285±0,0015	0,587±0,003
2-й мес	0,144±0,0015	0,0442±0,0015	0,0528±0,0015	0,03±0,0015	0,514±0,0045
3-й мес	0,148±0,003	0,0471±0,003	0,0485±0,0015	0,0314±0,0015	0,507±0,008
5-й мес	0,145±0,0015	0,05±0,003	0,0485±0,003	0,0314±0,0015	0,511±0,0045
Реабилитационный период	0,143±0,0015	0,04±0,003	0,0485±0,003	0,0314±0,0015	0,511±0,0045
Зостерин 250 мг/кг					
1-й мес	0,148±0,003	0,047±0,003	0,0528±0,0015	0,03±0,0	0,507±0,006
2-й мес	0,147±0,0043	0,014±0,0009**	0,012±0,008**	0,013±0,0006**	0,41±0,03**
3-й мес	0,14±0,0001*	0,0168±0,0012**	0,035±0,0015**	0,0154±0,00075**	0,48±0,009**
5-й мес	0,144±0,003	0,0157±0,0006**	0,0322±0,0012**	0,018±0,0006**	0,571±0,003*
Реабилитационный период	0,162±0,006**	0,015±0,0001**	0,0494±0,0016**	0,014±0,0012*	0,63±0,005**

*-p=0,05 **-p<0,05

в дозе 250 мг/кг (доза, наиболее значимо влияющая на биоэлектрическую активность сердца животных).

Определяли следующие показатели ЭКГ: интервалы R-R, P-Q, ширину зубца «R» и его амплитуду «AR» (табл. 6).

Под влиянием зостерина в дозе 250 мг/кг интервал P-R в течение всего эксперимента не отличался от контрольных цифр и исходных данных, что свидетельствует об отсутствии влияния препарата на частоту сердечных сокращений.

Показатели интервала P-Q (исходные данные 0,047 ±0,003) на втором месяце введения зостерина уменьшились до 0,014±0,0009, сохраняясь на низких цифрах в течение всего срока эксперимента. В период реабилитации показатель интервала P-Q не восстановился (0,015±0,0001).

Ширина зубца R на второй месяц наблюдения уменьшилась более чем в два раза и составила 0,013-0,0006. В последующий период хронического эксперимента и после реабилитации этот показатель не восстанавливался и составлял 0,014±0,0012.

Вольтаж амплитуды зубца R уменьшился через месяц с 0,507±0,006 до 0,41 ± 0,03 с последующим восстановлением на третий месяц, а в период реабилитации увеличился до 0,63±0,005.

Таким образом, при введении зостерина в дозе 250 мг/кг отмечается облегчающее влияние на внутрижелудочковую проводимость, укорочение времени проведения импульса через атрио-вентрикулярный узел без существенного влияния на частоту сердечных сокращений.

Отмеченные закономерности в действии зостерина можно расценивать как положительное кардиотропное действие.

3.4. Влияние на мочевыделительную функцию почек

Эксперименты выполнены в соответствии с методикой, принятой требованиями ФК МЗ СССР (1985 г.) за основу по доклинической оценке характера действия веществ на систему мочевого выделения.

В процессе эксперимента после водной нагрузки (5% от массы тела) определяли: суточное количество мочи, количество выделенной мочи за первые 4 ч.

При введении зостерина в дозе 100 мг/кг отмечено увеличение выделения мочи по сравнению с контрольными цифрами во все сроки наблюдения.

Влияние зостерина в дозе 250 мг/кг на диурез не столь значимое, как в дозе 100 мг/кг, а главное, не однонаправленное: увеличение диуреза к первому часу через два месяца и снижение на пятом месяце, хотя общая тенденция (усиление диуреза) сохранялась.

3.5. Влияние на некоторые физико-химические показатели мочи

При введении зостерина в дозе 100 мг/кг (табл. 8) происходит увеличение рН до $6,7 \pm 0,15$ по сравнению с контролем $6,14 \pm 0,15$ (на пятом месяце наблюдения). Эти изменения проходят через месяц после отмены вещества. Значение рН в опытной группе находится в пределах допустимых колебаний и свидетельствует об отсутствии токсического влияния зостерина. В дозе 250 мг/кг зостерин не оказывал влияния на физико-химические показатели мочи.

Таблица 8.

Влияние зостерина (100 мг/кг) на некоторые физико-химические показатели мочи

Дата исследования	Удельный вес, г/см	рН
Исходные данные	1006	$6,281 \pm 0,28$
	1006	$6,171 \pm 0,17$
9.02.89 г.	1006	$6,7 \pm 0,35$
	1006	$6,0 \pm 0,36$
30.03.89 г.	1006	$7,6 \pm 0,6$
	1006	$7,86 \pm 0,45$
23.05.89 г.	1006	$6,14 \pm 0,15$
	1008	$6,71 \pm 0,15$
27.06.89 г.	1008	$6,86 \pm 0,45$
	1006	$6,1 \pm 0,45$

Примечание. Верхняя строка - контроль, нижняя - опыт. $p < 0,05$

3.6. Влияние на экскрецию K^* и Na^* , белка и сахара с мочой

Как следует из данных, обобщенных в табл. 9, длительное введение зостерина животным не оказывает влияния на экскрецию ионов калия и натрия. В то же время зостерин способствует снижению содержания белка в моче, что в свою очередь, учитывая динамику возрастных изменений у животных, можно рассматривать как благоприятный признак.

Таблица 9.

Влияние зостерина на некоторые биохимические показатели мочи

Дата исследования	Белок, г/л	Сахар, моль/л	К, мг/сут	Na ⁺ , мг/сут
Зостерин 100 мг/кг				
Исходные данные	0,094±0,02 0,092±0,02	Нет	60,9±1,1 60,6±0,3	27,8±0,25 31,8±0,4
09.02.89 г.	0,116±0,35 0,08±0,03*	-“-	66,3±1,5 64,2±1,0	36,5±0,9 37,8±0,7
30.03.89 г.	0,170±0,02 0,09±0,04*	-“-	71,4±3,4 69,3±1,9	38,9±1,1 37,2±1,4
23.05.89 г.	0,179±0,02 0,113±0,02*	-“-	74,3±3,1 69,7±4,2	36,6±1,4 38,1±0,7
27.06.89 г.	0,166±0,14 0,107±0,05*	-“-	66,3±1,7 69,4±2,3	38,5±1,3 37,9±0,8
Зостерин 250 мг/кг				
Исходные данные	0,094±0,02 0,165±0,09	Нет	60,9±1,1 60,6±1,8	27,8±0,25 27,8±0,38
09.02.89 г.	0,116±0,02 0,116±0,03	-“-	66,3±1,5 78,9±1,3	36,5±0,9 36,4±0,43
30.03.89 г.	0,170±0,02 0,080±0,04	-“-	66,4±1,3 70,9±2,4	36,4±0,7 38,1±0,4
23.05.89 г.	0,79±0,02 0,066±0,02*	-“-	70,8±2,2 69,3±1,7	29,2±1,1 31,6±0,5
22.06.89 г.	0,096±0,014 0,073±0,05*	-“-	68,8±3,4 71,2±2,9	27,6±0,3 29,9±0,5

Примечание. Верхняя строка - контроль, нижняя - опыт. * p < 0,05

3.7. Влияние на уровень аминотрансфераз и щелочной фосфатазы

Из приведенных в табл. 10 данных следует, что зостерин не влияет на уровень ферментов аланинаминотрансферазы (АлАт), аспартатаминотрансферазы (АсАт) и щелочной фосфатазы (ЩФ) во все сроки наблюдения. Поскольку в основе многих патологических реакций лежат нарушения нормального функционирования ферментативных процессов, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии у животных каких-либо негативных изменений на вводимый зостерин.

Таблица 10.

Влияние зостерина на уровень ферментов в сыворотке крови

Дата исследования	Группа	АлАт, ммоль-л/ч	АсАт, ммоль-л/ч	ЩД, усл.ед
21.02.89г.	Контроль	2,14±0,1	1,74±0,1	113,3±419,1
	100 мг/кг	1,89±0,1	1,5±0,2	94,92±0,4
	250 мг/кг	2,18±0,1	1,77±0,1	100,6±21,0
6.04.89 г.	Контроль	1,74±0,1	1,72±0,1	78,4±6,1
	100 мг/кг	1,7±0,1	1,73±0,1	80,6±7,3
	250 мг/кг	1,8±0,1	1,86±0,1	78,8±8,6
23.05.89 г.	Контроль	1,86±0,1	1,73±0,1	112,3±10,2
	100 мг/кг	1,74±0,1	1,70±0,1	110,6±8,4
	250 мг/кг	1,82±0,1	1,75±0,1	126,6±12,7
27.06.89 г.	Контроль	1,07±0,1	0,96±0,1	109,8±24,1
	100 мг/кг	1,11±0,1	1,06±0,1	131,2±17,7
	250 мг/кг	1,12±0,2	0,98±0,1	116,3±19,5

3.8. Влияние на уровень глюкозы в сыворотке крови

Приведенные в табл. 11 данные указывают на отсутствие в ходе хронического эксперимента влияния зостерина на уровень глюкозы в сыворотке крови у лабораторных животных.

Таблица 11.

Влияние зостерина на уровень ферментов в сыворотке крови

Дата	Уровень глюкозы, ммоль/л		
	Контрольная группа животных	Зостерин, мг/кг	
		100	250
13.12.88г	4,5± 0,2	4,8± 0,2	5,2± 0,3**
21.02.89 г	5,4± 0,1	4,8± 0,2*	5,2± 0,1
6.04.89 г.	5,6± 0,2	5,1± 0,1	5,7± 0,4
23.05.89 г.	5,6± 0,1	5,4± 0,1	5,5± 0,2
27.06.89 г.	5,1± 0,1	5,2± 0,1	5,7± 0,3

*-p<0.05

**-p<0.05

3.9 Влияние на уровень белков плазмы крови и мочевины

Результаты проведенных исследований показали, что зостерин, введенный в дозе 100 мг/кг, вызывает снижение уровня мочевины в крови только в первые два месяца введения. Во все последующие сроки введения ни в одной из доз зостерина не изменял уровней белка и его фракций, а также мочевины (табл. 12).

Таблица 12.

Влияние зостерина на уровень белков плазмы крови и мочевины

Дата	Группа	Общий белок, г/л	Фракции				Мочевина, ммоль/л
13.12.88 г.	Контроль	71±2,3	13,1±1,1	9,8±0,5	16,5±0,9	18,9±1,2	6,4±0,7
	100 мг/кг	73±2,4	11,1±0,8	9,4±0,5	16,4±0,8	18,6±1,2	6,6±0,5
	250 мг/кг	72,3±1,6	10,6±2,3	10±0,5	16,9±0,8	15,8±1,2	5,1±0,2
21.02.89 г.	Контроль	68,6±1,3	12±0,5	12±0,5	19,3±1,2	17,6±0,8	5,2±0,2
	100 мг/кг	68,5±1,1	17,4±1,5	10,9±0,7	16,4±1,6	13,9±1,7	4,5±0,2
	250 мг/кг	66,5±1,9	12,5±0,5	11,8±0,8	18,9±1,1	17,5±1,3	5,2±0,2
06.04.89 г.	Контроль	72,2±2,1	19,4±1,2	9,9±0,7	17,6±1,1	18,1±1,2	6,5±0,7
	100 мг/кг	73,6±1,8	14,1±1,3	10,2±0,5	16,8±1,8	19,0±1,8	6,1±0,6
	250 мг/кг	72,4±4,0	13,6±0,9	9,8±0,6	16,9±1,2	18,7±1,8	6,2±0,4
23.05.89 г.	Контроль	71,7±2,2	14,1±1,4	10,0±0,8	16,9±0,9	16,2±0,9	6,4±0,6
	100 мг/кг	72,1±2,2	13,9±1,2	9,8±1,0	16,6±1,2	16,6±1,3	6,1±0,7
	250 мг/кг	71,6±2,1	14,2±1,3	9,9±0,7	17,3±1,6	16,4±1,1	6,3±0,6
27.06.89 г.	Контроль	70,6±1,9	14,2±1,1	9,8±0,7	16,8±1,3	16,7±1,3	5,3±0,4
	100 мг/кг	70,8±2,3	14,1±1,2	10,2±0,6	17,2±1,6	17,1±1,8	5,7±0,6
	250 мг/кг	71,1±2,2	14,2±1,1	10,8±0,8	16,7±1,7	17,2±2,1	5,4±0,5

3.10. Влияние на гематологические показатели

Представленные в табл. 13, 14 данные позволяют заключить, что зостерин в исследуемых дозах не оказывает значимого влияния на все гематологические показатели, являющиеся важным критерием нормы физиологического статуса организма.

Таблица 13.

Влияние зостерина на форменные элементы крови

Дата	Группа	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Количество, %					Тромбоциты, 10 ⁹ /л
			Э	Н	С	Л	М	
19.12.88г.	Контроль	10,7±1,6	0,2±0,01	-	36,6±1,8	58,4±10,1	3,6±0,1	398,9±26,3
	100 мг/кг	8,5±1,1	0,3±0,02	-	36,9±2,2	61,3±12,6	3,9±0,1	386,9±66,8
	250 мг/кг	7,6±1,1	0,3±0,04	-	41,5±3,5	58,7±9,2	4,0±0,1	415,8±71,3
02.02.89 г	Контроль	9,98±1,6	0,3±0,01	0,2±0,06	47,6±2,8	51,74±8,3	4,0±0,2	276,6122,9
	100 мг/кг	9,85±1,6	-	0,3±0,01	49,9±1,7	56,3±6,6	3,8±0,1	351,9±46,8
	250 мг/кг	9,3±1,3	0,2±0,01	0,2±0,03	48,3±2,9	53,2±4,8	9,9±0,2	342,7±37,7

24.05.89 г.	Контроль	6,31±1,3	0,2±0,04	-	52,3±3,3	41,2±3,1	4,7±0,1	399,6±38,2
	100 мг/кг	7,06±1,5	0,1±0,03	-	47,8±3,0	37,4±1,2	4,2±0,3	456,6±83,4
	250 мг/кг	6,83±1,3	0,2±0,04	.	50,8±3,7	38,3±2,2	4,3±0,4	353,3±41,2

Таблица 14.

Влияние зостерина на гематологические показатели

Дата	Группа	Содержание	
		эритроцитов, 10 ¹² /л	гемоглобина, г/л
13.12.88г.	Контроль	4,56±0,12	155,5±2,4
	100 мг/кг	4,74±0,12	150,3±1,8
	250 мг/кг	4,88±0,45	151,5±3,6
21.02.89г.	Контроль	3,84±0,23	121,5±5,7
	100 мг/кг	3,01±0,17	141,5±3,3
	250 мг/кг	3,25±0,41	120,5±12,7
06.04.89 г.	Контроль	4,87±0,28	165,6±16,9
	100 мг/кг	4,96±0,48	172,8±24,1
	250 мг/кг	4,88±0,56	168,7±11,3
24.05.89 г.	Контроль	4,56±0,25	152,2±11,7
	100 мг/кг	4,63±0,28	146,6±10,3
	250 мг/кг	4,44±0,16	149,2±12,5
28.06.89 г.	Контроль	4,96±0,02	158,7±14,6
	100 мг/кг	4,71±0,02	146,3±13,4
	250 мг/кг	4,80±0,60	150,6±12,9

3.11. Изучение эмбриотоксичности

Зостерин вводили крысам перорально в дозах 100 и 250 мг/кг массы тела (на разных сроках беременности) по схемам, рекомендованным методическими указаниями по изучению эмбриотоксичности фармакологических веществ. Кроме того, использовали дополнительную схему введения зостерина в течение всей беременности у животных для усиления условий опыта. По стандартным тестам эмбриотоксичности ни один из сроков введения зостерина не обнаружил закономерных различий, которые можно было бы обоснованно связать с его действием. Обоснованных действием зостерина различий показателей эмбриотоксичности не выявлено также и при ежедневном введении в течение периода всей беременности. Отдельные статистически достоверные различия показателей контроля и опыта не имели логической причинно-следственной связи с зостерином и отнесены к естественным процессам регуляции рождаемости. Выявленные патологические аномалии в контрольных и опытных группах характеризовались заметной дисперсией, не имели закономерной динамики и связи с дозами и схемами введения зостерина.

По сумме полученных результатов зостерин следует квалифицировать как препарат, не оказывающий эмбриотоксического действия.

3.12. Изучение фармакокинетики

Фармакокинетические свойства зостерина исследовали на мышах-гибридах BDF. Вещество вводили перорально в виде водного раствора в дозе 100 мг/кг. Использовали ^3H -зостерин, меченный бортритидом натрия по восстановленному концу, с удельной радиоактивностью 7,5 мкКи/г. Через определенные промежутки времени после введения меченого вещества устанавливали распределение радиоактивности в организме животных. Для определения радиоактивности в образцах последние предварительно обрабатывали 70%-ной хлорной кислотой и 30%-ной перекисью водорода (при 60-80° С в течение 1 ч). В сцинтилляционные флаконы, содержащие по 0,5 мл солиобилизованных образцов, добавляли 10 мл диоксанового сцинтиллятора и проводили измерение радиоактивности на жидкостном сцинтилляционном счетчике «Mark-III» («Nuclear Chicago», США). Гашение радиоактивности образцов учитывали методом «внутреннего стандарта». В качестве стандарта использовали заведомо известное количество ^3H -зостерина. Полученные результаты выражали в процентах от введенной дозы и в имп./мин-г или имп./мин-мл.

Перед проведением экспериментов по изучению фармако-кинетических свойств зостерина представлялось необходимым предварительно оценить степень гетерогенности молекулярной массы методом гель-проникающей распределительной хроматографии. На рис. 8 приведена кривая элюции исследуемого пектина в 0,05 М растворе щелочи. Характер поведения кривой говорит о значительной гетерогенности молекулярно-массового распределения компонентов, составляющих зостерин. При этом часть препарата (приблизительно 15-20%) имеет молекулярную массу в пределах 10 кДа. Как следует из ранее опубликованных данных, средняя молекулярная масса зостерина варьирует в пределах 70-80 кДа. Такие расчеты исследуемого нами зостерина дают сходную величину и представляют собой грубое отражение общей картины распределения компонентов препарата по молекулярной массе, располагающихся в широком пределе от менее 10 до более 100 кДа. Полученные данные позволяют легче интерпретировать в дальнейшем фармакокинетические и биологические свойства исследуемого препарата.

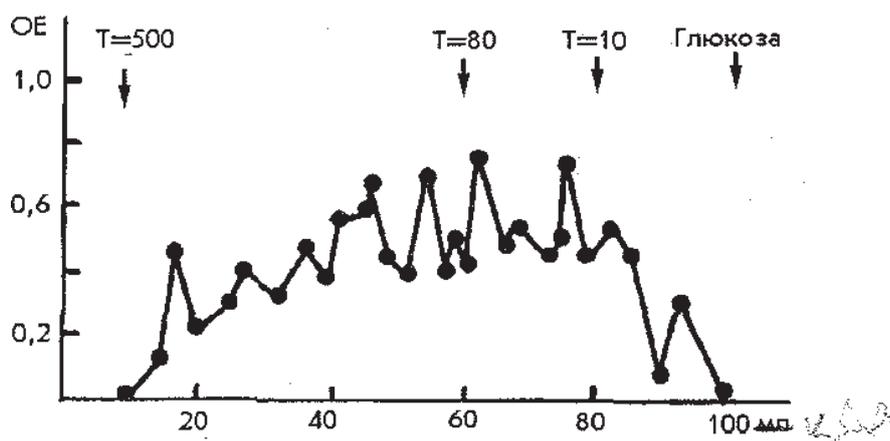


Рис. 8. Молекулярно-массовое распределение исследуемого пектина

Как известно, эффективность биологического действия вещества в значительной мере обусловлена его биодоступностью. Проведенный нами анализ поступления зостерина и его метаболитов в кровяное русло и ткани органов показал постепенный характер всасывания в желудочно-кишечном тракте незначительной части метки (до 20%) с последующим постепенным ее выведением. Динамика распределения радиоактивности по органам и тканям представлена на рис. 9. Следует отметить относительно равномерное распределение метки между кровью, печенью, почками, легкими и селезенкой. Максимальное содержание метки через 1

ч зарегистрировано в крови, легких и селезенке, а через 2 ч в печени и в почках. Включение метки в печень и почки сменяется довольно интенсивным снижением радиоактивности, что, несомненно, связано с экскреторной функцией этих органов. Относительно низкие удельные активности отмечены в сердце и скелетной мышце. Обращает на себя внимание низкое содержание радиоактивности в головном мозге, что предполагает слабое проникновение 'Н-зостерина и его метаболитов через гемато-энцефалический барьер.

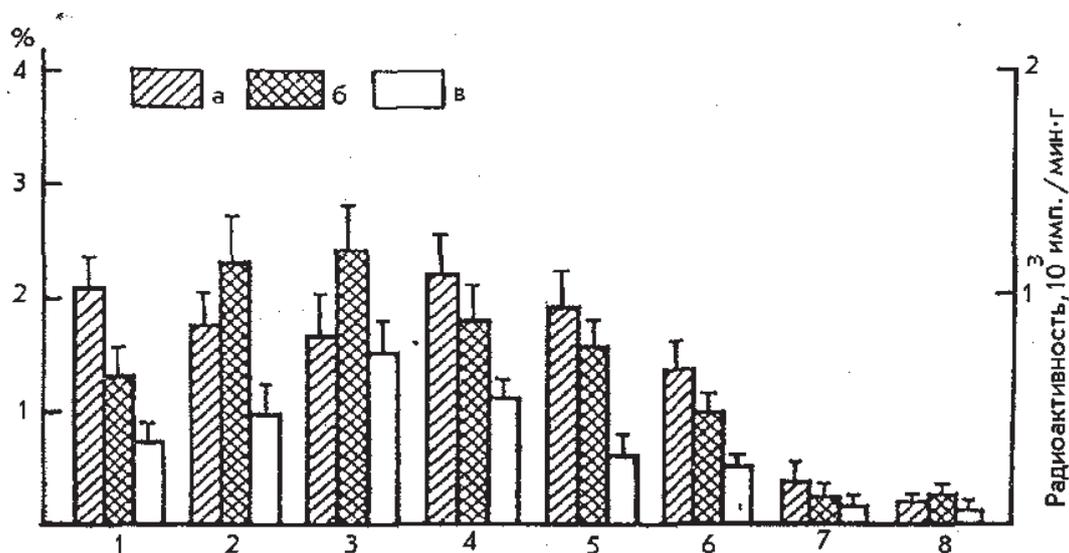


Рис. 9 Динамика распределения радиоактивности по органам и тканям при однократном введении Н-зостерина в желудок: 1- кровь, 2- печень, 3- почки, 4- легкие, 5- селезенка, 6- сердце, 7- скелетная мышца, 8- головной мозг. Усл. обозначения: а- 1 ч; б- 2 ч; в — 4 ч.

На рис. 10 приведены данные, иллюстрирующие динамику выведения радиоактивности с мочой и фекалиями. Можно видеть, что максимальный уровень радиоактивности в моче наблюдается через 2 ч после введения меченого препарата в желудок, а после 3 ч имеет место относительно быстрое его снижение. За 24 ч суммарный уровень выведения радиоактивных метаболитов с мочой составил 12-15% от введенной первоначально. Параллельно с изучением выведения 'Н-зостерина с мочой определяли содержание меченых соединений в фекалиях. Как видно из того же рисунка, выведение радиоактивности с фекалиями достигает максимума примерно через 6 ч после введения препарата. Общее количество выведенного 'Н-зостерина или его метаболитов за 48 ч составляет 73-78%, т.е. процесс выведения изучаемого препарата осуществляется преимущественно вместе с фекалиями. Часть меченых соединений (около 10%), по-видимому, теряется в виде продуктов ферментативной деградации в толстой кишке, а именно: летучих жирных кислот, газов и энергии, поглощаемой микрофлорой толстой кишки, как было показано ранее для других пектинов. Через 48 ч практически вся введенная с препаратом метка выводится из организма, аккумуляции радиоактивности в исследуемых органах и тканях не наблюдается.

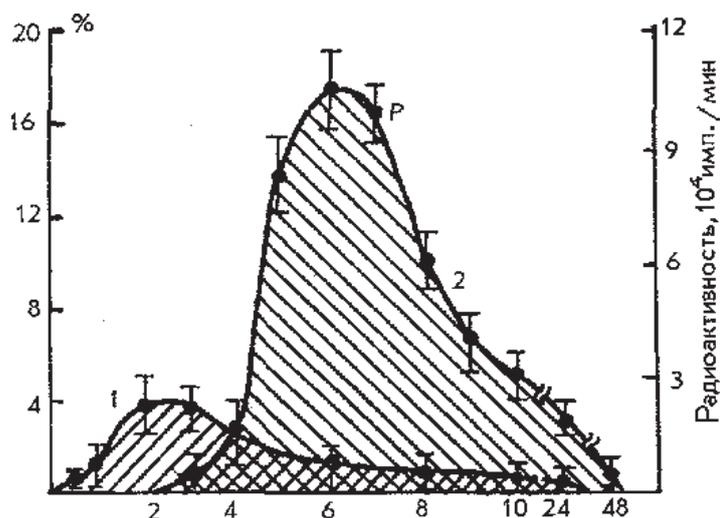


Рис. 10. Динамика изменения радиоактивности в моче и фекалиях при однократном введении ^3H зостерина в желудок: 1 - моча, 2 - фекалии

Принято считать, что пектины резистентны к гидролизу ферментами пищеварительного тракта человека, но подвержены разрушению микрофлорой толстой кишки. Согласно современным представлениям, в тонкой кишке возможно всасывание не только мономеров, но и высокомолекулярных комплексов, в частности поли- и олигосахаридов.

Полученные нами результаты указывают на возможность всасывания по крайней мере низкомолекулярных фрагментов (в пределах 10 кДа) зостерина или его метаболитов в тонкой кишке. Кроме того, выявленные закономерности фармакокинетики изучаемого пектина из морской травы позволяют более объективно осмысливать результаты исследования его биологической и фармакологической активности.

4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗОСТЕРИНА

В настоящее время уже нельзя ограничиваться одной констатацией чисто клинических эффектов различных полисахаридов при тех или иных заболеваниях. Необходим широкий набор биологических моделей, опираясь на которые можно исследовать механизмы терапевтического действия, а также наметить пути и способы реализации новых клинических приложений. Вместе с тем более глубокий анализ затруднен: во-первых, вследствие неясности патогенеза ряда заболеваний, во-вторых, многофункциональностью полисахаридов как действующего начала (адсорбционные свойства и, следовательно, способность влиять на водный и ионный обмен; механическое воздействие на активные рецепторные участки слизистой оболочки желудка и кишечника; взаимодействие с микрофлорой пищеварительного тракта; ряд других неспецифических механизмов). Разнообразие биологических эффектов, возможно, объясняется тем, что полисахариды или их метаболиты оказывают влияние на общие метаболические процессы в организме.

4.1 Иммуномодулирующая активность

4.1.1. Иммуномодуляция при парентеральном способе введения

При оценке действия зостерина на иммунологическую реактивность организма животных применялись следующие методики.

В экспериментах использовали мышей гибридов F₁ (СВА х С 57 ВL/6). Зостерин растворяли в дистиллированной воде и вводили внутривенно в дозах 25 и 50 мг/кг.

Гуморальный иммунный ответ оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке на 4-е сутки после иммунизации эритроцитами барана в количестве 2-10°. Зостерин вводили за сутки до иммунизации.

В качестве показателя клеточного иммунного ответа использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ). РГЗТ индуцировали у мышей введением сенсибилизирующей дозы ЭБ (5-Ю8 в 0,5 мл 0,85%-ного раствора NaCl внутривенно). На 4-й день в подушечку задней лапки вводили разрешающую дозу ЭБ (1-Ю8 в 20 мкл 0,85%-ного раствора NaCl), в контрлатеральную лапку вводили равный объем (20 мкл) 0,85%-ного раствора NaCl.

Зостерин животные получали за сутки до сенсибилизирующей и разрешающей дозы ЭБ. Определяли процент прироста массы лапки, характеризующий интенсивность РГЗТ, ее снижение или усиление.

Для определения митогенной активности зостерин вводили в дозе 50 мг/кг. Через 12 ч после инъекции оценивали степень трансформации лимфоцитов селезенки по изменению скорости включения меченного тритием тимидина в ДНК клеток.

При оценке влияния зостерина на индукцию и формирование специфических Т-супрессоров клетки селезенки мышей гибридов F₁ (СВА х С 57 ВL/6) (5-107) [через 14 дней после гипериммунизации ЭБ (3.109)] переносили внутривенно сингенным реципиентам одновременно с иммунизирующей дозой ЭБ (2-Ю8). Зостерин вводили однократно подкожно в дозе 50 мг/кг через 1 и 7 сут после иммунизации ЭБ доноров и однократно при переносе клеток реципиентам. Функциональную активность клеток-супрессоров определяли на 4-е сут после переноса спленоцитов.

Функциональную активность клеток перитонеальной полости мышей изучали в системе *in vivo*. Мышам за сутки до заражения штаммом *Salmonella enteritidis* 45 (10° микробных клеток) вводили зостерин (50 мг/кг в объеме 0,5 мл). Через 1, 3, 5, 7, 9, 18, 20 ч готовили мазки экссудата брюшной полости, окрашивали р 11-эозином и смотрели под микроскопом. Определяли клеточный состав экссудата брюшной полости, количество внеклеточно ^положенных

микроорганизмов, фагоцитарный показатель (ФП) | процент фагоцитирующих клеток, фагоцитарное число (ФЧ) -эднее количество микроорганизмов, поглощенных одним фаготом.

Зостерин оказывает стимулирующее действие на иммунный ответ. Однократное парентеральное введение препарата за гки до иммунизации мышей оптимальной дозой ЭБ сопровождается накоплением АОК в селезенке, абсолютное число которых)905±8124) в 2,6 раза выше, чем у контрольных животных i336+4533).

Существенная роль в регуляции иммунного ответа принадлежит клеткам-супрессорам. В связи с этим была изучена антигенспецифическая супрессорная активность спленоцитов мышшей, обработанных зостерином.

Известно, что супрессивный эффект, наблюдаемый в системе адаптивного переноса, обусловлен накоплением в селезенке доноров антигенспецифических Т-супрессоров. Данные о влиянии зостерина на индукцию и формирование специфических Т-прессоров представлены на рис. 11, из которого видно, что обработка мышшей препаратом оказывает существенное влияние на особенность донорских спленоцитов изменять величину иммунно-ответа у реципиентов. Так, уровень иммунного ответа, оцениваемый по количеству АОК в селезенке реципиентов при переносе спленоцитов гипериммунизированных доноров, составлял Э3% от контроля (мышши, иммунизированные 2-Ю8 ЭБ). Перенос спленоцитов мышшей, обработанных зостерином через сутки после периммунизации, обеспечивал максимальное снижение супрессии (в 6,5 раз), количество АОК в этом случае составляло 65,4% контроля. При введении зостерина реципиентам вместе с иммунными клетками селезенки гипериммунных доноров количество ЭК достигало 47,7%.

Таким образом, можно предположить, что одним из механизмов стимуляции гуморального иммунитета зостерином является-1 способность оказывать угнетающее действие на процесс индукции и формирования специфических Т-супрессоров, а также снижать функциональную активность зрелых супрессорных клеток.

Характер влияния зостерина на формирование гиперчувствительности замедленного типа оказался различен в зависимости от сроков введения по отношению к сенсibiliзирующей и разрешающей инъекциям антигена. Как видно из табл. 15, введение препарата за сутки до сенсibiliзации ЭБ сопровождается выраженным усилением кожных проявлений реакции; в то же время введение зостерина перед разрешающей инъекцией антигена не вызывает статистически значимых изменений показателей, что свидетельствует об отсутствии влияния препарата на функциональную активность зрелых Т-эффекторов при РГЗТ.

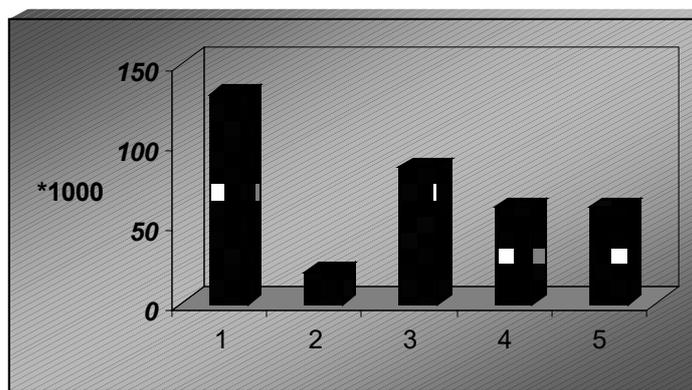


Рис. 11 Влияние зостерина на активность антигенспецифических Т-супрессоров мышшей fl-(СВА x С 57 ВL/6).

По оси абсцисс: 1 - контрольные животные, иммунизированные ЭБ в дозе 2-108; 2 - реципиенты, которым одновременно с иммунизацией введено 5-107 спленоцитов гипериммунных доноров; 3 - доноры, которым через сутки после гипериммунизации вводили зостерин; 4 - доноры, которым через 7 дней после иммунизации вводили зостерин; 5 - реципиенты, которым при переносе клеток вводили зостерин.

По оси ординат - количество АОК в селезенке реципиентов.

Складывается впечатление, что влияние зостерина на иммунную систему связано с его действием на покоящиеся интактные клетки, которые, получив стимулирующий импульс, в дальнейшем могут принимать участие в формировании ГЗТ и развитии гуморального иммунного ответа.

Таблица 15.

Влияние зостерина на интенсивность реакции ГЗТ, индуцированной у мышей F1 (СВА x С 57 BL/6) введением ЭБ

Условия опыта	Доза, мг/кг	Прирост массы лапки, %
0,85%-ный NaCl (контроль)	-	18,8±0,8*
Введение зостерина за сутки до сенсibilизации ЭБ	50	30,3±2,8*
	25	30,6±0,9
Введение зостерина за сутки до разрешающей дозы ЭБ	50	17,5±1,5
	25	18,4±2,7

*-p<0,01

В экспериментах по изучению митогенной активности зостерина установлено, что уже через 12 ч после введения препарата мышам (50 мг/кг) наблюдается бласттрансформация спленоцитов, оцениваемая по изменению скорости включения меченного тритием тимидина в ДНК клеток. Индекс стимуляции при этом достигает величины, равной 1,8.

Изучение фагоцитарной активности клеток перитональной полости дало результаты, представленные на рис. 12 и в табл. 16. У мышей, получивших подкожные инъекции зостерина, уже спустя 3 ч после заражения *S. enteritidis* отмечено значительное усиление миграции нейтрофилов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов в брюшную полость, нарастающее в течение всего срока наблюдения. Высокий по сравнению с контролем уровень фагоцитирующих клеток сопровождается интенсивным фагоцитозом микроорганизмов, обеспечивая быстрое очищение брюшной полости. Через 20 ч после заражения в экссудате мышей наблюдается выраженная макрофагальная реакция. Жизнеспособность клеток сохраняется, в то время как в экссудате мышей контрольной группы содержание разрушенных клеток достигает 48,0±1,4%.

Как показало изучение динамики числа лейкоцитов периферической крови у здоровых мышей, уже через 4 ч после парентерального введения зостерина наблюдается лейкоцитоз, который к 8 ч сменяется лейкопенией (рис. 13). Вторичный подъем количества лейкоцитов отмечен через 24-30 ч после инъекции, нормализация показателей - к исходу 2-х сут. Исследование клеточного состава периферической крови позволило установить, что характер кривых, определяющих содержание нейтрофилов, соответствует кинетике общего количества лейкоцитов в сосудистом русле.

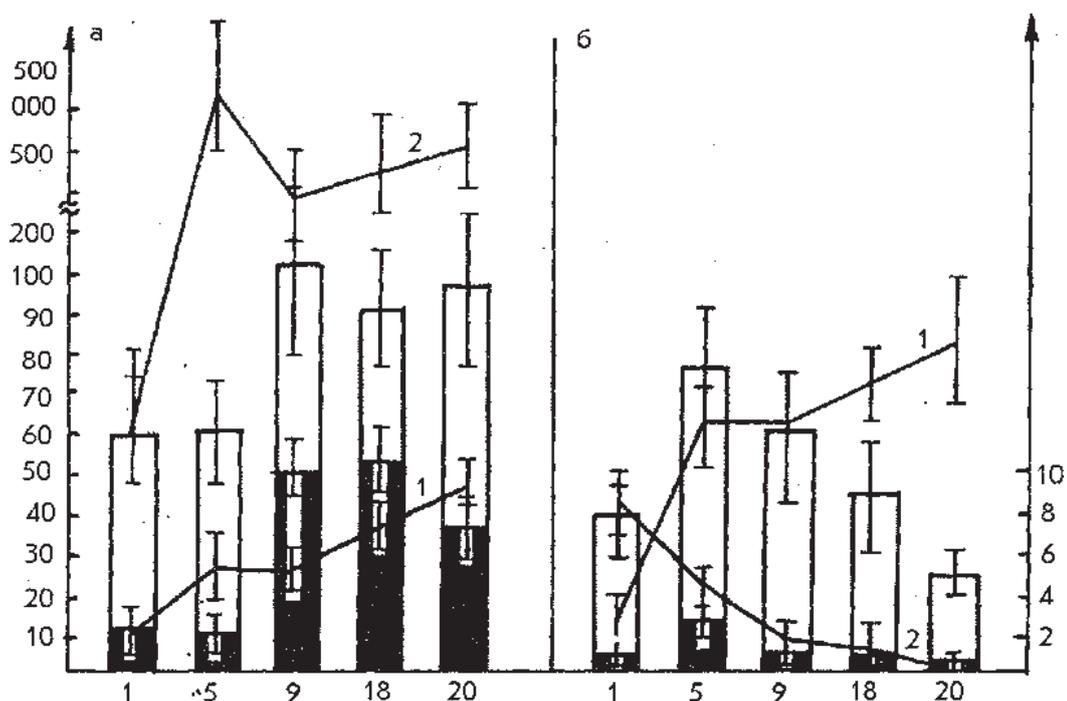


Рис. 12. Влияние зостерина на показатели интенсивности фагоцитоза для полиморфноядерных лейкоцитов крови мышей, зараженных *S. enteritidis*: а - контроль (мыши, зараженные *S. enteritidis*); б - мыши за сутки до заражения *S. enteritidis*, инъецированные зостерином.

По оси абсцисс - время после заражения мышей, ч. По оси ординат: слева - процент фагоцитирующих клеток (светлые столбики), справа - число полиморфноядерных лейкоцитов (темные столбики); 1 - процент полиморфноядерных лейкоцитов среди клеток экссудата; 2 - число внеклеточно расположенных микроорганизмов.

Быстрый выход (в течение 24 ч) в циркуляцию большого числа нейтрофилов может рассматриваться как отражение процессов пролиферации и дифференцировки в костном мозге среди предшественников гранулоцитарного ряда.

Таблица 16.

Влияние зостерина на показатели интенсивности фагоцитоза для полиморфноядерных лейкоцитов крови мышей, зараженных *S. enteritidis*

Условия опыта	Показатели	Время заражения, ч				
		1	5	9	18	20
Контроль (интактные мыши, инъецированные 0,85%-ным NaCl и зараженные <i>S. enteritidis</i>)	ФП	57±5,8	61±6,3	100±9,6	88±9,2	96±7,4
	ФЧ	2,1±0,4	1,9±0,2	9,9±1,5	10,4±1,2	7,2±2,1
	ПМЯЛ среди клеток экссудата, %	9±0,8	24±2,4	14±1,8	38±2,6	46±4,1
	Внеклеточные микроорганизмы	58±6,2	1570±89	594±1,8	560±54	46±4,1

Опыт (мыши, инъецированные зостерином (50 мг/кг) и зараженные <i>S. enteritidis</i>)	ФП	39,3±4,1	75,3±6,3	58±7,1*	44±2,1**	22±1,2**
	ФЧ	1,6±0,4	2,7±0,3	1,7±0,2**	1,07±0,1**	1,04±0,1*
	ПМЯЛ среди клеток экссудата, %	12±2,1	62±5,1*	54±3,7**	72±8,5*	80±6,4**

Примечание. ПМЯЛ - полиморфноядерные лейкоциты. *-p < 0,05, **-p < 0,01

Увеличение фагоцирующих клеток в кровеносном русле мышей, получивших зос. Увеличение фагоцитирующих клеток в кровеносном русле мышей, получивших зостерин, создает возможность для миграции их в большом количестве (по сравнению с контролем) в очаг воспаления. Среди множества факторов, обеспечивающих интенсивную миграцию фагоцитов в область воспаления и по направлению к объекту фагоцитоза, немаловажную роль играют хемотаксические факторы, секретируемые активированными макрофагами и лимфоцитами. Возможно, с действием этих лигандов связано усиление миграции фагоцитов у мышей, получивших зостерин. Разумеется, эти предположения носят гипотетический характер и требуют более детальной экспериментальной проверки.

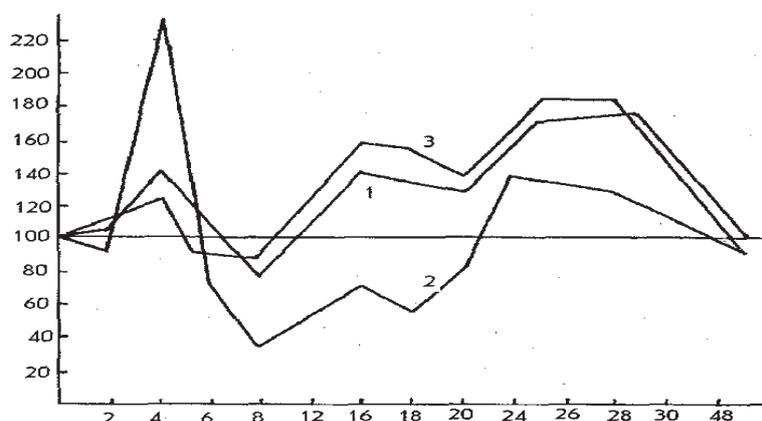


Рис. 13. Клеточный состав периферической крови мышей, получивших зостерин. По оси абсцисс - время, ч, по оси ординат - абсолютное количество лейкоцитов (1), нейтрофилов (2) и лимфоцитов (3) в процентах к контролю, принятому за 100%

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

- зостерин стимулирует иммунные реакции гуморального и клеточного типа:
 - а) увеличивает число АОК в селезенках мышей;
 - б) усиливает интенсивность реакции ГЗТ;
 - в) индуцирует спонтанную пролиферацию спленоцитов мышей;
- зостерин оказывает угнетающее влияние на индукцию и формирование специфических Т-супрессоров, а также снижает функциональную активность зрелых супрессорных клеток;
- парентеральное введение зостерина сопровождается лейкоцитарной реакцией периферической крови, усилением миграции полиморфноядерных лейкоцитов в брюшную полость зараженных *S. enteritidis* мышей, усилением фагоцитоза.

4.1.2. Иммуномодуляция при пероральном способе введения

При оценке иммуномодулирующего влияния зостерина, назначаемого per os, было введено методическое изменение - использование более чувствительного метода для определения числа АОК (метод локальных зон гемолиза в полужидкой среде [24] по Cunningham) как антиген индуцированных, так и спонтанных, т.е. АОК у животных, иммунизированных антигеном. Изменение методического приема вызвано тем обстоятельством, что иммуностропное воздействие зостерина при его пероральном введении оказалось слабее, чем при парентеральном. Поэтому регистрация иммунного ответа требовала и адекватной методики.

Поилки с водным 0,5%-ным раствором зостерина (5 мг/мл) ставили мышам в день иммунизации эритроцитами барана (ЭБ) и оставляли до срока оценки эксперимента (5-й день). Мыши выпивают около 1,2-1,5 мл/день, поэтому ежедневная доза зостерина, получаемая опытными животными, в среднем составляла около 7 мг/день. Контрольным животным давали обычную питьевую воду. Параллельно в эксперименте для суждения о неспецифической активации зостерином В-клеток определяли количество спонтанных АОК у животных, не иммунизированных ЭБ. Мыши получали в поилках 0,5%-ный раствор зостерина в течение 1, 4, 8 и 12 суток с последующим определением у них спонтанных АОК. Результаты эксперимента оценивали по индексу стимуляции (ИС - отношение количества АОК в опытной группе к количеству АОК в контрольной группе).

При оценке РГЗТ поилку с 0,5%-ным раствором зостерина ставили животным, как и при определении АОК, в день начала эксперимента и оставляли ее до срока оценки последнего.

Как видно из табл. 17, по мере возрастания иммунизационных доз антигена (ЭБ) стимулирующее действие зостерина уменьшается до значений уровня контрольных. Следовательно, степень стимуляции иммуногенеза имеет ограниченный характер и может быть выявлена только на начальных этапах динамики иммунизаторного «раздражения». У мышей, получавших в течение различных сроков 0,5%-ный раствор зостерина, также отмечено увеличение в 1,5-2 раза числа спонтанных АОК, что свидетельствует о неспецифической активации популяции В-клеток. Вместе с тем интенсивность РГЗТ (показатель клеточного иммунного ответа) практически не отличалась от контрольных значений. Не обнаружено также влияние зостерина и на активность специфических Т-супрессоров и на функциональную активность клеток перитонеальной полости (фагоцитов) мышей *in vivo*. Поскольку реакция антителообразования, регистрируемая по числу АОК, является интегральным показателем состояния иммунологической реактивности организма, можно заключить, что и при пероральном введении зостерин выступает как потенциальный стимулятор иммуногенеза. Однако в данном случае механизм иммуностимулирующей активности зостерина, в отличие от такового механизма при парентеральном введении, вероятно, имеет иной характер реализации.

Таблица 17.

Влияние зостерина на содержание АОК у мышей, иммунизированных различными дозами ЭБ

Количество ЭБ	Зостерин	Число АОК на 106.кариоцитов селезенки	Индекс усиления стимуляции
1.106	İ	34,26±6,22	İ
	+	78,43±5,35	2,28
1.107	İ	175,51±21,30	İ
	+	340,33±37,81	1,93

1.108	İ	544,65±129,57	İ
	+	790,32±154,86	1,45
5.108	İ	1810,28±430,31	İ
	+	1840,60±456,54	1,016

Примечание. Знак (İ) - контрольные группы животных (без применения зостерина); знак (+) - опытные группы животных.

Известно, что многие антигены и митогены, поступающие per os, могут вызвать так называемый феномен «oral tolerance» (снижение или отсутствие системного иммунного ответа на антиген) или «oral immune enhancement» (усиление иммунного ответа). Иммунопотенцирующие свойства зостерина могут быть отнесены к феномену «oral immune enhancement».

4.1.3. К механизму иммуномодулирующего действия

Для понимания сути происходящих процессов в ходе иммуномодулирующего воздействия зостерина на организм существенно важно учитывать, каковы результаты непосредственного взаимодействия молекул зостерина с компетентными клетками иммунной системы, в частности в изолированной системе в условиях *in vitro*.

. Активность фагоцитов (моноциты, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты), обработанных зостерином *in vitro*, определяли по методу с вычислением завершенности фагоцитоза по фагоцитарному числу (ЗФЧ) и фагоцитарному показателю (ЗФП). Для этого порции цитратной крови интактных морских свинок инкубировали с зостерином (в конечных концентрациях 2,5 и 1,25 мг/мл) и взвесью микробных клеток (штамм *Salmonella enteritidis*) в течение 30 мин и 2 ч. В этом случае не выявлено статистически значимых изменений показателей, характеризующих переваривающую активность фагоцитов, хотя и отмечена тенденция к усилению процесса поглощения микроорганизмов (инкубация крови с микробами: ФЧ (среднее количество микроорганизмов, поглощенных одним фагоцитом) - $7,1 \pm 0,9$, ЗФЧ - $43,0 \pm 3,1\%$; инкубация крови с микробами и зостерином: ФЧ - $8,9 \pm 1,8$, ЗФЧ - $59,0 \pm 5,4\%$).

О функциональной активности макрофагов, обработанных зостерином, судили по определению их цитотоксического потенциала в отношении опухолевых клеток. Источником мононуклеарных фагоцитов служили интактные клетки перитонеальной полости мышей (СВА • С 57 BL)Fi. Полученные перитонеальные клетки отмывали, ресуспендировали в среде N 199 и вносили в чашки Петри. После 2-часовой инкубации при 37°C не прилипшие к поверхности клетки удаляли 3-кратным отмыванием. К прилипшим клеткам (макрофаги) добавляли среду N 199, содержащую 10% фетальной сыворотки. В качестве мишеней служили адаптированные к размножению *in vitro* клетки аденокарциномы Эрлиха, являющиеся одним из объектов для изучения цитотоксического действия макрофагов. Клетки-мишени (1-4-106 в 1 мл) метили ³H-уридином (3 мкКи/мл, удельная активность 24 Ки/мМ), отмывали трижды большими объемами среды N 199 с 10% фетальной сыворотки. Цитотоксический тест ставили в пластиковых микроплетках в объеме 0,2 мл. В каждую ячейку помещали 2-Ю4 меченых клеток-мишеней. Для исключения реутилизации клетками-эффекторами дериватов ³H-уридина, не включившихся в РНК клеток-мишеней, в тест-ячейки добавляли панкреатическую РНКазу в конечной концентрации 10 мкг/мл. Количество клеток-эффекторов на каждую ячейку составляло 5-105. Время инкубации смеси клеток с различными дозами зостерина длилось 18 ч при 37°C. После инкубирования содержимое ячеек отмывали физиологическим раствором, холодной 5%-ной трихлоруксусной кислотой и 80%-ным этанолом на ультрафильтрах. Радиоактивность мишеней оценивали на счетчике «Mark-III» в толуольном сцинтилляторе,

В результате проведенных экспериментов выявлено активирующее действие зостерина на функциональную активность макрофагов. При этом Цитотоксический потенциал макрофагов (рис. 14) практически не зависит от используемого диапазона доз (400, 200, 100, 50 мкг/мл).

Способность зостерина стимулировать пролиферативные потенции лимфоидных клеток исследовали на лимфоцитах селезенки мышей в условиях *in vitro*. Для культивирования спленоцитов использовали среду RPMI-1640 с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки, 100 ед./мл бензилпенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина. Суспензию клеток (5-10° кл./мл) по 0,2 мл помещали в микролунки пластиковой панели (Microtest-II, «Falcon Plastic»). В соответствующие лунки вносили митогенный пектин конконавалин А (Кона «Sigma», США) в дозе 10 мкг/мл и различные дозы зостерина. Инкубирование производили в течение 72 ч при 37°C в газовой среде с 5% CO₂. Об интенсивности клеточной пролиферации судили по включению ³H-тимидина в ДНК клеток. За 4 ч до окончания инкубации в культуры вносили по 1 мкКи ³H-тимидина и по истечении 4 ч клетки переносили на фильтры (Whatmann, 3 мм). Измерение радиоактивности осуществляли на жидкостном сцинтилляционном счетчике «Марк III».

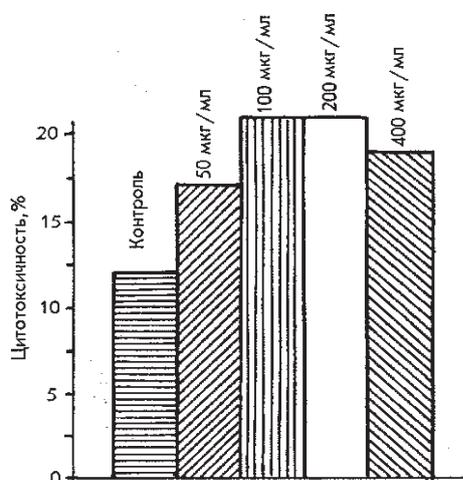


Рис. 14. Цитотоксичность макрофагов в зависимости от доз зостерина

На рис. 15 приведены данные, отражающие особенности зостерин-индуцированной активации мышинных спленоцитов *in vitro*. Зостерин обладает заметной митогенной активностью в пределах концентраций от 50 до 400 мкг/мл инкубационной среды. При концентрации 200 мкг/мл индекс стимуляции достигает наибольшей величины, равной 3,8. Широко используемый неспецифический митоген Кона оказался более эффективным индуктором бластогенеза (ИС = 11,6). Вместе с тем при сочетании действия различных доз зостерина и Кона (10 мкг/мл) имеет место снижение интенсивности включения ³H-тимидина в лимфоциты мышей по сравнению с лимфоцитами, обработанными только Кона. Эффект более выражен при сочетании Кона с оптимальной митогенной дозой зостерина - 200 мкг/мл. Возможно, это вызвано конкурентным взаимоотношением в ходе взаимодействия зостерина и Кона с рецепторами плазматических мембран лимфоцитов, что в свою очередь может препятствовать реализации митогенного действия Кона. С другой стороны, поскольку связывание митогенов, в том числе Кона, с поверхностью лимфоцитов сопровождается усилением включения ионов кальция, которое рассматривают как сигнал запуска ранних биохимических реакций активации лимфоцитов, не исключено, что связывание полианиона-зостерина *in vitro* с Ca²⁺ может вносить определенные коррективы в индукцию пролиферативного ответа лимфоцитов.

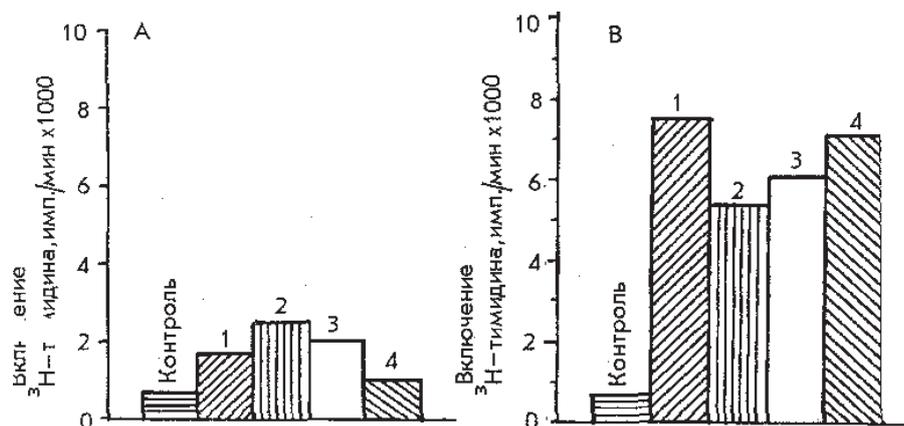


Рис. 15. Активация лимфоцитов селезенки мышей зостерином в отсутствии (А) и в присутствии (В) Кона. Дозы зостерина: 1 - 400 мкг/мл, 2 - 200, 3 - 100, 4 - 50

4.2. Противовирусная активность

В данной серии экспериментов изучали противовирусную активность при непосредственном взаимодействии *in vitro* зостерина и патогенных штаммов вирусов. В целях более интимного понимания механизмов ингибирующего действия зостерина параллельно в эксперименте использовали полигалактуроновую кислоту (ПГУ) - продукт кислотного гидролиза зостерина.

В экспериментах использовали: вирусы полиомиелита - 2-тип, Коксаки А7, Коксаки В2, аденовирус - 7-й тип. Указанные вирусы размножали в перевиваемой культуре клеток Л-41 в среде N 199 с добавлением бычьей сыворотки до 10% конечной концентрации в среде. Инфекционность вирусов определяли путем титрования по цитопатическому действию (ЦПД) в культуре клеток Л-41. Титр вируса выражали в ЦП единицах в 0,2 мл.

Среду роста культуры клеток Л-41, выращенных в пробирках, заменяли на поддерживающую среду N 199 с исследуемыми веществами в заданных концентрациях. После этого в пробирки вносили вирусы по 10 ЦП единиц в 0,2 мл. Задержку ЦПД учитывали после наступления дегенерации клеточного монослоя в контрольных пробирках с поддерживающей средой без исследуемых веществ и при отсутствии дегенерации клеток в пробирках с исследуемыми веществами, но без вируса.

Таблица 18.

Влияние зостерина и его производного - полигалактуроновой кислоты (ПГУ) на цитопатическое действие вирусов в культуре клеток Л-41

Вещество, мкг/мл	Зостерин, мкг/мл			ПГУ, мкг/мл		
	200	100	50	200	100	50
ПОЛ II	ï	ï	+	ï	ï	+
Адено 7	ï	ï	+	ï	ï	+
КА7	ï	ï	+	ï	ï	+
КВ 2	ï	ï	+	ï	ï	+
Контроль клеток	+	+	+	+	+	+

Как видно из данных табл. 18, зостерин и продукт его химической модификации ПГУ в дозе 100 мг/мл и выше защищает клетки от ЦПД вирусов. При обсуждении механизма противовирусного действия зостерина и ПГУ нужно обратиться к их структурным особенностям.

К структурным особенностям зостерина следует отнести наличие олигосахаридных фрагментов нейтральных Сахаров, присоединенных к полигалактурановым цепям и определяющих пространственную организацию этого биополимера. ПГУ получали в процессе кислотного гидролиза зостерина, разрушая боковые цепи нейтральных Сахаров, но сохраняя цепи полигалактурановой кислоты. Низкая степень этерификации и значительное количество свободных карбоксильных групп придают молекулам зостерина и ЛГУ сильный отрицательный заряд. Известно, что многие полианионные высокомолекулярные соединения, как природные, так и синтетические, обладают противовирусной активностью, реализуя свой эффект путем предотвращения адсорбции вируса на клетку. Не исключено, что аналогичный механизм противовирусного эффекта зостерина и ПГУ лежит в адсорбционных свойствах их молекул.

4.3. Антибактериальная активность

Исследовалась кинетика антибактериальной активности зостерина по отношению к некоторым грамотрицательным и грамположительным микроорганизмам, а также оценка влияния препарата на устойчивость животных к экспериментальной инфекции.

Использовали следующие микроорганизмы: *Salmonella typhimurium* (штамм CS-48), *Escherichia coli* (штамм 93), *Yersinia pseudotuberculosis* (штамм 1179), *Staphylococcus aureus* (штамм Гуре), *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 606) из музея НИИ эпидемиологии и микробиологии Сибирского отделения РАМН. Бактерии культивировали на МПА при 37°C (*Y. pseudotuberculosis* при 8°C) в течение 24-48 ч.

Зостерин растворяли в дистиллированной воде (5 г/л), автоклавировали при 121°C в течение 15 мин. Взвесь микроорганизмов в 0,85%--ном растворе хлорида натрия (19 микробных тел в 1 мл) соединили со стерильным раствором зостерина в равных объемах и инкубировали при 37°C в течение 15, 30 мин, 1,2ч. По окончании инкубации взвесь микроорганизмов в растворе пектина энергично встряхивали и разводили так, чтобы в 1 мл содержалось 5000, 50. или 5 микробных тел. По одному миллилитру каждого разведения соединяли с 10 мл расплавленного и охлажденного до 45°C МПА в стерильных чашках Петри. Через 24 часа по количеству выросших колоний определяли число жизнеспособных бактерий.

В контроле вместо зостерина использовали 0,85%-ный раствор хлорида натрия. Терапевтическую эффективность зостерина определяли при лечении экспериментального псевдотуберкулеза у неинбредных мышей, зараженных per os суспензией *Y. pseudotuberculosis* в дозе 500 микробных тел.

Мыши получали 0,5%-ный раствор зостерина одновременно с заражением, а также спустя 1, 2, 3, 4 дня после инфицирования. Контрольные мыши вместо зостерина получали воду.

Наблюдение за животными продолжали в течение 14 дней. На основании полученных данных рассчитывали процент выживших животных.

Все тестируемые бактерии проявляют высокую чувствительность к действию зостерина (рис. 16). В течение первых 15 мин контакта взвеси исследуемых микроорганизмов с зостерином от 40 до 76% исследуемых бактерий теряют жизнеспособность. В этот период бактерицидные свойства препарата в большей степени выражены по отношению к *E. coli* и *S. typhimurium*. Через 2 ч контакта погибают практически все *Y. pseudo-tuberculosis*, *S. aureus*. *E. coli* и *S. typhimurium* (98,4, 98,6, 98,9, 96,3% соответственно). При взаимодействии пектина с *P. aeruginosa* количество выживших бактерий снижается на 74%. Следует отметить, что полученный эффект является результатом действия истинной бактерицидной активности зостерина, так как снижение жизнеспособности бактерий,

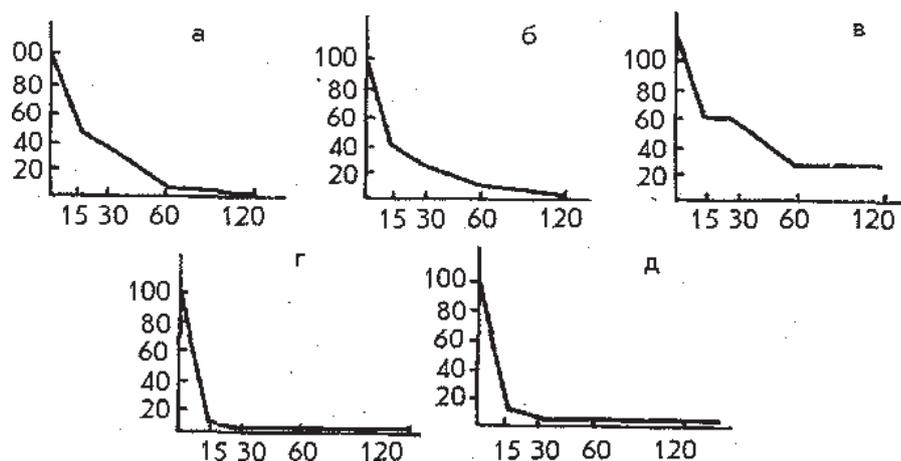


Рис. 16. Антимикробная активность зостерина. По оси абсцисс - время контакта зостерина с микроорганизмами, мин; по оси ординат - количество колоний, % к контролю, а - *U. pseudotuberculosis*, б - *S. aureus*, в - *P. aeruginosa*, г - *E. coil*, д - *S. typhimurium* которое могло бы иметь место благодаря флокуляции, невозможно из-за энергичного встряхивания зостерин-бактериальной смеси перед определением числа выживших микроорганизмов.

После установления антимикробных свойств у зостерина была исследована терапевтическая активность препарата при лечении мышей, пероральное заражение которых *U. pseudotuberculosis* моделировало естественное течение инфекции. Результаты представлены в табл. 19.

Таблица 19.

Влияние зостерина на резистентность мышей к экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции

Срок назначения зостерина	Выживаемость экспериментальных животных	
	Отношение числа выживших животных к общему числу зараженных	Выжившие животные, %
Одновременно с заражением	5/10	50,0±5,2
После заражения:		
через 24 ч	6/10	60,0±5,1
через 48 ч	2/10	20,0±4,2
через 72 ч	2/10	20,0±4,2
через 96 ч	2/10	20,0±4,2
Контроль	2/10	20,0±4,2

При анализе полученных данных обращает на себя внимание тот факт, что интенсивность действия препарата зависит от времени его введения в организм относительно момента заражения. Наиболее выраженную устойчивость к заражению *U. pseudotuberculosis* наблюдали при назначении зостерина одновременно и через 24 ч после инфицирования. В этом случае количество выживших животных увеличивалось на 30-40% по сравнению с контролем. При увеличении интервала между сроками введения препарата и заражения (2, 3, 4\дня) статистически значимых различий числа выживших животных в контрольных и опытных группах не выявлено.

Анализируя возможные причины различного действия зостерина в зависимости от сроков введения, необходимо отметить, что время, в течение которого возбудитель псевдотуберкулеза у перорально зараженных животных находится в желудке, составляет 24-28 ч. При этом уже через 15 мин после заражения значительная часть бактерий обнаруживается в тонкой кишке, где сохраняется до 8 сут. В то же время из содержимого желудка уже через 24 ч йерсинии выделяются с трудом, только после подращивания на средах обогащения. Известно также, что антимикробная активность пектинов обусловлена особенностями их физико-химических свойств, в частности способностью адсорбироваться на поверхности мембран бактерий посредством водородных связей с последующей деструкцией клетки. Поскольку пектины без изменений проходят через желудок и тонкую кишку, подвергаясь расщеплению только в толстой кишке, можно полагать, что антимикробные свойства зостерина могут иметь значение на ранних этапах инфицирования животных, когда контакт препарата с йерсиниями на территории верхних отделов желудочно-кишечного тракта приводит к инактивации по крайней мере части бактерий.

Обсуждая возможные механизмы терапевтического действия зостерина, необходимо принимать во внимание способность патогенных микроорганизмов к адгезии и колонизации кишечника, которая играет ведущую роль в патогенезе кишечных инфекций. При этом помимо адгезинов, взаимодействующих с чувствительной клеткой по типу пектин—рецептор, в адгезии участвуют электростатические силы отталкивания между отрицательно заряженными бактериями и клетками, преодоление которых осуществляется посредством гидрофобного взаимодействия.

Считают, что пектины, обладающие высокими гелеобразующими свойствами, обусловленными гидрофильностью галактуроновых кислот, обволакивают бактерии, нарушая тем самым процесс адгезии.

Зостерин, представляющий собой низкометоксилированный пектин, содержит большое количество карбоксильных групп, определяющих высокую степень полианионности. Не исключено, что способность зостерина покрывать поверхность бактерий создает условия, затрудняющие преодоление отрицательного электрического заряда и гидрофобное взаимодействие между бактериями и эпителиоцитами, что ведет к нарушению процесса колонизации кишечника. Данное предположение косвенно подтверждает отсутствие эффекта при назначении зостерина через 48 ч после заражения, когда уже начавшийся процесс колонизации кишечника приводит к резкому увеличению числа бактерий, размножению их в регионарных лимфатических образованиях и развертыванию картины инфекционного процесса.

Таким образом, способность зостерина защищать животных на ранних этапах псевдотуберкулезной инфекции и отсутствие эффекта в более поздние сроки позволяют предположить, что по крайней мере одним из механизмов защитного действия препарата *in vivo* является антимикробная активность, а также способность нарушать процесс колонизации эпителия кишечника йерсиниями.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

- зостерин *in vitro* в значительной степени подавляет рост грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *S. aureus*, *E. coli*, *Y. pseudotuberculosis*, *S. typhimurium*, *P. aeruginosa*;
- зостерин защищает 30-40% мышей с экспериментальной псевдотуберкулезной инфекцией при пероральном введении в ранние сроки после инфицирования;
- полученные результаты открывают возможность дальнейшего изучения зостерина в качестве препарата для профилактики кишечных инфекций с коротким инкубационным периодом среди лиц, контактировавших с больными.

4.4. Противоопухолевая активность

4.4.1. Ингибирующее действие при перевиваемой карциноме Эрлиха

В представленной главе приводятся данные о противоопухолевых свойствах зостерина при пероральном способе введения.

Опыты проводили на белых беспородных мышах. В качестве экспериментальной модели использовали линейнонеспецифическую карциному Эрлиха (тетраплоидный штамм). Опухолевые клетки прививали подкожно в количестве 5-Ю6 на мышь. Лечение начинали через 48 ч после трансплантации опухолевого инокулята. Оценку противоопухолевой активности зостерина осуществляли на 10-й день после прививки. Иммунореактивность опухолевых животных, прошедших пероральный курс лечения зостерином (доза 150 мг/кг в течение 3 дней), оценивали через сутки по окончании введения препарата. Для этого определяли число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке методом локального иммунного гемолиза в жидкой фазе по Cunningham [24]. Иммунизационная доза эритроцитов барана (ЭБ) составляла 1-Ю8 клеток на мышь. Контролем служили опухолевые животные, которым вводили изотонический раствор хлорида натрия.

Таблица 20.

Противоопухолевая активность зостерина при солидной форме карциномы Эрлиха

Воздействие	Число-мышей'	Доза, мг/кг и интервал, ч x число введений	Масса опухоли, мг	Торможение роста опухоли, %
Зостерин	8	100/24 x 3	800±115	36
Контроль (физиол. раствор)	10	ī	1260±90	ī
Зостерин	9	150/24x3	850±89	43
Контроль (физиол. раствор)	10	ī	1490188	ī
Зостерин	12	150/24x5	520±70	57
Контроль (физиол. раствор)	12	ī	1210+80	ī

Как видно из данных, приведенных в табл. 20, зостерин обнаруживает ингибирующую активность в отношении солидной карциномы Эрлиха. Увеличение терапевтической дозы и числа введений приводит к усилению противоопухолевого эффекта. Поскольку противоопухолевые полисахариды, как правило, опосредуют свое действие через эндогенные реакции организма-опухоленосителя, в частности иммунные, мы провели оценку влияния зостерина на иммунологическую реактивность мышей, пораженных опухолевым процессом. Как следует из табл. 21, зостерин увеличивает содержание антителообразующих клеток в селезенке у животных-опухоленосителей в 2 раза, что свидетельствует о повышении иммунологической реактивности.

Таблица 21.

**Влияние зостерина на число АОК в селезенке мышей,
пораженных карциномой Эрлиха**

Воздействие	Число мышей	Доза, мг/кг и интервал, ч х. число введений ‘	Количество АОК на- 106 кл
Контроль (физиол. раствор)	8	I	440±46
Зостерин	10	150/24 х 3	954±110

В пользу суждения об опосредованном (через эндогенные реакции организма-опухоленосителя) действии свидетельствует и тот факт, что в условиях *in vitro* ни в одной из используемых доз (вплоть до 1000 мкг/мл) зостерин не оказывал прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки Эрлиха.

**4.4.2. Ингибирующее действие при вирусиндуцированной
форме лейкоза Раушера**

В последнее время появились сообщения об ингибирующем действии полисахаридов морских водорослей на рост экспериментальных опухолей, а также на процессы узнавания и связывания гликопротеинов оболочек вирусов с их клеточными рецепторами. На примере одного из полисахаридов морских водорослей - уронофукана - мы установили, что последний (в условиях *in vitro*) ингибирует адсорбцию вируса иммунодефицита человека на Т4*-лимфобластоидных клетках [62]. В задачу настоящего исследования входило изучение влияния зостерина на развитие вирусиндуцированного лейкоза Раушера у мышей.

В эксперименте использовали мышей линии BALB/C в возрасте 12-14 нед. Опытные и контрольные группы формировали методом случайной выборки из одной и той же партии животных и помещали в одинаковые условия содержания. Вирус лейкоза Раушера (ВЛР) в виде вирусосодержащей мышинной плазмы вводили мышам внутрибрюшинно в 10-кратных разведениях по 0,1 мл или в дозе 5 ИД₅₀/мышь за 3 дня до начала введения зостерина или через 3 дня после окончания его введения. Зостерин (0,5%-ный водный раствор) вводили по 0,1 мл внутрибрюшинно или *per os* ежедневно в течение 5 дней. Эффективность воздействия зостерина определяли путем сравнения количества животных, погибших от лейкоза, в опытной и контрольной группах.

ВЛР индуцирует у взрослых мышей чувствительных линий эритро-лимфомиелолойкоз, сопровождающийся спленомегалией. При внутрибрюшинном введении зостерина до введения ВЛР (с профилактической целью) отмечалась значительная задержка гибели мышей от лейкоза по сравнению с контрольной группой. При данной схеме введения зостерин предотвращал гибель животных (табл.22).

Заболевание в опытной группе протекало менее тяжело, чем в контрольной, о чем судили по степени спленомегалии. Масса селезенки у погибших мышей в опытной группе была в пределах 400-500 мг, а в контрольной группе у мышей, погибших в эти же сроки, она достигала 850-1000 мг.

Внутрибрюшинное введение зостерина с лечебной целью (через 3 дня после введения мышам ВЛР) усиливало гибель мышей в первые 45 дней наблюдения. К 60-му дню разница в количестве погибших животных в опытной и контрольной группах исчезала (табл.22).

Применение зостерина per os по схеме после введения ВЛР оказывало терапевтический эффект. Как видно из табл. 22, в этой группе животных отмечалось значительное замедление гибели мышей в период всего срока наблюдения. Степень спленомегалии также была в 2-2,5 раза ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, пероральное применение зостерина оказывало лечебный эффект на развитие хронического лейкоза Раушера у мышей. Предварительное внутрибрюшинное введение зостерина снижало титр ВЛР до 10-2,625 (в контроле 10-4,33). Также отмечали снижение титра ВЛР при пероральном введении препарата до 10-3,166

Таблица 22 Динамика гибели мышей при использовании различных схем введения зостерина (%)

Схема введения препарата	Дни после введения ВЛР							
	30	36	40	45	60	71	87	111
Внутрибрюшинно до введения ВЛР	4	8	8*	8*	12*	16	36	40*
Внутрибрюшинно после введения ВЛР	34,8	56,5	69,6	78,3	78,3	78,3	86,9	86,9
Перорально после введения ВЛР	10,5	21,0	21,0»	31,6	42,1*	47,4	47,4	52,6
Контрольная группа (введение ВЛР)	19	28,5	52,4	66,7	80,95	80,95	85,7	85,7

*p < 0,05.

При обсуждении возможного механизма действия зостерина в первую очередь необходимо учитывать его адсорбционные свойства. По данным фармакокинетики 'Н-зостерина, вводимого животным per os, последний обнаруживается практически во всех тканях и органах организма. Естественно предположить, что молекулы зостерина, распределяясь с током биологических жидкостей по организму, могут адсорбировать вирус лейкоза Раушера или же препятствовать его адсорбции на поверхностных структурах клеток-мишеней. Известно, что факторами, ответственными за восприимчивость к экзогенным вирусам и влияющим на экспрессию онкогенного потенциала вирусного генома, выступают изменения в липидном составе крови и в системе иммунологического надзора. Как было установлено, зостерин, адсорбируя часть холестерина, нормализует липидный метаболизм у экспериментальных животных, а также выступает в качестве эффективного иммуномодулятора, способного стимулировать реакции клеточного и гуморального иммунитета и в то же время оказывать угнетающее влияние на индукцию и формирование специфических Т-супрессоров. Не исключено, что именно полифункциональный характер воздействия зостерина на организм является ведущим фактором, препятствующим становлению вирусиндуцированного процесса.

4.4.3. Модифицирующее влияние на метастатический процесс

Метастазирование злокачественных опухолей является многозвенным процессом, патогенетический механизм которого еще недостаточно изучен. Имеются сообщения о модифицирующем влиянии некоторых полисахаридов на процессы метастазирования как в

эксперименте, так и в клинических наблюдениях. Интерес к полисахаридам обусловлен в первую очередь отсутствием их токсического влияния на организм, хорошей переносимостью, а также нормализующим и стимулирующим действием.

В настоящем исследовании в качестве экспериментальной модели служили мыши линии С 57 ВL/6 с карциномой легкого Льюис, прививаемой внутримышечно в лапку (в количестве 1-Ю6 клеток). В другом варианте использовали белых беспородных мышей. Для этого асцитическая жидкость карциномы Эрлиха (ex tempore), разведенная изотоническим раствором хлорида натрия таким образом, что в 1 мл содержалось 40-50-106 опухолевых клеток, вводилась мышам в боковую вену хвоста по 0,1 мл. Через 24 ч после перевивки опытным группам с карциномой Льюис и карциномой Эрлиха ставили поилки с 0,5%-ным раствором зостерина. Животные получали раствор зостерина в течение 20 сут, после чего проводилась оценка интенсивности метастатического процесса.

В контрольных поилках была обычная питьевая вода. Отмечено, что количество выпиваемого животными раствора зостерина по объему соответствовало количеству потребляемой воды в контрольных группах.

Критерием фармакологической активности исследуемого препарата служили: частота метастазирования в легкие (% животных в группе), среднее количество метастазов на животное, величина метастазов (средний диаметр), а также индекс торможения метастазирования (I тм). Последний показатель отражает угнетение процесса метастазирования.

I тм рассчитывали по формуле:

$$I_{тм} = \frac{M_k - M_o}{M_k} \cdot 100, \text{ где}$$

M_k и M_o - показатели среднего числа метастазов в легких у мышей контрольной и подопытной групп соответственно.

Как видно из приведенной табл. 23, зостерин снижает число метастазов карциномы Льюис и карциномы Эрлиха в легких. Однако при карциноме Эрлиха антиметастатический эффект был несколько выше, что выражалось в снижении частоты метастазирования и уменьшении среднего диаметра самих метастазов. Анализ лейкограмм выявил возрастание числа моноцитов у контрольных групп животных как при карциноме Льюис, так и карциноме Эрлиха. Данный феномен, очевидно, обусловлен степенью выраженности метастатического поражения легких, поскольку моноцитоз нередко сопутствует патологическим изменениям в последних.

Таблица 23.

Влияние зостерина на метастазирование карциномы легкого Льюис и карциномы Эрлиха у мышей

Опухоль	Препарат	Кол-во животных	Частота метастазирования, %	Кол-во метастазов на мыш	Средний диаметр метастазов, мм	I тм
Карцинома Льюис	Контроль	13	92,3	9,8±1,8	0,98±0,14	
	Зостерин	12	83,3	5,1±0,7	0,85±0,11	45
Карцинома Эрлиха	Контроль	13	100,0	8,8±1,2	1,98±0,21	
	Зостерин	12	66,7	4,3±0,9	1,25±0,27	51

Таблица 24.

Влияние зостерина на токсическое действие 5-ФУ

Доза 5-ФУ, мг/кг	Модификатор	Количество павших животных, -% к исх.	Средняя продолжительность жизни; сут
450	İ	100	6,4±0,6
450	Зостерин	80	8,3±0,2
400	İ	90	8,1±0,3
400	Зостерин	60	11,4±0,8

Примечание. Прочерк означает - без модификатора.

Таблица 25.

Влияние совместного применения 5-ФУ и зостерина на рост карциномы Эрлиха

Препарат	Доза мг/кг. x кол-во введений.	Средняя масса опухоли, г	Торможение роста опухоли, % к исх.	Кол-во лейкоцитов 10 ⁶ /л	
				5 дней	7 дней
Контроль	İ	1,82±0,24	İ	16,5±0,8	17,3±1,3
5-ФУ	100x1	0,94±0,16	48	4,6±0,1	5,8±0,6
5-ФУ+ зостерин	100x1	0,87±0,14	52	9,1±0,5	10,7±0,5

В свою очередь у мышей параллельной группы, дополнительно получавших раствор зостерина, не было отмечено признаков диареи. Как следует из результатов, приведенных в табл. 25, противоопухолевая активность 5-ФУ соотносится с таковой при совместном применении 5-ФУ и зостерина. В эксперименте четко прослеживается защитный эффект зостерина в отношении лейкопоза - показателя биологической реактивности у животных, леченных 5-ФУ.

Из вышеприведенных данных очевидно, что исследуемый полисахарид, снижая токсическое действие 5-ФУ на организм опухоленосителя, не препятствует ингибирующему воздействию последнего на развитие опухолевого процесса. Результаты проведенного исследования указывают на перспективность изучения модифицирующих свойств зостерина с целью уменьшения побочного действия противоопухолевых препаратов.

4.5. Радиозащитная и антигеморрагическая активность

При оценке радиозащитных свойств зостерина использовали мышей линии СВА. Животных подвергали одномоментному тотальному рентгеновскому облучению на установке РУМ-17 в летальной дозе 6 Гр. Зостерин применяли в течение 5 дней (начиная за 24 ч до облучения) в виде 0,5%-ного раствора в поилках (ad libitum). В параллельных опытах использовали комбинации зостерина с кверцетином (витамин Р, уменьшающий проницаемость и ломкость капилляров) и водно-спиртовым экстрактом культурального биоженъшеня (штамм Ri). Конечная концентрация в питьевой воде и растворе зостерина официального препарата кверцетина составила 50 мг на 100 мл. Биоженъшень использовали в конечном разведении 1:100.

Установлено, что как отдельное, так и комбинированное применение указанных препаратов повышало выживаемость животных к летальному R-облучению (6 Гр). При летальном облучении наибольшую эффективность (рис.17) показала комбинация зостерина, кверцетина и женьшеня. Судя по тому, что парные сочетания зостерин+кверцетин, зостерин+женьшень также обнаруживают суммационный эффект, можно говорить о способности зостерина оптимизировать действие указанных веществ. В перспективе это свойство зостерина может оказаться полезным в выборе адекватных комбинаций фитосредств для достижения максимального радиозащитного эффекта.

Поскольку одной из ведущих причин летального исхода у облученных животных выступает кишечное кровотечение (геморрагия), можно было предположить, что зостерин в силу особенностей своей структуры и биологической активности (например, противоязвенной) реализует свое радиозащитное действие, препятствуя развитию геморрагического процесса. В целях выяснения этого предположения проведено тестирование зостерина на антигеморрагическую активность.

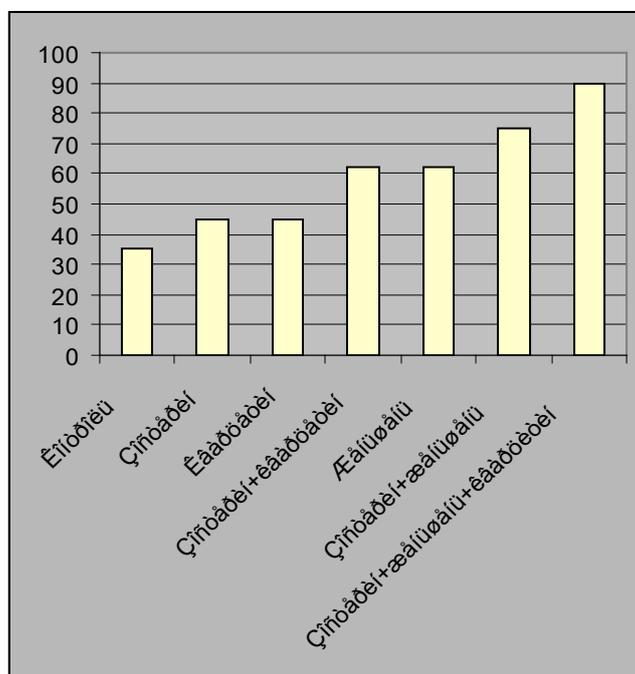


Рис. 17. Радиозащитное действие зостерина и его комбинированных форм при летальном облучении (6 Гр) у мышей. По оси Y-число выживших мышей, %.

Для воспроизведения модели скрытого кишечного кровотечения (в просвет кишки из сосудов ее стенки) использовали мышей линии СВА (самцы). Мышей подвергали гамма-облучению (6,5 Гр) и затем на 4, 8, 11, 13, 15, 17 и 30-е сутки в фекалиях облученных животных регистрировали количественное содержание гемоглобина. Данный показатель характеризует

ет степень геморрагического процесса в пострадиационный период. Количество гемоглобина выражали в мкг на 40 мг сухого порошка фекалий. Гемоглобин определяли сравнением абсорбции (при 460 нм) со стандартной кривой для очищенного гемоглобина (рис.18).

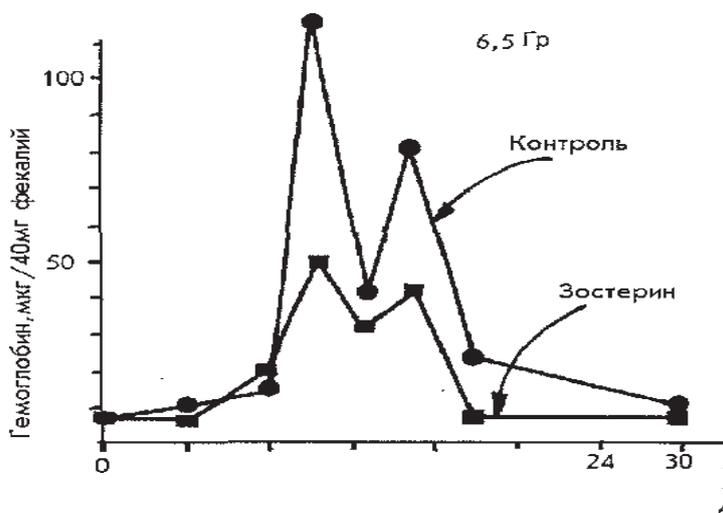


Рис. 18. Защитный антигеморрагический эффект зостерина при облучении у мышей

Судя по динамике геморрагического процесса в пострадиационный период пик кишечного кровотечения в контрольной группе мышей приходится на 11-й и 15-й день. Вместе с тем у животных, получавших в течение всего периода эксперимента 0,5%-ный раствор зостерина *per os* (в поилках *ad libitum*), отмечается достаточно выраженный антигеморрагический защитный эффект. Не исключено, что механизм воспроизведенного эффекта лежит в способности зостерина усиливать восстановительные процессы у облученных мышей.

4.6. Гипохолестеринемическая активность

Определение гипохолестеринемической активности зостерина осуществляли на интактных линейных мышах (СВА). Возраст мышей соответствовал трем месяцам. Животные содержались в условиях вивария на стандартном пищевом рационе. В ходе эксперимента мышей делили на группы по 15 животных в каждой. В опытных группах зостерин применяли в виде водных растворов *ad libitum* в поилках. Количественное содержание стерина и триглицеридов в сыворотке крови у животных определяли через каждые 5 дней от начала срока эксперимента.

В динамике эксперимента в сыворотке крови животных установлено нарастающее снижение уровня холестерина и триглицеридов (табл.26). Гипохолестеринемический эффект зависел от временной экспозиции и дозы воздействующего агента - зостерина. Полученные данные имеют важное значение для понимания механизмов терапевтического действия зостерина.

Таблица 26.

Влияние зостерина на содержание холестерина и триглицеридов в сыворотке крови мышей

Воздействующий агент	Холестерин, ммоль/л			Триглицериды, ммоль/л		
	Время, дни					
	5	10	15	5	10	15
Зостерин, 0,1%-ный р-р	3,51±0,26	3,30±0,27	3,32±0,29	1,25±0,21	1,26±0,18	1,19±0,08

Зостерин, 0,3%-ный р-р	3,30±0,15	3,36±0,20	2,86±0,24	1,20±0,19	1,22±0,14	1,15±0,09
Зостерин, 0,5%-ный р-р	3,14±0,35	2,76±0,23	2,75±0,26	1,26±0,15	1,18±0,16	1,10±0,17
Зостерин, 0,7%-ный р-р	3,15±0,24	2,67±0,18	2,70±0,28	1,28±0,24	1,07±0,11	0,85±0,14
Зостерин, 1%-ный р-р	2,88±0,18	2,78±0,15	2,74±0,19	1,25±0,14	1,09±0,10	0,87±0,06
Контроль (вода)	3,78±0,42	3,66±0,30	3,74±0,20	1,38±0,14	1,39±0,15	1,38±0,11

4.7. Противоязвенная активность

Для решения вопроса о возможности применения зостерина в терапии гастродуоденальной патологии были проведены экспериментальные исследования на 120 белых беспородных крысах массой 150-200 г.

Использовали две модели индуцированного эрозивно-язвенного процесса желудочно-кишечного тракта.

Первая - интрагастральное введение 2,0 мл абсолютного этанола, что приводило к возникновению у экспериментальных животных морфологических изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке. Аналогичные изменения возникают при повышенной секреторной и ферментообразующей функции желудка. Уже через час после введения абсолютного этанола макроскопическое исследование выявило яркую гиперемию, отечность, утолщение складок слизистых оболочек, а через 24 ч - массивные эрозивно-язвенные изменения.

Вторая модель. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта вызывали (к 9-10-му дню эксперимента) путем сочетанного ежедневного интрагастрального введения натошак ацетилсалициловой кислоты (100 мг/кг) и индометацина (2,5 мг/кг) в 2 мл 10%-ного раствора медицинской желчи, приготовленной *ex tempore* на фоне дозированного голодания (сокращение расчетного суточного рациона питания на 30-35%).

У голодных животных наблюдается замедленная скорость отторжения клеток поверхностного эпителия. Это ведет к накоплению популяции «старых» клеток, обладающих меньшей устойчивостью к различным повреждающим воздействиям, в том числе и к ulcerогенным. В результате у голодных животных изъязвления слизистой оболочки желудка возникают быстрее.

На 8-9-й день состояние подопытных животных ухудшалось: они становились вялыми, появлялся жидкий стул, реакция Григгерсена на скрытую кровь была положительной. При вскрытии у животных (эфирный наркоз) наблюдали бледно-розовую слизистую желудка или розовую с единичными мелкими геморрагиями и эрозиями. Опыт моделирует хронический воспалительный процесс [127].

Установлено, что затравка абсолютным этанолом вызывала у животных воспалительные и деструктивные изменения слизистой оболочки желудка преимущественно в теле и антральном отделе желудка, которые без лечения в течение 3 дней сохранялись и были выраженными. При гистологическом исследовании этой группы животных во всех отделах слизистой желудка просматривались различные деструктивные изменения, включая и каппа-каррагинаны ингибируют активность обратной транскриптазы и подавляют HIV инфекцию *in vitro* [106]. Описание биологической активности следует дополнить данными, в которых отмечено стимулирующее влияние поступающих с пищей каррагинанов на химически индуцируемый канцерогенез у крыс [70, 71, 137]. Это тем более важно учитывать, поскольку каррагинаны используются в качестве пищевой добавки и как противоязвенные средства [51, 108].

Из многих видов красных водорослей получают агар, представляющий собой смесь сульфатированных полисахаридов - агарозы и агаропектина. Биополимер агароза состоит из чередующихся остатков D-галактозы и 3,6-ангидро-1-лактозы [40]. Сведения о биологической активности указанного полисахарида немногочисленны. Отметим некоторые из них. Парентеральное введение агара мышам в дозе 200 или 2000 мкг за 24 ч до заражения микробной культурой повышало фагоцитарную активность макрофагов [13]. При изучении стимуляции макрофагов агарозой *in vitro* установлено, что агароза интернализировалась и частично транспортировалась в перинуклеарную зону макрофагов. Возможно, стимуляция макрофагов агарозой могла быть связана с активацией комплемента в фагосомах [97].

Бурые водоросли - это многоклеточные растения; своим названием они обязаны присутствующему в них бурому пигменту фукоксантину. Из наиболее ценных и распространенных полисахаридов бурых водорослей заслуживает внимания альгиновая кислота, содержащаяся во всех крупных бурых водорослях в количестве до 40% от массы сухого вещества [4]. Альгиновые кислоты являются полианионами и представляют собой линейные молекулы [56], построенные из двух мономеров - остатков р-D-маннуроновой и а-L-гулууроновой кислот, связанных 1-4-связями. Важнейшими источниками получения альгинатов (солевые формы альгиновой кислоты) являются *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria cloustoni* <syn. *L. hyperborea*>, *L. digitate*, *L. saccharins*, *L. japonica*, *Noreocystis luetkeana* и *Ascophyllum nodosum*.

Среди публикаций о биологической активности альгинатов преобладают исследования, касающиеся вопросов выведения из организма человека радиоактивных элементов. Обзор литературных данных показал, что основные моменты детоксицирующего

мышечную пластинку; экстрюзия покровного эпителия, некроз поверхностных слоев с формированием лейкоцитарного вала; некроз с сохранением желез данных отделов; воспалительная инфильтрация глубоких слоев собственной пластинки слизистой и подслизистой оболочки, глубокий некроз слизистой с явлениями гнойного воспаления; дистрофия и отек ганглиозных клеток с са-теллитозом и нейтрофилией в интрамуральных ганглиях стенки; кровоизлияния и лейкодиapedез в подслизистом слое.

Менее выраженными были воспалительные и деструктивные изменения, вызванные заправкой ацетилсалициловой кислотой, индометацином и желчью. При гистологическом исследовании в области дна и тела желудка отмечались участки, где клеточные элементы железистого эпителия и соединительной ткани верхней трети слизистой оболочки желудка представляли собой плохо окрашивающуюся бледно-розовую гомогенную массу детрита. Ядра эпителиальных клеток лежали беспорядочно. В капиллярах слизистой оболочки наблюдался стаз крови (капилляры расширены и полнокровны). В подслизистой оболочке были видны участки кровоизлияний и обильной лейкоцитарной инфильтрации.

Лечение животных начинали через час после заправки абсолютным этанолом и на 8-9-й день эксперимента при сочетанной заправке ацетилсалициловой кислотой, индометацином и желчью. Зостерин вводили интрагастрально 3 раза в день.

Наиболее благоприятной группой оказались животные, получавшие зостерин в дозе 75 мг/кг; достоверно уменьшалось число язв, кровоизлияний и эрозий. У животных этой группы реже встречался диффузный дуоденит и диффузный гастрит по сравнению с контрольной группой. Применение зостерина усиливало пролиферативную активность шеечного эпителия, увеличивало митотический индекс до 2,8%; повышало секрецию слизи, богатой кислыми гликозаминогликанами, обеспечивающими защиту клеток, особенно молодых, от протеолитического действия желудочного сока.

Гиперсекреция слизи в покровно-ямочном и шеечном эпителии желез желудка сменялась нормальной секрецией слизистой оболочки муцина. Происходила эпителизация эрозий. Гистологические исследования желудка, проведенные через 1-4 мес после заправки животных этанолом и лечения зостерином, не показали патологических изменений слизистой, а митотический индекс снизился до 1,0.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что зостерин оказывает нормализующее влияние на морфофункциональные особенности желудка и двенадцатиперстной кишки белых крыс с экспериментальным эрозивно-язвенным процессом. Выявлено существенное снижение воспалительных и деструктивных изменений, наиболее отчетливо выраженное при суточной дозе 75 мг/кг животного. В процессе лечения установлено усиление пролиферации эпителиоцитов, но активация этого звена регенерации восстанавливалась через 1-4 мес. Митотический индекс снижался с 2,8 до 1,0. Применение зостерина повышало также секрецию слизи, богатой кислыми гликозаминогликанами, в клетках шеечного эпителия, что защищало клетки от протеолитического действия желудочного сока.

4.8. Геропротекторная активность

Комплексная программа «Продление жизни» определяет тактику и стратегию поиска геропротекторов, направленных на сдерживание процессов старения и активацию процессов витаукта (от лат. *vita* - жизнь, *auctum* - увеличивать).

Современная экспериментальная геронтология располагает немногими воздействиями, пролонгирующими жизнь. Одно из них - энтеросорбция, заключающаяся в приеме вовнутрь сорбентов, ослабляющих в генезе старения нарастающее действие интоксикационных влияний. В эксперименте кроме зостерина были использованы и другие морские полисахариды - альгинат натрия (полисахарид бурых водорослей), каррагинан (сульфатированный полисахарид красных водорослей). Моделью служили взрослые (7 мес) инбредные мыши (самцы) линии СВА. Последняя рекомендуется для этих целей экспертами Комитета при Национальном институте старения США. Препараты полисахаридов давали в виде водных растворов (0,5%) в поилках *ad libitum* в течение 5 сут с последующими перерывами - 10 сут. Это приводило к увеличению средней продолжительности жизни опытных животных на 36,6% в случае назначения зостерина, 18,6% - каррагинана и 29,4% - альгината натрия. Исследуемые полисахариды оказывали нормализующее влияние на липидный метаболизм у старых животных, что, по-видимому, обусловлено адсорбцией и выведением данными биополимерами части холестерина и желчных кислот. Возможно, оптимизация доз полисахаридов и режимов их применения будет способствовать большему пролонгированию жизни животных, однако уже полученные данные свидетельствуют о том, что полисахариды морских трав и водорослей представляют интерес как потенциальные геропротекторные средства.

5. АНТИДОТНЫЕ СВОЙСТВА ЗОСТЕРИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ)

Экологические яды (кадмий, цинк, свинец, ртуть и другие тяжелые металлы, легколетучие формы токсичной пыли, радиоактивные отходы, широкий набор токсичных пестицидов, тетраэтилсвинец - яд, обильно содержащийся в бензинах отечественного производства, а также целый ряд других токсичных отходов) постоянно проникают в организм человека через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и поверхность кожи. В создавшейся обстановке защитные и «очистительные» системы организма предельно напряжены. Прямое следствие напряжения - рост хронических заболеваний, успевших получить название новой эпидемии XX в. Впервые так остро проблема предупреждения поступления и выведения из организма человека экологических ядов встала после аварии на Чернобыльской АЭС. Как оказалось, наиболее перспективными антидотными средствами массовой детоксикации населения пораженных зон выступили энтеросорбенты - препараты, осуществляющие связывание токсичных экзо- и эндогенных веществ в желудочно-кишечном тракте путем адсорбции, абсорбции, ионообмена и комплексообразования.

Принцип действия энтеросорбентов основан на следующем: в течение суток у человека выделяется примерно 8-10 л желудочно-кишечного сока, фильтрующегося из крови и обратно всасывающегося в нижних отделах кишечника в кровь. Контакт энтеросорбентов с желудочно-кишечным соком приводит к его определенной «очистке». Сегодня создаются новые классы гастро-интестинальных адсорбентов общего и селективного действия

Основные требования, предъявляемые к энтеросорбентам, - нетоксичность, атравматичность для слизистой, хорошая эвакуация, высокая сорбционная емкость, благоприятное влияние или отсутствие воздействия на процессы секреции и биоценоза микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Поскольку экологические яды - явление тотального воздействия, то и качество энтеросорбентов должно отвечать требованиям к средствам, которые можно было бы использовать для мероприятий массовой профилактики. Опыт эволюции подсказывает, что такие средства массовой профилактики нужно искать в первую очередь среди пищевых веществ, поскольку вещества, обычно не входящие в цикл естественного метаболизма (например, фармакологические), потребовали бы слишком сложного обоснования. Пектины, относимые к классу растворимых пищевых волокон, в этом смысле представляют особый интерес, тем более что различные их модификации и сочетания могут придавать этим природным биополимерам качественно новые свойства: избирательной (специфической) детоксикации организма. Пектины, содержащиеся во фруктах, овощах и стеблях растений, являются компонентами нашей повседневной пищи. Они благотворно влияют на метаболизм Сахаров, на уровень холестерина, а также действуют как природные профилактические вещества при интоксикации токсичными катионами металлов. Однако в естественных условиях пектины находятся в «связанной» форме (с волокнами целлюлозы и рядом других гетерополисахаридов, которые относятся к соединениям типа гемицеллюлозы), что значительно снижает их положительное воздействие на организм.

Как уже было отмечено, исследуемый пектин - зостерин является уникальным биополимером не только по источнику получения, но и по своим физико-химическим свойствам. Характерная особенность зостерина - низкое содержание метоксильных групп, что, вероятно, непосредственно связано с выполнением этим биополимером функции регуляции солевого обмена в клетках морской травы - зостеры.

Для того чтобы понять, каким образом пектины связывают катионы металлов, необходимо обратиться к их химическому составу. Пектин - это кислый полисахарид, состоящий из единиц D-галактурановой кислоты, производной от простого сахара D-га-лактозы. Кислотообразующими группами пектина являются карбоксильные группы /-COOH/, находя-

щиеся в макромолекуле пектина частично в виде солей и частично в виде метиловых эфиров $/-COCH_3/$. В водных растворах соли карбоксильных групп диссоциируют, образуя соответствующие анионы с отрицательным электрическим зарядом $/-COO^-$, с которыми и связываются положительно заряженные катионы металлов. Молекулы сахара рамнозы, соединенные с молекулой пектина, придают полимерной цепочке зигзагообразный вид (рис.19)

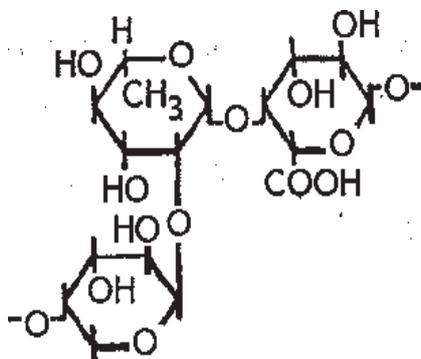


Рис. 19. Молекула пектина

Наличие рамнозы в молекуле пектина обосновывает его другое, более правильное название - рамногалактуронан. Двухвалентные катионы связываются с одной или одновременно с двумя цепями пектиновой макромолекулы (рис.20).

Катионы металлов прочнее всего связываются с полностью деметоксилированным пектином, который имеет наибольшую плотность заряда макромолекулы. В то же время высокометоксилированные пектины, встречающиеся главным образом во фруктах, практически не способны связывать катионы.

Пектины относятся к разряду не перевариваемых пищевых волокон. Поэтому при пероральном приеме они без изменения структуры проходят через желудок и тонкую кишку и уже только в толстой кишке при посредстве пектиназ бактериальной микрофлоры подвергаются биодеструкции. В силу присутствия в цепи молекулы зостерина сахара апиозы пектин-зостерин, в отличие от известных пектинов, относительно устойчив к литическому действию бактериальных пектиназ. Это ограничивает всасывание «нагруженного» токсичными ионами тяжелых металлов зостерина во внутреннюю среду организма. Главной зоной всасывания микроэлементов (включая свинец, стронций, кадмий и т.д.) является двенадцатиперстная кишка. Зоны менее активного всасывания -желудок и тонкая кишка. По сути, эти зоны соответствуют зонам наиболее активного антидотного действия пектинов. В целом энтеросорбция приводит к уменьшению метаболической нагрузки на другие органы детоксикации и экскреции, способствуя тем самым улучшению состояния гуморальной среды, иммунного статуса и других физиологических систем организма.

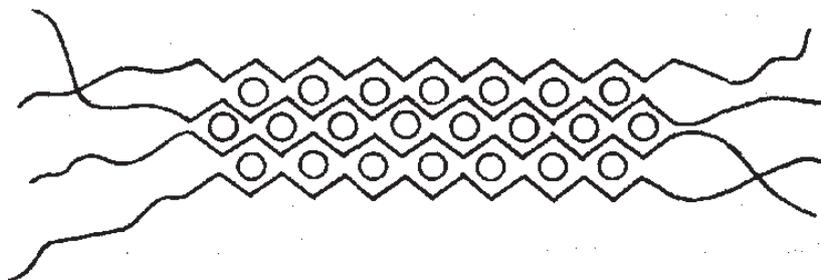


Рис. 20. Общепринятая схематическая модель межмолекулярной связи катионов металлов с пектином. Единицы D-галактурононовой кислоты регулярно упорядочены в цепи в так называемую зигзагообразную структуру. Две цепи макромолекул, ориентированные одна рядом с другой, образуют регулярные пустоты, в которые входят катионы металлов

5.1. Антидотные свойства при свинцовой интоксикации в хроническом эксперименте

Опыты проводились на половозрелых самцах линейных мышей (СВА) массой 24-26 г, разделенных на соответствующие группы. Одной группе мышей (контроль) в течение 40 дней ежедневно перорально вводили раствор уксуснокислого свинца в дозе 50 мг/кг массы животного. Другим группам животных в смеси с раствором уксуснокислого свинца (50 мг/кг) вводили растворы зостерина (300 мг/кг) и цитрусового пектина (300 мг/кг) (положительный контроль). Все животные в течение 40 дней наблюдения находились на стандартном рационе питания в условиях вивария. На протяжении эксперимента у них определяли уровень свинца в крови, кале и моче, а также его содержание в костях и внутренних органах, являющихся местом депонирования свинца. Количественное содержание свинца в биосубстратах определяли атомно-адсорбционным методом на спектрофотометре фирмы «Хитачи» (Япония). В течение эксперимента у животных наблюдали в динамике массу тела, функцию желудочно-кишечного тракта, общее состояние и выживаемость.

В результате исследований установлено, что длительное введение свинца приводит к интенсивному его накоплению в органах и тканях мышей. При этом содержание свинца в организме и экскрементах мышей резко возрастало уже в первые 10 дней с начала опыта. Зостерин и цитрусовый пектин полностью не предотвращают, но существенно и, как отмечено, в разной степени снижают накопление свинца во внутренних органах и костях животных (рис.21).

Основной мишенью накопления свинца в организме являются: костная ткань, почки и печень. В данном случае зостерин по своему антидотному действию существенно превосходит цитрусовый пектин (рис. 21), снижая накопление свинца и в других органах. Полученные данные подтверждают, что основным путем выведения свинца из организма при связывании его с пектиновыми веществами является желудочно-кишечный тракт.

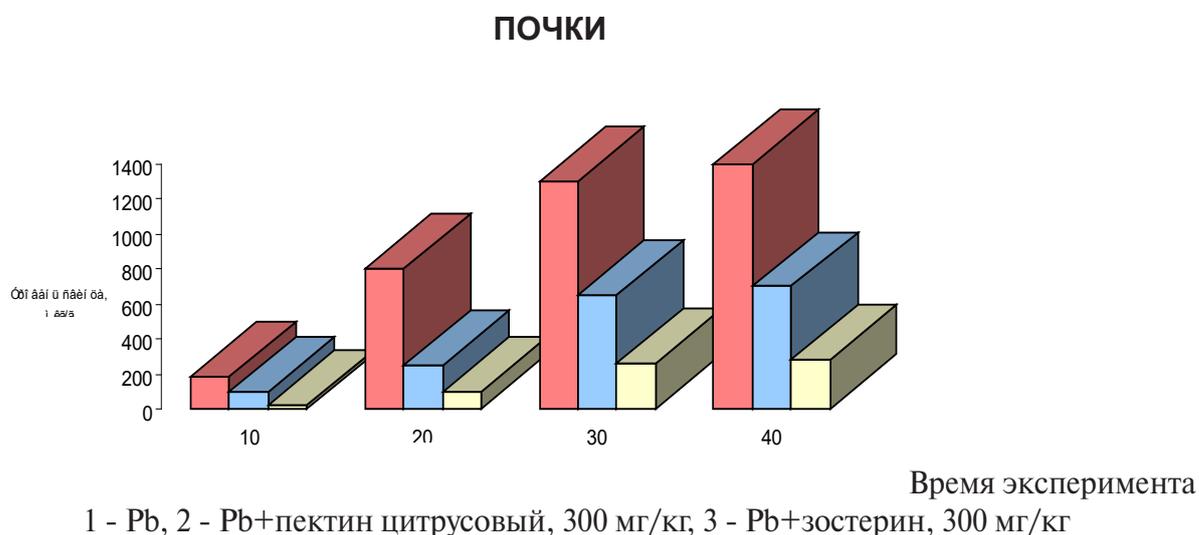
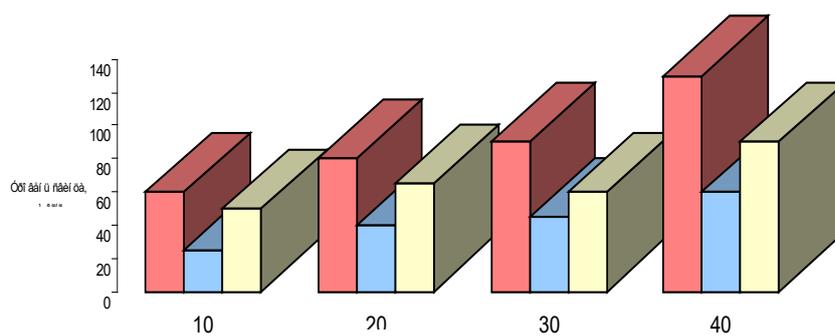


Рис 21. Содержание свинца в биосубстратах при воздействии зостерина в хроническом эксперименте

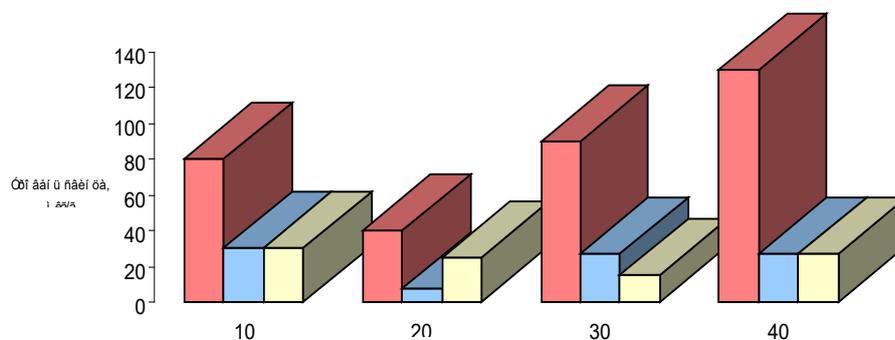
МОЧА



Время эксперимента

1 - Pb, 2 - Pb+пектин цитрусовый, 300 мг/кг, 3 - Pb+зостерин, 300 мг/кг

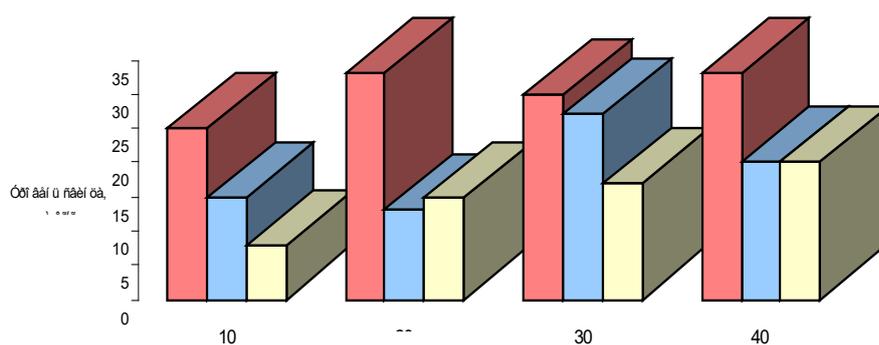
ЛЕГКИЕ



Время эксперимента

1 - Pb, 2 - Pb+пектин цитрусовый, 300 мг/кг, 3 - Pb+зостерин, 300 мг/кг

ПЕЧЕНЬ

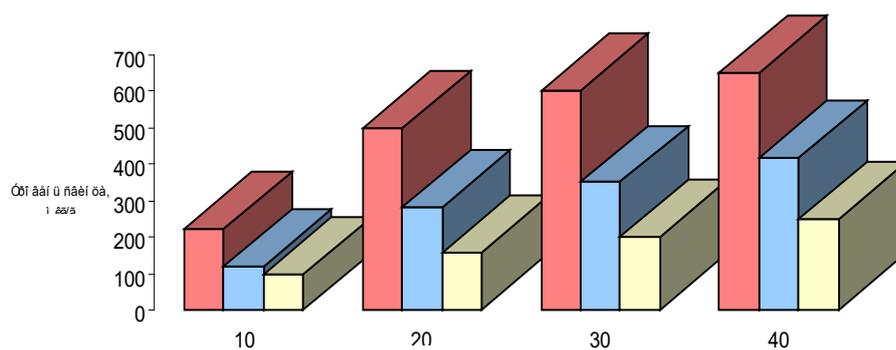


Время эксперимента

1 - Pb, 2 - Pb+пектин цитрусовый, 300 мг/кг, 3 - Pb+зостерин, 300 мг/кг

Рис 21. Содержание свинца в биосубстратах при воздействии зостерина в хроническом эксперименте

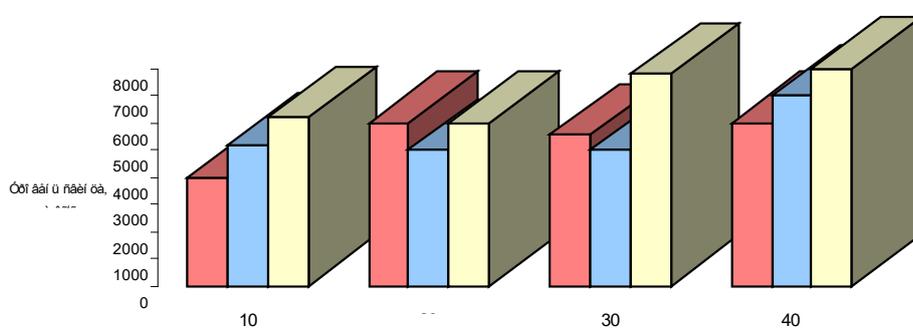
КОСТИ



Время эксперимента

1 - Pb, 2 - Pb+пектин цитрусовый, 300 мг/кг, 3 - Pb+зостерин, 300 мг/кг

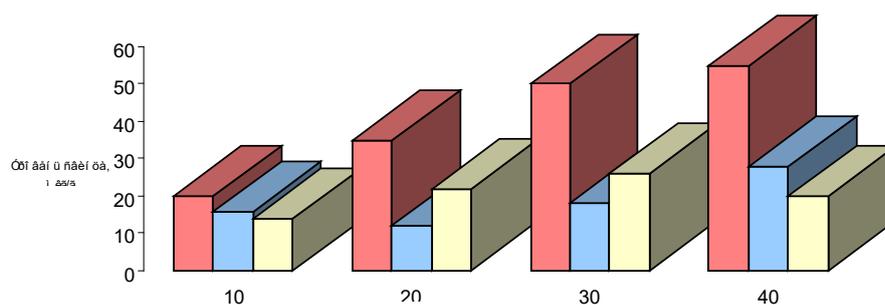
КАЛ



Время эксперимента

1 - Pb, 2 - Pb+пектин цитрусовый, 300 мг/кг, 3 - Pb+зостерин, 300 мг/кг

СЕЛЕЗЕНКА



Время эксперимента

1 - Pb, 2 - Pb+пектин цитрусовый, 300 мг/кг, 3 - Pb+зостерин, 300 мг/кг

Рис 21. Содержание свинца в биосубстратах при воздействии зостерина в хроническом эксперименте

КРОВЬ

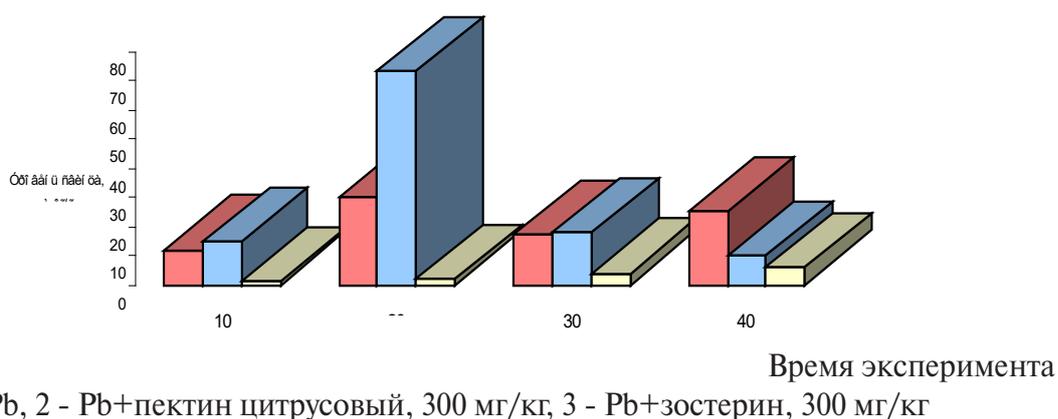


Рис 21. Содержание свинца в биосубстратах при воздействии зостерина в хроническом эксперименте

Однако при выделительной терапии зостерином и цитрусовым пектином отмечена и определенная роль почек в экскреции свинца из организма животных.

В результате проведенных испытаний можно заключить, что зостерин активно способствует связыванию и выведению свинца из организма животных. В то же время анализ полученных результатов показывает, что зостерин по сравнению с цитрусовым пектином обладает более широким спектром антитоксического действия при свинцовом отравлении в эксперименте.

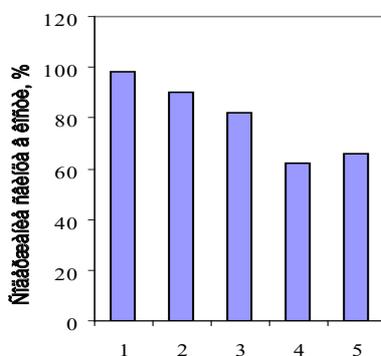


Рис. 22. Декорпорирующее действие зостерина на модели свинцового носительства. Содержание свинца в кости: 1 - инкорпорированного (контроль свинцового носительства); 2 - при естественной декорпорации; 3 - при индуцированной декорпорации 0,1%-ным раствором зостерина; 4 - то же 0,5%-ным раствором зостерина; 5 - то же 1%-ным раствором зостерина

В другой серии экспериментов изучали декорпорирующее действие зостерина на модели свинцового носительства.

Для воспроизведения модели свинцового носительства животным (мыши) в течение 15 дней вводили per os раствор уксуснокислого свинца из расчета 100 мг/кг. По истечении указанного срока животные в течение 2 нед не получали свинец. Этот перерыв необходим для элиминации из организма не инкорпорированных форм свинца, введенного per os. Затем животных разбивали на группы, из которых одна служила контролем, другие - экспериментальной моделью. Опытные группы в течение 2 нед получали в поилках ad libitum водные растворы

(0,1%, 0,5%, 1%) зостерина. Контрольная группа получала питьевую воду. По окончании эксперимента у животных определяли содержание инкорпорированного свинца в костной ткани, служащей главным депо свинцового носительства в организме (рис. 22).

При сравнении содержания свинца в кости у контрольных животных и животных, получавших зостерин, видно, что максимум декорпорированного действия достигается при даче животным 0,5%-ного раствора зостерина. Повышение дозы зостерина не приводит к усилению декорпорированного действия. Полученные результаты имеют существенно важное значение, поскольку зостерин может быть использован как антидотное средство, не только блокирующее всасывание свинца, но и способствующее выведению его депонированных форм.

5.2. Антидотные свойства комбинированных форм с лекарственными растениями при свинцовой интоксикации в эксперименте

Для оценки антидотного действия комбинированных форм зостерина с лекарственными растениями использовали модель экспериментального свинцового отравления. Критерием отбора лекарственных растений служили их специфические целебные свойства, могущие способствовать снижению общей интоксикации организма. В этом отношении наибольший интерес представили следующие виды лекарственных растений: боярышник кроваво-красный *Crataegus sanguinea* Pall - плоды; володушка многожилчатая *Vupleurum multineive* DC. - трава; леспедеца копеечниковая *Lespedeza hedysaroides* (Pall) Kitag. - трава; лимонник китайский *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill - плоды; солодка уральская *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. - корень; элеутерококк колючий *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim. - корень

Для воспроизведения модели свинцовой интоксикации были использованы половозрелые самцы линейных мышей (СВА). Одной группе мышей (контроль) в течение 40 дней ежедневно перорально вводили раствор уксуснокислого свинца в дозе 50 мг/кг массы животного. Другим группам мышей (опыт) одновременно с раствором уксуснокислого свинца (50 мг/кг) вводили зостерин (300 мг/кг) и водные настои исследуемых лекарственных растений (из расчета 0,2 мл/мышь 5%-ного настоя растительного сырья). В течение всего эксперимента у отдельных животных учитывали состояние иммунологической реактивности, оцениваемое по числу антителообразующих клеток в ответ на тимусзависимый антиген -эритроциты барана.

В другой серии экспериментов изучалось декорпорированное действие комбинированных форм зостерина с вышеназванными лекарственными растениями. Экспериментальной моделью служили линейные мыши (СВА), получавшие в течение 15 дней (per os) раствор уксуснокислого свинца из расчета 100 мг/кг. По истечении указанного срока делали двухнедельный перерыв, необходимый для элиминации из организма не инкорпорированных форм поступившего свинца. Животных разбивали на группы, из которых одна служила контролем, другие - экспериментальной моделью. Опытные группы животных в течение 2 недель получали в поилках ad libitum водные растворы зостерина (0,5%) в сочетании с 1,5%-ными настоями исследуемых лекарственных растений.

Как следует из полученных данных, используемые комбинации зостерина с лекарственными растениями не снижали основного антидотного эффекта зостерина, а в случае сочетания последнего с володушкой, леспедецей, солодкой наблюдалась тенденция к его усилению. Существенно важным фактором, сопровождающим детоксицирующее действие комбинированных форм зостерина, выступает положительная модуляция иммунологической реактивности. На 10-й день наблюдения эффект усиления иммунологической реактивности наблюдался при использовании комбинации зостерин+володушка. Наиболее значимый эффект положительной модуляции (на 30-й день эксперимента) был присущ следующим комбинациям: зостерин+володушка, зостерин+солодка. На 40-й день хронического эксперимента практи-

чески все комбинации зостерина с лекарственными растениями приводили в той или иной степени к усилению иммунологической реактивности организма.

При изучении декорпорирующего действия комбинированных форм зостерина на модели свинцового носительства также не отмечено снижения его активности, а такие комбинации, как зостерин+володушка и зостерин+лимонник, усиливали декорпорирующий эффект зостерина.

5.3. Применение антидотной терапии на производстве Усть-Каменогорского свинцово-цинкового комбината

В весенне-летний период 1988 г. на базе санатория-профилактория свинцово-цинкового комбината сотрудниками Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН совместно с медсанчастью профилактория и поликлиникой Усть-Каменогорского свинцово-цинкового комбината были проведены испытания зостерина в качестве элемента выделительной терапии при угрозе развития свинцовой интоксикации. Исследования проводились на двух группах по 16 рабочих (мужчин) основных цехов свинцового производства.

При осмотре у обследованных были диагностированы нарушение порфиринового обмена и начальные признаки свинцовой интоксикации. Выраженных патологических отклонений со стороны кроветворной системы, за исключением незначительного ретикулоцитоза, обнаружено не было, что характерно для современного производства.

Проведенные биохимические исследования позволили установить, что содержание свинца в крови (от 0,2 до 0,5 мг/л), моче (0,45-1,5 ммоль/л) и кале (60-240 ммоль/кг) в 5-12 раз выше предельных границ общепринятых норм. У всех обследованных рабочих обнаружено значительное повышение уровня дельта-аминолевулиновой кислоты в моче (30-40 ммоль/г креатинина), что в сочетании с высоким содержанием копропорфирина в моче (320-480 ммоль/г креатинина в сутки) позволило констатировать наличие скрытых форм свинцовой интоксикации.

Зостерин применяли в виде 1%-ного водного раствора (200 мл) внутрь 1 раз в день утром натощак за 15-20 мин до еды. Курс приема составлял 1 мес с последующим недельным перерывом. Восемь рабочих препарата не получали и служили контролем.

У всех рабочих в начале наблюдений, через 12 дней и в конце наблюдений определяли уровень свинца в крови, моче и кале, а также содержание дельта-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина в моче (наиболее показательные признаки свинцовой интоксикации).

Как показали результаты наблюдений, уже через 12 дней после начала курса содержание дельта-аминолевулиновой кислоты в моче у лиц, получавших зостерин, снизилось и составило в среднем 0,26-0,34 ммоль/г креатинина. Отмечено и существенное снижение уровня копропорфирина в моче (от 130 до 290 ммоль/г креатинина в сутки). При практически неизменившейся концентрации свинца в крови (0,2-0,4 мг/л) и незначительном повышении уровня свинца в моче (0,5-1,8 ммоль/л) отмечено резкое увеличение экскреции с калом (380 - 640 ммоль/кг), что можно объяснить связыванием и выведением свинца, находящегося в желудочно-кишечном тракте и выделяемого туда желчью и железами кишечника.

У лиц контрольной группы все исследуемые показатели остались (12-й день наблюдения) на первоначальном уровне. В конце 24-дневного цикла наблюдений у рабочих, получавших зостерин, содержание дельта-аминолевулиновой кислоты в моче составило 0,24-0,30 ммоль/г креатинина, а содержание копропорфирина в моче снизилось до 120-200 ммоль/г креатинина в сутки, что лишь незначительно выше нормы. В конце курса приема зостерина отмечено существенное снижение концентрации свинца в крови (от 0,15 до 0,2 мг/л) при еще несколько высоком уровне свинца в моче (0,28-0,9 ммоль/л) и кале (от 160 до 400 ммоль/кг). После 24-дневного курса приема зостерина у всех рабочих отмечено субъективное улучшение обще-

го состояния, отсутствие дисфункций со стороны желудочно-кишечного тракта и его стабилизация, улучшение аппетита.

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что пектин из морских трав - зостерин, оказывает существенное положительное влияние на ряд признаков токсического воздействия свинца на организм рабочих промышленного свинцового производства. Объективно установлено, что зостерин нормализует содержание дельта-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина в моче, снижает концентрацию свинца в крови, повышая экскрецию свинца с калом и мочой. В то же время результаты наблюдений показывают, что для полной эвакуации свинца, поступающего в организм в условиях промышленного производства, объективно необходим более длительный (а по возможности - постоянный) прием безвредных средств выделительной терапии, каким может служить нетоксичный морской пектин - зостерин.

5.4. Применение антидотной терапии на производстве завода «Электроцинк» (г. Владикавказ)

Работа проводилась в условиях производства (20 чел.) и в санатории-профилактории «Сосновая роща» (16 чел.) специалистами Владикавказского медицинского института. Рекомендации по применению зостерина и сам биопрепарат были представлены ТИБОХ ДВО РАН. Зостерин назначали в виде ежедневного приема 1 г (водного раствора) в течение трехнедельного срока наблюдения. Были использованы карты обследования, включающие изучение профессионального маршрута, воздействие на организм различных производственных факторов, детальная характеристика жалоб, объективные данные. Проводился общий анализ крови, мочи, изучались порфирин, а также содержание свинца в биосредах. Для изучения кровенаполнения печени использовали метод реографии (бескровный метод исследования общего и органного кровообращения, основанный на регистрации колебаний сопротивления живой ткани организма переменному току высокой частоты).

Регистрацию реограмм (объемной и дифференцированной) проводили синхронно с электрокардиограммой Ц стандартного отведения.

В норме реогепаграмма (РГГ) состоит из небольшой пресистолической волны, систолической волны с крутым восходящим и пологим нисходящим коленом, в средней части которого располагается диастолическая волна. Вершина РГГ закруглена и соответствует зубцу Т на ЭКГ. Систолическая волна связана с поступлением в печень крови из печеночной артерии и воротной вены, но амплитуда и конфигурация вершины обусловлены пульсовыми изменениями, главным образом кровотока печеночной артерии. Диастолическая волна отражает портальный кровоток и отток крови по печеночным венам.

Определяли следующие параметры:

1. Амплитуда реограммы (А;) в Омах. Расчет производится путем деления амплитуды кривой в миллиметрах и умножения полученной величины на калибровочный сигнал в Омах. Амплитуда кривой измеряется от основания систолической волны до высшей точки реограммы.
2. Географический индекс (РИ) - отношение амплитуды систолической волны в миллиметрах к величине калибровочного импульса в миллиметрах. Характеризует величину пульсового кровенаполнения органа.
3. Амплитудно-частотный показатель (АЧП) - отношение реографического импульса к длительности сердечного цикла в секундах (РИ/RR) - характеризует величину объемного кровотока исследуемой области в единицу времени.
4. Амплитуда диастолической волны А4 в Омах и отношение амплитуды диастолической волны к амплитуде систолической и наоборот (НС/НД). Отражает соотношение артериального и венозного кровотока.

5. Интервал "А" - время распространения реографической волны на участке сердце исследуемый орган. Измеряется от зубца на ЭКГ до начала волны реограммы, связанной с данным сердечным циклом.
6. AC/RR - время максимального систолического наполнения сосудов.
7. АВ/RR - время быстрого кровенаполнения.
8. ВС/RR- время медленного кровенаполнения.
9. V_{max} - максимальная скорость быстрого кровенаполнения. Характеризует скорость кровенаполнения крупных ветвей артерий.
10. $V_{ср}$ - средняя скорость медленного наполнения средних и мелких артерий органа.

При изучении реогепаатографии у рабочих до и после приема зостерина были получены нижеприведенные данные.

Интервал "А" зависит от состояния сосудистой стенки и скорости распространения пульсовой волны на участке сердце-печень, а также времени напряжения желудочков сердца. Время распространения пульсовой волны на реогепаатограмме отражает состояние вне- и внутрипеченочной гемодинамики на участке приводящих сосудов. До приема зостерина время распространения пульсовой волны составило $0,13 \pm 0,01$ с в исходном состоянии, после пробы с нитроглицерином $0,16 \pm 0,006$ с, интервал "А" после приема зостерина - $0,12 \pm 0,06$ с (исходное), после пробы $-0,14 \pm 0,01$ с.

Амплитудно-частотный показатель, характеризующий интенсивность кровообращения в печени, в исходном состоянии $-1,1 \pm 0,14$, после пробы - $0,95 \pm 0,11$. После приема зостерина АЧП составил $1,5 \pm 0,14$, проба с нитроглицерином $-1,3 \pm 0,12$.

Время максимального кровенаполнения (AC/RR) было $0,21 \pm 0,01$ с, а затем снизилось до $0,18 \pm 0,009$ с.

Показателем, характеризующим венозный отток, является отношение систолической волны к диастолической. В исходном состоянии это отношение составляет $1,3 \pm 0,1$ (проба с нитроглицерином $1,6 \pm 0,18$), а после приема зостерина составляет $1,5 \pm 0,13$ (проба $1,4 \pm 0,1$).

Средняя скорость медленного кровенаполнения ($V_{ср}$) сосудов среднего и мелкого калибра до приема зостерина $0,16 \pm 0,04$ Ом/с (проба - $0,11 \pm 0,02$ Ом/с). После приема зостерина средняя скорость увеличивается до $0,27 \pm 0,07$ Ом/с (проба - $0,29 \pm 0,03$ Ом/с, что указывает на возрастание интенсивности кровотока по сосудам среднего и мелкого калибра).

Таким образом, после приема зостерина увеличивается интенсивность кровообращения в печени, улучшается венозный отток, увеличивается скорость медленного кровообращения.

После приема зостерина изменяются и лабораторные показатели: уменьшается количество холестерина, р-липопротеидов, что указывает на возможность применения зостерина в качестве противосклеротического средства профилактики при профессиональном сатурнизме. Происходит увеличение количества свинца в крови и моче, что, по всей видимости, связано с выведением его из депо.

На основании полученных результатов можно заключить, что лечебно-профилактический курс положительно влияет на процессы элиминации из организма свинца, а также увеличивает интенсивность кровообращения в печени и снижает фактор атерогенного риска, сопровождающий профессиональный сатурнизм.

5.5. Применение антидотной терапии на производстве свинцового завода А/О «Дальполиметалл»

В задачу исследования входила оценка динамики состояния здоровья рабочих, прошедших несколько курсов антидотной терапии зостерином (0,5%-ный водный раствор).

Первый курс проводился нами в мае 1989 г. Отбор рабочих в эту группу был осуществлен по специальным показаниям: повышенный уровень базофильной зернистости эритроци-

тов (БЗЭ) в крови, что является одним из показательных и специфических тестов-критериев свинцовой интоксикации организма, различные отклонения от нормальной картины крови, а также различные заболевания желудочно-кишечного тракта. Второй курс лечения состоялся осенью, в октябре 1989 г. Третий и четвертый курсы лечения проведены соответственно в апреле и сентябре 1990 г. С целью контроля здоровья рабочих до и после курса лечения проведен развернутый клинический анализ крови.

Для суждения о процессах выведения тяжелых металлов (в частности, свинца) из организма людей была использована тест-реакция БЗЭ.

Кроме того, с помощью неспецифических адаптационных реакций [9] определялось общее состояние здоровья обследуемых людей. Сложные нейроэндокринные изменения, характеризующие каждую из адаптационных реакций, получают определенное отражение в морфологическом составе белой крови. Тип реакций определяется прежде всего по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле и соотношению их с сегментоядерными нейтрофилами (количественный показатель реакций). Остальные форменные элементы белой крови и общее число лейкоцитов, являясь лишь дополнительными признаками реакций, свидетельствуют о степени полноценности реакций, степени ее напряженности и отношении к общепринятым границам нормы.

В зависимости от силы (дозы) воздействия факторов внешней среды (или биологически активных веществ) организм человека способен развивать различные адаптационные реакции: реакцию тренировки (РТ) - в ответ на слабые воздействия, реакции (зоны) спокойной и повышенной активации (ЗСА и ЗПА) - в ответ на раздражители средней величины, реакции острого и хронического стресса (ОС, ХС) - в ответ на сильные раздражители.

В результате проведенных исследований в 1989 г. оказалось, что БЗЭ в среднем по 1-й группе составила $3,4 \cdot 10^4$. В среднем высокие показатели наблюдались в группе чистильщиков и лаборантов (табл. 27). Наиболее часто высокие значения этого показателя отмечены у отдельных представителей этих же групп. После первого приема препарата БЗЭ в среднем по всей группе снизилась до $1,0 \cdot 10^4$.

Во второй группе рабочих БЗЭ после первого приема препарата и непосредственно перед началом второго курса составила в среднем всего $0,6 \cdot 10^4$ и снизилась после второго курса практически до 0 (табл. 27)

Анализ общих адаптационных реакций человека в ответ на введение зостерина показал, что около 84,1% людей первой группы до начала печения находились в состоянии хронического стресса (ХС). После приема препарата большинство обследуемых вторично (81%) оказались в состоянии реакции тренировки и в зоне спокойной активации (табл. 27). Кроме того, наблюдалось некоторое снижение уровня эозинофилов в крови, что свидетельствует об уменьшении аллергической настроенности организма, и лейкоцитов, сопровождающих воспалительные реакции организма.

Во второй группе (при осеннем лечении людей) общее состояние организма до лечения во всех группах определялось в основном реакцией тренировки, что свидетельствует как о длительном положительном эффекте после первого курса лечения, так и о летнем оздоровлении организма людей. Вместе с тем отмечено дальнейшее снижение уровня эозинофилов в крови при среднем уровне лейкоцитов.

В течение 1990 г. было проведено еще два курса лечения зостерином рабочих свинцового завода. Первый курс лечения проводился в апреле, второй курс - в сентябре. Контроль состояния здоровья рабочих осуществлялся с помощью развернутого клинического анализа крови с последующим подсчетом показателя-1ей адаптационных реакций организма, а также реакции БЗЭ.

Таблица 27.

Средние значения показателей клинического анализа крови и типы адаптационных реакций у работников свинцового завода до и после печения зостерином

№	Группа	Кол-во человек	Ге-могло-бин, г/л (норма 130-160)	СО-Э, м/ч (норма 1-10)	Лей-ко-циты 10 ⁹ /л (норма 4-9)	Эози-нофи-лы % (норма 0,5-5%)	Базофиль-ная зер-нистость эритроци-тов (1-5 x10 ⁴ эр.)	Соотно-шения сегменто-ядерных нейтрофи-лов и лимфоци-тов	Тип реак-ции
Первый курс лечения (май 1989 г.)									
1	Инженерно-технические работники	8	145,0	6,4	5,6	4,1	1,6	3,5	ХС
		8	132,3	6,4	4,8	3,6	0,4	2,1	ЗСА
2	Чистильщики	5	5,0	5,0	7,7	6,2	10,8	4,9	ХС
		4	9,5	9,5	6,3	4,7	2,0	1,9	ЗСА
3	Слесари-электрики	10	145,2	8,0	7,0	5,2	1,0	3,2	ХС
		8	136,8	8,1	5,8	4,0	0,6	2,4	РТ
4	Лаборанты	5	124,0	8,4	5,7	7,0	4,0	3,0	РТ
		4	112,0	9,5	7,0	3,5	0,7	4,0	ХС
5	Пробоотборщики	6	128,6	13,0	5,1	3,1	1,0	2,7	РТ
		6	109,3	10,0	4,9	2,8	1,0	2,0	ЗСА
6	Дробильщики	3	154,0	8,3	9,2	2,3	3,0	4,0	ХС
		1	142,0	3,0	5,2	2,0	3,0	1,6	ЗСА
7	Плавильщики	46	132,8	5,8	7,4	4,0	3,0	3,2	ХС
		35	132,0	7,7	6,0	4,0	0,9	2,4	РТ
8	Рабочие производственных бань	1	132,0	10,0	4,8	4,0	3,0	3,9	ХС
		1	110,0	3,0	4,0	2,0	0,0	0,9	Пере-активация
Второй курс лечения (октябрь 1989 г.)									
1	Плавильщики, дробильщики, чистильщики	36	138,0	5,0	7,3	2,1	1,0	2,8	РТ
		19	131,0	6,1	6,3	0,6	0,2	2,9	РТ
2	Слесари-электрики	5	135,0	2,6	6,6	1,4	0,6	3,1	РТ
		5	131,0	5,7	6,1	1,5	0,0	3,4	Рт
3	Инженерно-технические работники	3	141,5	4,0	5,8	1,8	0,3	3,0	РТ
		4	130,7	4,7	6,1	0,7	0,0	2,3	ЗСА
4	Лаборанты, проботборщики, фельдшер, рабочие, производственных бань	15	124,0	7,8	7,0	2,5	0,5	3,0	РТ
		13	123,1	11,2	6,1	0,2	0,0	2,9	РТ

Примечание. Верхняя строка-показатели до проведения курса, нижняя-после.

Проведенные исследования показали, что процент проб крови с БЗЭ после лечения значительно снизился (табл. 28). Особенно резкое снижение отмечено в группе плавильщиков, слесарей и инженерно-технических работников. Самые высокие значения этого показателя до лечения наблюдались в группе плавильщиков и лаборантов (до 17 на 10000). После лечения они не превышали 3-5 на 10000. Анализ общих адаптационных реакций человека выявил, что до первого курса лечения в состоянии стресса находилось 38,1% обследованных людей.

Таблица 28.

Средние значения показателей клинического анализа крови и типы адаптационных реакций у рабочих после первого (апрель) и второго (сентябрь) курсов лечения зостерином (1990 г.)

№	Группа	Курс лечения	Кол-во человек	Ге-моглобин, г/л (норма 130-160)	СОЭ, мм/ч (1-10)	Лейкоциты, 10 ⁹ /л (4-9)	Эозинофилы, % (0,5-5%)	Пробы крови с базофильной зернистостью эритроцитов, %	Соотношение сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов	Тип реакции
1	Пробоотборщики, чистильщики, дробильщики	I	7	139,1	6,0	6,9	2,0	28,6	2,6	РТ
		II	4	146,0	4,8	6,6	2,5	25,0	2,3	РТ
2	Плавильщики	I	33	148,9	5,4	8,2	3,4	33,8	2,7	РТ
		II	23	143,2	5,9	7,5	3,7	8,7	2,8	РТ
3	Слесари, токари, электрики	I	10	139,4	6,7	6,7	5,4	20,0	2,4	РТ
		II	6	144,3	7,2	5,7	4,2	0,0	3,1	РТ
4	ИТР, лаборанты, рабочие производственных бань	I	13	131,5	7,1	6,4	5,1	23,1	2,5	РТ
		II	8	126,0	5,5	5,4	4,0	12,5	2,0	РТ

Так как две профессиональные группы плавильщиков, пробоотборщиков, чистильщиков, дробильщиков включали в основном рабочих, прошедших в прошлом году (1989 г.) 2 курса лечения зостерином, то средний стартовый уровень адаптационных реакций рабочих был значительно лучше, а показатели интоксикации свинцом были значительно ниже, чем в прошлом году. Так, до начала лечения зостерином в 1989 г. в состоянии хронического стресса находилось 84,1% обследуемых, в 1990 г. - всего 38,1%. Тем не менее после продолжения лечения зостерином в этом году этот показатель удалось снизить до 26,8%.

У некоторых рабочих отмечено изменение адаптационных реакций в сторону стресса по сравнению с результатами первого курса этого года. Но так как перед вторым курсом лечения обследование рабочих не проводилось, трудно судить, было ли это результатом повышенных контактов людей со свинцом, перенесенных в этот период заболеваний или индивидуально не скорректированной дозы препаратов для отдельных индивидуумов.

Уровень эозинофилов в крови обследуемых до и после лечения оставался в среднем в пределах нормы. Однако у некоторых обследуемых отмечалась выраженная аллергонастроенность организма (лаборанты, плавильщики, слесари).

Уровень лейкоцитов в крови в среднем был в пределах нормы. Однако в группе плавильщиков до лечения он часто превышал норму, что свидетельствует о воспалительных процессах в организме. После лечения этот показатель нормализовался. Гемоглобин также был в пределах нормы, приближался к ее нижней границе. Таким образом, при лечении зостерином наблюдается стойко выраженный положительный эффект: резкое снижение базофильной зернистости эритроцитов в крови, что свидетельствует об уменьшении интоксикации организма свинцом и улучшении общего состояния людей. Идет направленный перевод организма из стрессовых состояний (ХС) в состояние физиологической нормы (РТ и ЗСА).

Была обследована также группа рабочих (около 50 чел.) для выявления уровня мутагенного воздействия профессиональных условий труда (свинцовое производство). Установлено, что такой уровень превышает в 2-3 раза показатели нормы. В ходе лечебно-профилактического применения зостерина было отмечено снижение нестабильности генома среди лиц исследуемого контингента. Результаты учета полученных данных свидетельствуют о положительном влиянии зостерина на резистентность организма в условиях мутагенного воздействия окружающей среды.

Кроме того (по результатам опроса), после приема препарата отмечены субъективные показатели улучшения самочувствия людей: уменьшаются артритные явления (проходит ломота в костях), улучшается состояние желудочно-кишечного тракта при хронических гастритах, колитах, язве желудка (проходят боли, улучшается работа органов пищеварения).

Судя по данным клинического анализа, в результате лечебно-профилактического применения пектина из морских трав - зостерина в качестве антидотного средства среди работников свинцово-плавильного завода в течение 2 лет (1989-1990 гг.) были в значительной степени ликвидированы основные признаки легкого свинцового отравления у части работающих: улучшены показатели системы крови (уменьшено содержание БЗЭ, ретикулоцитов), наблюдалась выраженная тенденция перехода организма к физиологической норме.

В связи с этим в 1991 г. при проведении медицинского осмотра и клинического контроля до лечения зостерином возникли определенные трудности в отборе работников свинцового завода с признаками профессиональной интоксикации. По согласованию с администрацией в этом году лечение зостерином проводилось на базе профилактория П/0 «Дальполиметалл» в пос. Рудная Пристань среди разных категорий работников объединения в количестве около 200 чел. Тем не менее рабочие плавильного завода, связанные непосредственно с производством свинца, составили и в этом году более 80% от прошедших лечебно-профилактический курс. Прием препарата осуществлялся 2 раза в сутки по 100 мл 0,5%-ного раствора на человека. Антидотная терапия, связанная с применением зостерина, сочеталась с одновременным приемом поливитаминных препаратов с минеральными добавками импортного производства «Олиговит» (Югославия) и «Юникап» (США). Для придания приятного вкуса раствор зостерина готовили с добавлением сухого порошка хорошо известного напитка «Цедевит». Лечение проводили по традиционной схеме: 3-кратный цикл приема препарата по 5 дней, с 2-дневными перерывами между циклами.

В табл. 29 приведены некоторые базовые показатели системы крови, которые подвержены наибольшему изменению на ранних стадиях свинцовой интоксикации: содержание БЗЭ и ретикулоцитов. Следует отметить, что у подавляющего большинства работников, проходивших лечебно-профилактический курс, до приема препарата были слабые признаки легкого свинцового отравления. Как видно из данных табл. 29, после прохождения курса прослеживается четкая тенденция к снижению БЗЭ с 4,1 (до приема препарата) до 1,6 после приема, ретикулоцитов в крови с 7,6 до 5,5%, а также повышение гемоглобина в крови и как следствие общее оздоровление организма.

Таблица 29.

**Некоторые показатели системы крови работников свинцового завода
до и после применения зостерина в 1991 г.**

№ п/п	ФИО	Профессия	Стаж работы, лет	БЗЭ, на 104 эр (норма: 1-5)		Рекулоциты, % (норма: 2-10)		Гемоглобин, г/л (норма 130-160)	
				До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Асранаскин А.Е.	Оператор	20	2	0	8	5	132	140
2	Лазутин В.А.	Плавильщик	17	5	2	11	6	142	150
3	Кондауров С.А.	Слесарь	10	2	1	7	5	138	152
4	Жогов С.А.	Эл/слесарь	8	4	2	15	7	126	141
5	Доброскокин А.Е.	Дробильщик	11	1	0	7	5	139	145
6	Алексенко А.Д.	Плавильщик	22	8	5	9	6	138	146
7	Горбунов В.П.	-“-	24	2	2	9	7	146	148
8	Бондаренко Н.С.	-“-	18	5	3	7	5	148	146
9	Басистый В.П.	-“-	5	4	1	7	6	146	150
10	Писарев Г-Н.	-“-	32	3	1	5	5	130	144
11	Никитенке В. И.	-“-	18	4	2	6	4	140	142
12	Северинов А.Ф.	-“-	18	3	0	10	6	146	148
13	Скайцов Н.М.	-“-	32	2	1	5	5	128	136
14	Музалевский Э.Р.	-“-	3	3	1	5	3	140	140
15	Будников Е.В.	Чистильщик	10	5	2	10	6	146	150
16	Борбат И. С.	Плавильщик	12	5	3	11	7	140	142.
	Средние значения			4,1	1,6	7,6	5,5	130,3	145

Таблица 30.

**Динамика изменения содержания БЗЭ и ретикулоцитов в крови работников
плавильного завода с признаками легкого свинцового отравления
до и после приема зостерина**

№	ФИО	Стаж работы по профес., лет	Профес- сия	1989 г.				1990 г.				1991 г.			
				БЗЭ, на 104 эр		Ретику- ло- циты, %		БЗЭ, на 104 эр		Ретику- ло- циты, %		БЗЭ, на 104 эр		Ретику- ло- циты, %	
				До	По- сле	До	По- сле	До	По- сле	До	По- сле	До	По- сле	До	По- сле
1	Бондарь В.М.	22	Пла- вильщ.	10	1	10	5	7	3	7	6	9	3	9	7
2	Лазуткин В.А.	17	-“-	18	2	9	5	13	1	7	8	5	2	11	6
3	Якушев В.А.	31	-“-	13	2	7	4	9	3	17	8	3	1	12	7
4	Будников Е.В.	12	Чистиль- щик	11	3	10	6	5	-	10	6	5	2	10	6
5	Никитенко А.И.	18	Пла- вильщ.	7	2	9	3	1	-	9	7	4	2	6	4
6	Борбат Н.С.	12	-“-	7	0	11	6	1	0	8	5	5	3	11	7
7	Куничкин ВТ.	11	Чи- стильщ.	6	2	9	7	4	-	10	-	5	2	9	6
8	Северинов А.Ф.	11	Пла- вильщ.	8	2	12	8	3	-	8	8	3	0	10	6
9	Чурилов А.А.	34	-“-	4	0	10	6	3	1	8	6	2	1	12	8
10	Филоц О. Г.	15	-“-	4	0	9	5	4	1	14	8	2	0	10	8
	Средние значения			9,5	1,4	9,6	5,5	5,0	1,5	11,6	7,8	4,3	1,6	10,0	6,5

Примечание. Норма: БЗЭ -1-5 • 104 эр., ретикулоциты - 2-10%.

В табл. 30 обобщены данные за 3 года (1989-1991 гг.) клинических анализов работников плавильного завода с признаками свинцового отравления до и после проведения антидотной терапии зостерином. Из данных таблицы можно проследить динамику изменения содержания БЗЭ и ретикулоцитов. Так, до проведения лечения зостерином в 1989 г. среднее значение БЗЭ у этой группы составляло 9,5. После проведения 2 курсов в указанном году эта величина снизилась до 1,4. В 1990 г. разница между этими величинами была менее значительна - с 5,0 до 1,5, а в 1991 г. - с 4,3 до 1,6. После приема зостерина также нормализуется уровень ретикулоцитов в крови. Таким образом, полученные за 3 года результаты проведения лечебно-профилактических мероприятий, связанных с применением зостерина, объективно свидетельствуют об их эффективности и позволяют сделать определенные заключения и составить некоторые рекомендации к его применению.

5.6. Антидотные (радиозащитные) свойства при радионуклидной интоксикации в эксперименте

В качестве объекта для изучения блокирующего действия зостерина на процессы абсорбции радионуклидов *in vivo* были использованы мыши линии СВА. Для оценки предотвращения всасывания радионуклидов (^{137}Cs и ^{89}Sr) при транзите последних через кишечник готовили водные растворы, содержащие смесь зостерина и исследуемые изотопы соответственно. Полученные растворы вводили мышам *per os* (по 0,3 мл/мышь) и помещали их в лабораторные клетки, содержащие виварный корм и воду (*ad libitum*). По истечении 24 ч у животных определяли уровень накопления радионуклидов в костной ткани.

Судя по уровню накопления ^{137}Cs и ^{89}Sr в кости у экспериментальных животных, зостерин соответственно блокировал всасывание радионуклидов в среднем на 20 и 30%. Наиболее выраженный эффект наблюдался при введении 1%-ного раствора зостерина.

В следующей серии экспериментов изучались радиозащитные свойства зостерина в условиях внутреннего облучения животных ^{137}Cs и ^{89}Sr . Исследование было проведено в лаборатории профилактики внутреннего облучения УНЦРМ МЗ и АН Украины. Зостерин (в дозировках 200, 300 и 800 мг/животное) в течение всего эксперимента вносился в корм подопытных животных (крыс). Одновременно животные получали смесь изотопов ^{137}Cs и ^{89}Sr в индикаторных количествах. Содержание радиоизотопов в организме крыс определяли на метрологически обеспеченном гамма-спектрометре фирмы (США).

Данные, полученные в процессе экспериментальных исследований, показали, что зостерин существенным образом влияет на кинетику обмена радионуклидов в организме экспериментальных животных. Необходимо отметить, что зостерин во всех изученных дозировках достоверно снижал содержание радиоцезия и радостронция в организме подопытных животных по сравнению с контролем уже с первых дней опыта. Причем с увеличением дозировки этого вида пектина увеличивался и его радиозащитный эффект. Зостерин в дозировках 200, 300 и 800 мг/животное к концу эксперимента снижал содержание ^{137}Cs в организме крыс по сравнению с контролем соответственно на 22,1%, 23,2 и 31,4%, а ^{89}Sr — соответственно на 26,1%, 27,3 и 39,3%.

5.7. Антидотные (радиозащитные) свойства при угрозе радионуклидной интоксикации у людей

В 1990 г. Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН совместно с ВТК «Поиск» при Киевском областном отделении Советского детского фонда провели испытания эффективности зостерина в качестве элемента лечебно-профилактического питания детей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

На базе Республиканского межведомственного центра клинической иммунологии в течение марта-мая были обследованы 83 учащихся Чернобыльской средней школы-интерната. В комплекс обследования входило определение состояния иммунного статуса организма, показателей гомеостаза и содержания радионуклидов в клетках крови и межтканевой жидкости. Проведенные перед началом наблюдения лабораторно-клинические исследования показали, что более чем 60% детей имели гепертрофию щитовидной железы 1-2-й степени; у 10% детей была отмечена картина иммунодефицита в виде лимфопении, снижения количества Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности и антител класса А.

В результате проведенных наблюдений достоверно установлено положительное действие зостерина на иммунный статус, показатели гомеостаза и общее состояние организма обследованных. Получены данные о благоприятном влиянии зостерина на уровень радионуклидов в организме детей обследованной группы.

В другом исследовании, проведенном в 1991 г. в клинике НИИ радиационной медицины МЗ БССР, также была осуществлена апробация зостерина в качестве элемента лечебно-профилактического питания. Показанием к применению зостерина в клинике являлась инкорпорация радиоцезия свыше 0,3 мкКи на организм у детей, свыше 1 мкКи - у взрослых. Программа исследований включала клиническое наблюдение за больными, а также биохимические, гормональные, гематологические исследования до и после применения зостерина, исследование на аппарате СИЧ и определение стронция и цезия в моче обследованных. Применение зостерина свидетельствовало об ускоренном выведении из организма радионуклидов и положительном его влиянии на исследуемые показатели системы гомеостаза.

В Институте экспериментальной радиологии УНЦРМ МЗ Украины также апробировали зостерин на 10 больных с контролируемых по радиации территорий Украины. Установлена эффективность в ускорении выведения инкорпорированных радионуклидов из организма человека (по данным СИЧ). В дополнение к указанному действию зостерин обладал иммуномодулирующей активностью у иммуносупрессированных людей. Была отмечена хорошая переносимость зостерина при назначении его в течение 3-4 нед (2 раза в день) в качестве пищевой добавки за 0,5 ч до еды.

6. КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗОСТЕРИНА

Целью настоящего исследования явилось научное обоснование направления по разработке гастроэнтерологических средств на основе зостерина и его комбинированных форм, механизм действия которых направлен на восстановление физиологических функций пищеварительной системы. Для реализации поставленной цели в главе о биологической активности зостерина нами было изучено защитное противоязвенное действие зостерина на слизистую оболочку желудка животных при разных видах ее повреждения. В частности, зостерин оказывал нормализующее влияние на морфофункциональные особенности желудка и двенадцатиперстной кишки, снижал воспалительные и деструктивные изменения, а также усиливал пролиферацию эпителиоцитов. В настоящей главе приводятся также данные о применении зостерина у больных хроническим гепатитом и пищевой аллергией.

6.1. Применение зостерина в диетотерапии при гастродуоденальной патологии у детей

В настоящей главе исследовалась возможность применения пектина-зостерина в диетотерапии хронических заболеваний гастродуоденальной системы. Широко используемые диеты (столы 1а, 1б и 1), разработанные Институтом питания СССР и применяемые во всех специализированных гастроэнтерологических отделениях страны, нуждаются в коррекции в связи с недостаточным количеством в них балластных веществ или пищевых волокон [7]. В соответствии с теорией адекватного питания балластные вещества являются не только полезным, но и необходимым компонентом пищи, поскольку они служат основой для продукции микрофлорой желудочно-кишечного тракта нескольких групп важнейших веществ: витаминов, незаменимых аминокислот, физиологически активных гормоноподобных веществ и т.д.

Назначение диетических блюд с пектином-зостерином обосновано прежде всего необходимостью усиления обволакивающей способности, поскольку в период обострения гастродуоденальной системы регенерирующий поверхностный эпителий не вырабатывает мукоид, так как клеточный метаболизм переключен с функции секреции на функцию миграции. Это делает клетки более чувствительными к повреждающему ацидопептическому влиянию желудочного сока.

В целях изучения возможности применения зостерина в лечебных диетах было проведено измерение параметров его вязкости в водных растворах.

В результате исследования вязкости раствора зостерина в зависимости от его концентрации выявлено, что эти показатели находятся в прямо пропорциональной зависимости. Так, 0,3%-ный раствор зостерина имеет вязкость 1,5 сП (сантипуаз), 0,5%-ный раствор - 2,5 сП, 1%-ный раствор - 3 сП (рис. 26).

В ходе исследования было установлено, что вязкость зостерина увеличивается с понижением рН (рис. 27).

Так, снижение рН с 4,5 до 2 повышало вязкость раствора зостерина в 2 раза (с 3 до 6 сП).

Необходимо отметить, что значения рН изменяли 0,2 Н раствором соляной кислоты в пределах физиологических величин (от 4,5 до 2), т.е. максимально приближенных к рН желудочного сока человека.

Поскольку 1%-ный раствор зостерина, предлагаемый в диетических блюдах, имеет рН 4,5, то применение его у детей с нормальной и повышенной кислотообразующей функцией желудка не вызывает возражений.

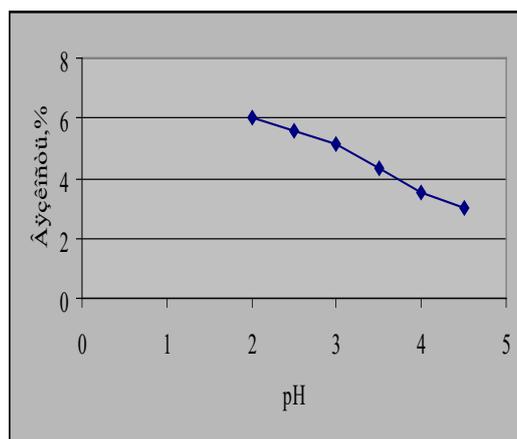


Рис. 26. Показатели вязкости зостерина в зависимости от концентрации

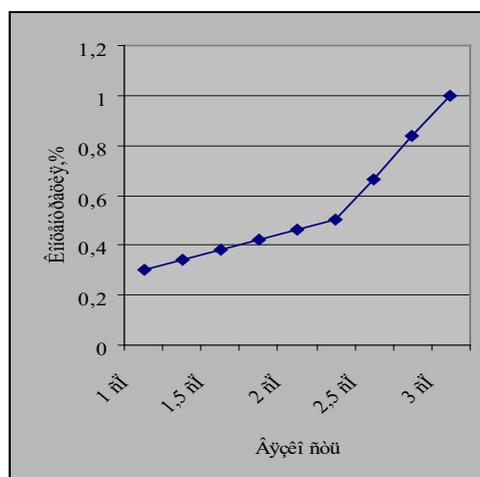


Рис. 27. Показатели вязкости 1%-ного зостерина в зависимости от pH

Можно предположить, что введение 1%-ного раствора зостерина больным с высокой кислотообразующей функцией желудка приведет к увеличению вязкости слизи желудочного сока (препятствуя при этом выходу K^* в просвет желудка) и, таким образом, к снижению кислотообразующей функции желудка.

Это положение было подтверждено данными, полученными в клинике на больном с повышенной кислотообразующей функцией желудка. Регистрацию pH проводили на уровне тела желудка, в антральной его части в исходном состоянии и после интрагастрального введения 1%-ного раствора зостерина. При повышенной кислотности желудочного сока отмечали увеличение pH как в антральном отделе, так и в теле желудка на 0,8-1. Это увеличение pH сохранялось от 35 мин в теле и до 45 мин в антральном отделе желудка, затем постепенно снижалось до исходных величин. Таким образом, изучение физико-химических свойств зостерина выявило его способность к гелеобразованию при значениях pH, свойственных pH желудка, что существенно важно для формирования мукозной защиты, препятствующей становлению патологического процесса.

Рецептуры лечебных напитков-коктейлей разрабатывали с использованием зостерина, персикового и яблочного соков, яблочного пюре (промышленного производства) и белок-содержащего сока кальмара (образующегося при промышленном производстве кальмара в собственном соку). Сок кальмара использовали в целях обогащения лечебного продукта минеральными солями, таурином и незаменимыми аминокислотами.

Для приготовления напитка сухой порошок зостерина разводили в горячей воде (+90... +100°C), давали ему набухнуть (в течение 20-30 мин) и затем смешивали с соком кальмара. Полученную смесь взбивали в течение 50-60 с. В конце взбивания вносили сахарную пудру.

Затем добавляли яблочное пюре, воду, лимонную кислоту и тщательно перемешивали.

При необходимости (в зависимости от показаний) в рецептуру включали адаптогенные вещества, такие как элеутерококк, лимонник, мед.

Пример 1. Для получения 1000 г лечебного напитка в течение 50–60 с взбивают 280 г сока кальмара и 10 г предварительно подготовленного зостерина с введением конце взбивания 60 г сахарной пудры. Затем добавляют 400 г яблочного пюре, 248 г воды, 2 г лимонной кислоты и тщательно перемешивают.

Пример 2. Для получения 1000 г лечебного напитка в течение 50–60 с взбивают 250 г сока кальмара и 10 г предварительно подготовленного зостерина с введением в конце взбивания 70 г сахарной пудры. Затем добавляют 450 г яблочного пюре, 220 г воды и тщательно перемешивают.

Выбранные концентрации используемых компонентов соответствуют получению продукта с наиболее оптимальными органолептическими показателями и положительным лечебным эффектом.

Апробация нового лечебного напитка проводилась на базе городского гастроэнтерологического отделения г. Владивостока, а также дневного стационара при детском медицинском объединении № 2 г. Владивостока, детской поликлиники № 1.

Под наблюдением находилось 33 ребенка в возрасте 7–14 лет с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. У 4 детей диагностирован эрозивный гастродуоденит, у 3 – субатрофический и у 26 – поверхностный.

Эффективность лечебного напитка с зостерином оценивалась по клиническим данным, эндоскопическим результатам исследования, составу кишечной микрофлоры (ключевые тесты) и лизоцимной активности слюны. Несмотря на проводимое лечение (режим, диета, витамины, антациды), выявленный дисбактериоз кишечника и снижение показателей местного иммунитета обуславливали рецидивирующее течение заболевания. Детей беспокоили боли в животе, чаще возникающие натощак, с локализацией в эпигастрии и пилорoduodenальной области, диспептические расстройства: сниженный аппетит, тошнота.

В комплексное лечение больным включали исследуемый напиток-коктейль по 150 мл 3 раза в день натощак. Назначение лечебного напитка-коктейля натощак (за час до еды) объясняли необходимостью создания защитного слоя на слизистой желудка и условий для антибактериального действия на *Helicobacter pylori* (в случае геликобактериозного поражения). Взаимодействие зостерина с соляной кислотой желудочного сока создает еще более устойчивый гель и чем выше показатели кислотности, тем устойчивее гель.

На фоне проводимого лечения у детей отмечалось значительное улучшение состояния. У всех больных боли ликвидировались на 2–3-й день, улучшался аппетит. Контрольное эндоскопическое исследование, проведенное через 10 дней, выявило исчезновение воспалительных изменений в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки и полную эпителизацию эрозий. У больных нормализовалась кишечная флора и повысилась активность лизоцима слюны (примером может служить история болезни №439–88 г.).

Саша М., 12 лет. Ист. 6. № 439–88.

Диагноз. Хронический эрозивный гастродуоденит с повышенной кислотообразующей функцией желудка, фаза обострения. Дисбактериоз кишечника, обусловленный дефицитом бифидобактерий, наличием протей. Дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу. Мальчик от молодых родителей. У деда по матери язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. С раннего возраста часто болел простудными заболеваниями. Перенес вирусный гепатит В в 8 лет.

В течение последних 3 лет беспокоят боли в животе, возникающие эпизодически, чаще на голодный желудок, локализующиеся в верхней половине живота, периодически отмечается тошнота, редко рвота, запоры. Проводимое лечение (диета, антациды) эффекта не дало.

При поступлении состояние мальчика удовлетворительное. Кожные покровы бледные.

Со стороны сердца и легких патологических изменений не выявлено. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный при пальпации в пилородуоденальной области. Стул оформленный, периодически со слизью. При эндоскопическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки при поступлении определялись воспалительные (отек, гиперемия) и эрозивные (в области пилоруса) изменения.

При внутрижелудочной рН-метрии натошак рН 1,9-1,5. Выявлен дисбактериоз, обусловленный дефицитом бактерий бифидум и наличием протея. Активность лизоцима слюны была снижена до 2 мг/л. Активность гепатоцеллюлярных ферментов повышена: АсАТ = 2,1 ммоль/л, АлАТ = 1,8 ммоль/л, НВsAg - положительный.

На фоне проводимого комплексного лечения (режим, диета, антациды, витамины, желчегонные) ребенка продолжали беспокоить боли в животе натошак, пальпаторно определялась болезненность в пилородуоденальной области. Дополнительно ребенку назначен лечебный коктейль с зостерином по 150 мл (3 раза в день за 2 часа до еды). В течение 10 дней после проведенной коррекции в лечении состояние мальчика значительно улучшилось. Перестали беспокоить боли в животе на 2-й день назначения лечебного коктейля, диспептические явления купировались. Нормализовался состав кишечной флоры и повысился лизоцим слюны до 16 мг/л. При контрольной эндоскопии эрозий не обнаружено. АсАТ = 1,0 ммоль/л, АлАТ = 1,0 ммоль/л.

Заключение. Назначение лечебного напитка-коктейля больному С.М., 12 лет, значительно улучшило состояние ребенка. Под влиянием лечебного коктейля с зостерином ликвидированы болевой синдром и эрозивные изменения слизистой желудка, нормализовалась флора кишечника, показатели лизоцима слюны и гепатоцеллюлярных ферментов.

Наблюдения показали, что включение лечебных коктейлей в комплексное лечение детей с хроническим гастродуоденитом позволило в короткий срок ликвидировать болевой и диспептический синдромы, ликвидировать эрозивный процесс, уменьшить воспалительные изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, нормализовать микрофлору кишечника и показатели лизоцима слюны, а также нормализовать активность гепатоцеллюлярных ферментов.

Таким образом, коктейль с пектином-зостерином является эффективным лечебным продуктом питания, обладающим выраженным противовоспалительным действием, корригирующим микрофлору кишечника и лизоцимную активность пищеварительных секретов.

6.2. Влияние зостерин-коктейля на эволюцию клиничко-функциональных проявлений болезни у детей с гастродуоденальной патологией

Наблюдали 170 детей 7-14 лет с хронической гастродуоденальной патологией. Из них 116 девочек и 54 мальчика. У 63% детей была отягощенная наследственность (язвенная болезнь, гастриты у родственников I-II степени родства).

Длительность заболевания от 3 до 5 лет имели 85,8% детей. У 28,2% детей отмечалась сезонность рецидивов в осенне-весеннее время года. У остальных детей фазу обострения заболевания регистрировали от 1 до 3 раз в год (в любое время года). Все наблюдаемые больные находились в периоде обострения заболевания. Обследование и лечение проводилось в дневном стационаре.

Основными клиническими проявлениями заболевания были боли в животе, локализующиеся в пилородуоденальной области (75,8%) и эпигастрии (82,5%), возникающие чаще натошак (58,3%), а также после еды (41,8%). У 35% детей усиливающим фактором была физическая нагрузка. Из диспептических проявлений наиболее частым симптомом была тошнота (67,5%), отрыжка кислым воздухом (37,5%). У половины детей (53,3%) отмечался стул с наклонностью к запорам или были запоры, у 10% - послабление стула.

При эндоскопическом исследовании слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки находили выраженные воспалительные изменения, гиперплазию и очаговую субатрофию слизистой (чаще антрального отдела и луковицы, а также горизонтального отдела двенадцатиперстной кишки).

У 17% детей отмечались эрозии I-II стадии в антральном отделе желудка и в двенадцатиперстной кишке.

У 35% детей определяли увеличение дебита свободной соляной кислоты натошак от 30,05 до 42,3 мг, у 40% детей - снижение кислотообразующей функции во все фазы желудочной секреции и у 24,7% детей находили кислотообразующую функцию желудка не нарушенной.

У 75% детей выявлен дисбактериоз, обусловленный как дефицитом бактерий бифидум (48%), так и другими изменениями: снижение общего количества кишечной палочки (25%), обнаружение кокковых форм (29%), гемолизирующего стафилококка (10%), микробов рода протей (45%), т.е. у многих детей обнаруживали ассоциированные формы дисбактериоза.

Больных разделяли на 2 группы. Детям 1-й группы (контрольная - 50 чел.) была назначена базис-терапия, включающая диету, антациды (альмагель, викалин), молоко (утром и вечером через 2 ч после еды), седативные средства. Курс лечения 4 нед. Детям 2-й группы (120 чел.) в комплексную терапию включали лечебный зостерин-коктейль от 50 до 200 мл на прием 3 раза в день за 1-1,5 ч до еды в течение 10-15 дней.

Существенных различий в клинико-морфофункциональных проявлениях заболевания и возрастно-полового состава детей в наблюдаемых группах не было.

Динамическое наблюдение за детьми основной и контрольной групп в процессе лечения позволило выявить различную степень выраженности клинических проявлений (табл.31).

Таблица 31.

Влияние зостерин-коктейля на динамику спонтанных болей в животе у детей с гастродуоденальной патологией

День болезни:	Контрольная группа *		Основная группа (печение зостерин с коктейлем)	
	Число больных •	Субъективное улучшение, %	Число больных	Субъективное улучшение, %
2-3-й	11	22,0±4,1	95	79,1±4,0
4-5-й	31	62,0±4,8	23	19,1±3,9
7-8-й	4	8,0±2,7	2	1,6±1,2
12-14-й	4	8,0±2,7		

У больных основной группы быстрее ликвидировались спонтанные боли в животе (2-3-й день - 79,1%), тогда как в контрольной группе клиническое улучшение отмечено лишь к концу 1-й нед лечения. У больных, получавших лечебный коктейль с зостерином, через 5-6 дней наблюдались уменьшение диспептических расстройств (отрыжка кислым), нормализация стула. В контрольной группе нормализация диспептических расстройств регистрировалась только к 10-12-му дню наблюдения.

Проведен анализ терапевтической эффективности лечения заболеваний гастродуоденальной системы предлагаемым способом и способом-прототипом. Под значительным улучшением понимали ликвидацию клинических и эндоскопических изменений. Под улучшением - исчезновение клинических проявлений, уменьшение эндоскопических изменений (табл. 32). При использовании предлагаемого способа лечения зостерин-коктейлем эффективность лечения значительно выше (95%), чем способа-прототипа (65%).

Таблица 32.

**Терапевтическая эффективность лечения зостерин-коктейлем
заболеваний гастродуоденальной системы**

Показатель	Предлагаемый способ		Способ-прототип.	
	абс	%	абс	%
Значительное улучшение	100	83,3	-	-
Улучшение	14	11,7	32	64
Без перемен	6	5	18	36

Следует отметить выраженную терапевтическую эффективность у детей с сопутствующим колитом: быстрая нормализация стула, ликвидация колитического синдрома (3-4-й день).

Проведена также оценка терапевтической эффективности в зависимости от дозы зостерина в лечебном коктейле.

Как видно из табл. 33, большая эффективность лечения наблюдалась у детей, получавших зостерин в дозе 0,75-1,0 на 100 мл лечебного коктейля.

Лечение гастродуоденальных заболеваний с использованием зостерин-коктейля способствовало установлению нормальной микрофлоры кишечника, особенно при повышенном содержании бактерий рода протей, наличии гемолитических стафилококков и их ассоциаций (табл. 34).

Таблица 33.

**Оценка терапевтической эффективности в зависимости
от дозы зостерина в лечебном коктейле**

Доза зостерина	Значительное улучшение		Улучшение		Без перемен		Ухудшение	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
0,1-0,75 г на 100 мл коктейля	50	41,7	65	54,1	10	8,3	0	0
0,75-1,0 г на 100мл коктейля	100	83,3	14	11,7	6	5,0	0	0

Таблица 34.

**Влияние диетотерапии с зостерин-коктейлем
на биоценоз кишечника**

№	Состояние микрофлоры кишечника	Процент изменений		
		до лечения диетами	после лечения способом-прототипом	после лечения зостерин-коктейлем
1	Общий % выявленных изменений кишечной микрофлоры у больных с заболеваниями органов пищеварения	75	36	20

2	Кишечная палочка со слабо выраженными ферментативными свойствами	37	0	0
3	Снижение общего количества кишечной палочки	25	5	5
4	Кокковые формы в общей схеме микробов	29	10	0
5	Гемолизирующий стафилококк, %	10	3	0
6	Микробы рода протей	45	10	0
7	Отсутствие бифидобактерий 10 и выше	48	8	15

* Процент общих изменений не совпадает с суммой выявленных изменений в связи с тем, что у большинства детей отмечали ассоциированные формы дисбактериоза. Доказано влияние диет с зостерином на неспецифические факторы защиты секрета пищеварительного тракта.

В результате лечения зостерин-коктейлем повышалось содержание лизоцима (с $6,08 \pm 0,9$ до $14,35 \pm 1,99$ мг/л), что, вероятно, обусловлено усилением пролиферации эпителиоцитов, поскольку лизоцим образуется только эпителиальными клетками и никакими другими.

На фоне лечения зостерин-коктейлем детей с сопутствующим хроническим гепатитом А установлено снижение активности гепатоцеллюлярных ферментов АсАТ и АлАТ (табл. 35).

Таблица 35.

Показатели среднего содержания гепатоцеллюлярных ферментов у детей на фоне лечения методом-прототипом и зостерин-коктейлем (ммоль/п)

Гепатоцеллюлярные ферменты	До лечения	После лечения методом прототипом	После лечения зостерин-коктейлем
	M±m	M±m	M±m
АсАТ	$2,1 \pm 0,19$	$1,5 \pm 0,25$	$0,8 \pm 0,13$
АлАТ	$2,12 \pm 0,25$	$1,1 \pm 0,3$	$0,66 \pm 0,11$

Благоприятное действие зостерин-коктейля у больных с сопутствующим хроническим гепатитом, возможно, объясняется прямой адсорбцией токсических веществ, образующихся в связи с патологическим процессом в печени.

После выписки из стационара дети находились под наблюдением врача гастроэнтеролога кафедры поликлинической педиатрии. В течение 2 лет оценивалась динамика клинических проявлений болезни, контролировалось проведение больными рекомендованного противорецидивного лечения. Количество обследованных больных в различные сроки наблюдения представлено в табл. 36.

По возрастно-половому составу дети контрольной и основной групп не отличались. Суждение об эффективности того или иного метода лечения больных с гастродуоденальной патологией может быть основано на изменении срока ремиссии.

Анализ продолжительности ремиссии основной и контрольной групп показал, что в отдаленные сроки наблюдения более выраженный клинический эффект отмечался у больных,

получавших зостерин-коктейль. Так, за 2 года наблюдения число обострений в группе получавших зостерин-коктейль по сравнению с контрольной группой снизилось в 3,3 раза.

Таблица 36.

Количество обследованных больных в различные сроки наблюдения

Наблюдаемые группы детей	До лечения	После лечения через			
		1 мес.	3 мес.	6-12 мес.	1,5-2 года
Контрольная группа (базис-терапия)	50	42	30	15	15
Базис-терапия + + зостерин-коктейль	120	75	70	50	50

Как на первом, так и на втором году наблюдений обострения гастродуоденальной патологии чаще встречались в группе с базис терапией.

Гистологический анализ 132 биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в различные сроки наблюдений выявил особенности динамики структурных изменений у больных, получавших базис-терапию и лечебные коктейли.

У детей, получавших лечебные коктейли, не отмечалось увеличения структурных изменений слизистых оболочек и установлена возможность обратимости патоморфологических изменений. Среди детей, получавших базис-терапию, через 1,5-2 года прослеживается увеличение удельного веса больных с выраженными структурными изменениями, в том числе и с субатрофией слизистой антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. При морфологическом изучении показателей состояния покровно-ямочного эпителия и клеточных элементов собственной пластинки слизистой оболочки фундального отдела желудка отмечали увеличение дисплазии, увеличение митотического индекса до 3,5%, что свидетельствовало о нарушении процессов дифференцировки клеток покровного эпителия.

У больных, получавших лечебные коктейли, через 1 мес также находили усиление регенерации. Дифференцировка эпителиоцитов была более выражена, что проявлялось уменьшением дисплазии покровно-ямочного эпителия и увеличением его объемной доли с 41,3 до 47,5. Таким образом, у больных с включением в комплексное лечение зостерина происходила нормализация соотношения фаз репаративного процесса и восстановления зрелых эпителиоцитов.

На фоне лечения базис терапией увеличивалось количество меж эпителиальных лимфоцитов (до 92%), в то время как в основной группе (леченных зостерин-коктейлем) их количество уменьшалось (до 43%), что характеризовало уменьшение напряжения этого звена иммунитета.

Обследование через 1,5-2 года показало, что у детей, получавших лечебные коктейли, показатели объемной доли покровного эпителия и желез были выше, чем в контрольной группе, а митотический индекс был равен 1, что свидетельствовало о восстановлении структуры оболочки антрального отдела.

Наиболее выраженные восстановительные процессы у больных, получавших лечебные коктейли, регистрировались в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Увеличивалась площадь поверхности ворсин: через 1 мес до 16,3%, а через 1,5-2 года до 18,9%; в контрольной группе соответственно 14,7 и 12,9%. Объемная доля криптального слоя также была больше у детей основной группы и через 1,5-2 года составляла 47,3%, в то время как в контрольной - 39,1 %.

Исследования показали, что при назначении в качестве терапевтического средства зостеринсодержащих коктейлей наблюдается стабилизация и обратимость структурных изменений

при хронических гастродуоденитах, а также восстановление соотношения фаз пролиферации и дифференцировки в слизистой гастродуоденальной системы.

6.3. Новый способ лечения зостерином гастроэнтерологических заболеваний

Известен способ лечения гастроэнтерологических заболеваний с помощью кисломолочных продуктов, содержащих молочнокислые бактерии, а также биофруктолат. Согласно способу, после установления диагноза гастроэнтерологического заболевания (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистит, энтероколит, сопровождающиеся дисбактериозом) назначают один из лечебных кисломолочных продуктов (молочнокислый лактобактерин, бифилакт, лактобактерин, антацидный бифилакт, биофруктолакт) по 50-200 мл в зависимости от возраста 1-2 раза в день в течение 1-1,5 мес в среднем с повторением курсов в процессе лечения. При этом способе положительная эффективность лечения отмечается у 64-69% детей. Недостатками данного способа являются: ограниченность применения способа в практике здравоохранения в связи со сложностью технологического процесса приготовления молочнокислых продуктов, содержащих бифидо- и лактобактерин, необходимость соблюдения стерильных условий, короткие сроки хранения, затрудненность транспортировки и др.; ограниченный выпуск этих препаратов, высокая их стоимость, чрезмерно длительные курсы лечения, продолжающиеся 1-1,5 мес, необходимость проведения повторных курсов; ограниченные возможности препаратов (преимущественное влияние на процессы биоценоза) и отсутствие необходимых при гастроэнтерологических заболеваниях противовоспалительного, спазмолитического, сорбционного, детоксицирующего, регенерирующего, антибактериального эффектов, эффекта увеличения толщины слизистого геля на слизистой оболочке пищеварительного тракта.

Единственным пектином, применяемым для лечения гастроэнтерологических заболеваний, является плантаглюцид (пектин из листьев подорожника). Однако плантаглюцид имеет ограниченное применение, так как показан для лечения больных с гипоацидными гастритами, а также язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в случаях с нормальной и пониженной кислотностью. Кроме того, плантаглюцид имеет черный цвет и горький вкус, что вызывает неприятные ощущения и отрицательные эмоции при приеме препарата.

Цель изобретения нового способа лечения гастроэнтерологических заболеваний - сокращение сроков лечения и уменьшение рецидивов за счет повышения факторов неспецифической защиты.

Способ осуществляется следующим образом. После установления диагноза гастроэнтерологического заболевания (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический колит и др.) в амбулаторно-поликлинических или стационарных условиях назначается зостерин из расчета 25 мг/кг массы больного 3 раза в день натощак в геле в течение 12-16 дней. Назначение натощак пектина-зостерина объясняется необходимостью обволакивания слизистой оболочки желудка (СОЖ) гелем, который образуется в результате соединения пектина с водой, затем соляной кислотой желудочного сока, а также необходимостью антимикробного действия пектина на СОЖ в случае кампилобактериозного поражения.

Продолжительность лечения зостерином гастроэнтерологических заболеваний составляет 12-16 дней, что в 2 раза меньше, чем лечение известным способом. Рецидивы возникают в 3,3 раза реже.

Такие свойства зостерина, как склонность к набуханию, образованию геля, вязкость, создание мукозной защиты, способность связывать и выводить пищевые и токсические вещества, желчные кислоты, влиять на соотношение отдельных видов бактерий в просвете кишки, являются основой для продукции в желудочно-кишечном тракте за счет микрофлоры нескольких групп важнейших веществ: витаминов, незаменимых аминокислот, физиологически

активных гормоноподобных веществ при повышении неспецифических факторов защиты. Все это послужило основанием применения пектина-зостерина при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Противопоказаний для применения зостерина нет.

Монолечение зостерином проведено 80 больным (основная группа) с гастроэнтерологической патологией (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки). У 70 из них сопутствующими заболеваниями были дискинезии желчевыводящих путей, у 76 - дисбактериоз кишечника, у 23 - энтероколит, у 7 - хронический гепатит. Все больные находились в периоде обострения заболевания. При эндоскопическом исследовании слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружены выраженные воспалительные изменения, гиперплазия и очаговая субатрофия слизистой, чаще антрального отдела и луковицы, а также горизонтального отдела двенадцатиперстной кишки. Всем больным основной группы в качестве лечения назначен гель зостерина (0,75-1,0%-ный раствор от 50 до 200 мл на прием 3 раза в день за час до еды в течение 10-15 дней). Контрольную группу (способ-прототип) составили 30 больных с гастродуоденальной патологией, получавших плантаглюцид по 1 ч. л. 3 раза в день до еды. Существенных различий клинико-морфофункциональных проявлений заболевания и возрастно-полового состава детей в наблюдаемых группах не было.

Динамическое наблюдение за больными основной и контрольной групп в процессе лечения позволило выявить различную степень выраженности клинических проявлений (табл. 37).

Таблица 37.

Динамика спонтанных болей в животе у наблюдаемых больных с гастродуоденальной патологией

День болезни	Контрольная группа	Основная группа
2-3-й	23,0±3,1	75,2±6,0
4-5-й	60,0±5,8	19,2±3,9
7-8-й	7,0±2,4	2,8±1,2
12-14-й	10,0±2,3	2,8±1,2

Как видно из табл. 37, у больных основной группы быстрее ликвидированы спонтанные боли в животе (2-3-й день - 75,1%), тогда как в контрольной группе клиническое улучшение отмечено лишь к концу 1-й нед. Повышение неспецифических факторов защиты, в частности лизоцима слюны у больных, получавших зостерин, было выражено, в то время как при лечении плантаглюцидом - не выражено (табл. 38).

Гистологический анализ 122 биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в различные сроки наблюдений выявил особенности динамики структурных изменений у больных, получавших плантаглюцид и зостерин (табл. 39).

Как видно из табл. 39, у больных, получавших зостерин, установлена возможность обратимости патоморфологических изменений, а у больных, получавших плантаглюцид, через 1,5-2 года отмечали увеличение структурных изменений, в том числе и с субатрофией слизистой оболочки антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. При морфометрическом изучении состояния покровно-ямочного эпителия и клеточных элементов собственной пластинки СОЖ фундального отдела отмечали увеличение дисплазии, увеличение митотического индекса до 2,5%, что свидетельствовало о нарушении процессов дифференцировки клеток покровного эпителия, в то время как в группе больных, получавших зостерин, уже через 1 мес происходила нормализация митотического индекса до 1%. Дифференцировка эпителиоцитов была более выражена, что проявлялось уменьшением дисплазии покровно-ямочного эпителия и увеличением его объемной доли с 40,8 до 48,6%.

Таким образом, у больных при назначении зостерина происходила нормализация репара-

тивного процесса и восстановление зрелых эпителиоцитов, что свидетельствует о восстановлении структуры слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Анализ продолжительности ремиссии у больных основной группы и группы-прототипа показал, что в отдаленные сроки наблюдения (через 2 года) более выраженный клинический эффект отмечался у больных, получавших зостерин. Так, за 2 года наблюдения число обострений у больных в группе, получавших зостерин, по сравнению с аналогичным показателем у больных, получавших плантаглюцид по способу-прототипу, снизилось в 3,4 раза.

Таблица 38.

**Лизоцим слюны у больных с гастроэнтерологической патологией
после лечения зостерином и плантаглюцидом**

Группа больных	Лизоцим слюны	
	до лечения	после лечения
Больные, получавшие плантаглюцид	6,9±0,8	13,3±1,5
Больные, получавшие зостерин	6,08±0,9	22,3±1,8

Таблица 39.

**Морфологические изменения слизистой оболочки желудка
и двенадцатиперстной кишки до и после лечения зостерином и плантаглюцидом**

Место взятия биоптата слизистой оболочки	Сроки наблюдения	Количество исследуемого биоптата	Лечение плантаглюцидом; морф. форма гастрита, дуоденита			Количество исследуемого биоптата	Лечение зостерином; морф. форма гастрита, дуоденита		
			1	2	3		1	2	3
Фундальный отдел желудка	До лечения	4	-	4	1	6	3	3	1
	После лечения:								
	через 1 месяц	5	1	4	1	6	4	2	1
	через 9-12 месяц	5	1	4	1	6	4	2	1
	через 1,5-2 года	5	2	3	1	6	3	3	1
Антральный отдел желудка	До лечения	8	1	6	1	5	3	2	1
	После лечения:								
	через 1 мес	4	1	3	1	6	4	2	1
	через 9-12 мес	4	1	2	1	6	4	2	1
	через 1,5-2 года	5	1	3	1	7	5	2	1

Двенадцати- перстная киш- ка	До лечения	4	2	2	1	6	3	3	1
	После лечения:								
	через 1 мес	4	2	2	1	6	5	1	1
	через 9-12 мес	5	2	3	1	6	5	1	1
через 1,5-2 года	8	4	2	2	5	4	1	1	

Примечание. 1 - поверхностный гастрит (дуоденит); 2 - диффузный гастрит (дуоденит); 3 - субатрофический, атрофический гастрит (дуоденит).

Пример 1. Больной 19 лет с хроническим эрозивным гастродуоденитом со сниженной кислотообразующей функцией желудка, период обострения, дисбактериоз кишечника (протейный), субкомпенсированный, местный. Эндоскопически установлены выраженные диффузные гиперемия и отек складок слизистой желудка, множественные эрозии антрального отдела желудка, умеренно выраженный бульбит. В анализе кала на дисбактериоз получен рост протей.

В лечебный комплекс включена диета № 1 и зостерин по 1,0 г 3 раза в день натошак в геле. Болевые ощущения купировались на 3-й день.

Эндоскопический контроль на 15-й день лечения: эрозии эпителизировались, уменьшились гиперемия и отек складок слизистой, в анализе кала на дисбактериоз протей не обнаружен. Лизоцим слюны повысился с 2,5 до 25 мг. Осложнений и побочных эффектов не отмечалось. Следовательно, использование пектина морских трав - зостерина привело к нормализации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и положительному эффекту лечения дисбактериоза кишечника. Рецидивов в течение 1 года не было.

Пример 2. Ребенок 3,5 лет после перенесенной кишечной инфекции в 1,5 года, плохой аппетит, периодически жидкий стул, чередующийся с запорами со слизью, «овечий кал», урчание кишечника. Изменений в копрограмме не обнаружено. На колоно-фиброскопии обнаружены гиперемия, отек и гипертрофия складок слизистой оболочки кишечника. При исследовании кала на дисбактериоз выделены E. coli 109 в 1 г, St. aureus 104 в 1 г. Диагноз: хронический колит. Дисбактериоз кишечника (ассоциация - эшерихии и стафилококк), субкомпенсированный, локальная форма.

Лечение биопрепаратами оказалось неэффективным. Назначено лечение зостерином по 375 мг 3 раза в день натошак в геле в течение 12 дней. Лечение проводилось амбулаторно. Стул нормализовался на 3-й день. Улучшение общего состояния на 3-й день. Исследование кала на дисбактериоз через 12 дней патогенной микрофлоры не выявило. Рецидивов в течение 6 мес не было.

Таким образом, использование нового способа лечения гастроэнтерологических заболеваний путем введения зостерина приводит к сокращению сроков лечения и уменьшению рецидивов за счет повышения факторов неспецифической защиты.

6.4. Применение зостерина при хроническом гепатите

Зостерин применяли в качестве пищевой добавки в соки, кисели или в качестве водных растворов (0,5%) у детей с хроническим гепатитом. Давность заболевания составляла от 1,5 до 3 лет. Преобладали формы гепатита с умеренной биохимической активностью, резкими периодами ремиссии. Осуществлялся контроль за динамикой клинических проявлений гепатита, активностью цитолитического синдрома, динамикой маркеров вируса.

Длительное применение лечебного питания с зостерином привело к стабилизации патологического процесса в печени у 74% больных (фаза ремиссии более 6 мес), снижению активности трансаминаз в среднем в 2 раза в 100% случаев, у части больных снизилась концентрация HBsAg.

Применение лечебного питания с зостерином перспективно у больных хроническим гепатитом, целесообразно включение также в базисную терапию хронических гепатитов с длительным применением до стойкой нормализации патологического процесса в печени (нормализация печеночно-клеточных ферментов, улучшение состояния, уменьшение размеров печени).

6.5. Применение зостерина в лечении пищевой аллергии

При лечении аллергических состояний в клинике широко применяются энтеросорбенты (активированный уголь, энтеродез, полифепан и др.). Это и послужило основанием для введения в схему лечения детей (с проявлениями пищевой аллергии) диеты, обогащенной зостерином.

Под наблюдением находилось 15 детей с кожно-респираторными проявлениями пищевой аллергии: из них 7 детей с очаговым и диффузным нейродермитом, 4 - с экземой, 2-е атопическим дерматитом и пищевой бронхиальной астмой, 2-е рецидивирующей крапивницей и отеком Квинке. У всех детей было проведено комплексное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование.

Диагноз пищевой аллергии верифицирован на основании анализа аллергологического анамнеза, пищевого дневника, элиминационно-провокационных и скарификационных кожных проб, определения специфических IgE к пищевым аллергенам. У 8 детей пищевая аллергия сочеталась с бытовой и пылевой субклинической сенсibilизацией, у 2 - этиологически значимой бытовой сенсibilизацией. Все дети получали диету с пектином, 8 детей получали комплексное лечение с антимедиаторными препаратами.

Эффективность лечения оценивалась по снижению кожно-респираторных проявлений аллергоза, показателям иммунного статуса. Применение диеты с зостерином привело к улучшению клинического состояния у всех наблюдаемых больных, у 3 из них достигнута длительная ремиссия (более 1 года). При кратковременном применении обогащенной пектином диеты на фоне противоаллергического лечения быстрее достигалось состояние ремиссии.

Таким образом, включение диеты, обогащенной зостерином, целесообразно в комплексном лечении больных с пищевой аллергией.

7. КОМБИНИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ЗОСТЕРИНА В ПАРАФАРМАЦИИ

В последние годы в лечебно-профилактическом питании все в большем объеме используются биологически активные вещества. Этот динамический процесс обусловлен прежде всего более глубоким пониманием сути физиологических потребностей человека в питании (от рождения до глубокой старости) в разных климатических, трудовых и других условиях.

Применение новых, безвредных биологически активных добавок представляет не только теоретический, но и практический интерес. Их наличие позволяет расширить ассортимент и повысить биологическую ценность пищевых продуктов, придать им определенную направленность, а также изменить структуру потребления пищевых продуктов населением в соответствии с известными теориями сбалансированного и адекватного питания. Задача создания такого рода специализированных лечебно-профилактических (парафармацевтических) пищевых добавок может быть решена путем разработок и применения технологий с целью придания таковым новых качеств или усиления имеющихся целебных свойств. Биологически активные добавки, аккумулируя в небольшом объеме высокую биологическую активность, способны влиять на глубинные обменные процессы. Малая энергетическая ценность при высокой биологической активности делает эти добавки особенно значимыми для больных ожирением, где использование многих пищевых веществ лимитируется уровнем их энергетической емкости. Широкое распространение избыточной массы тела (ИМТ) и ожирения в нашей стране (более 50% населения), частое сочетание ИМТ с такими тяжелыми заболеваниями, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и др., позволяет рассматривать использование этих добавок не только как один из способов терапевтического воздействия при ожирении, но и как метод лечения и профилактики сопутствующих ему заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начатое в 1986 г. в ТИБОХ ДВО РАН исследование медико-биологических свойств зостерина сегодня нашло широкий отклик среди врачей-специалистов, успешно продолжающих изучать прикладные возможности этого уникального биополимера. В немалой степени данному процессу способствуют удобство в применении зостерина (растворы, коктейли, пищевые добавки, композиции и т.д.), органолептические показатели, совместимость со многими видами медикаментозной терапии, а также свойство уменьшать дозировку и продолжительность приема известных лекарственных средств.

Исследование медико-биологической активности зостерина в значительной степени стимулировало дальнейшее изучение его физико-химических, гелеобразующих и ионосвязывающих свойств.

Проведенные токсикологические исследования показали отсутствие каких-либо негативных влияний зостерина на жизненно важные функции организма. Вместе с тем в ходе эксперимента прослеживаются тенденции улучшения ряда показателей, в частности, отмечены закономерности, расцениваемые как положительное кардиотропное действие. Полученные данные не останутся без внимания специалистов, изучающих отдельные стороны фармакологической активности зостерина.

Слабой стороной большинства работ по изучению активности перорально назначаемых биополимеров является отсутствие данных по фармакокинетике конкретного биополимера. Проведенная биоиндикация поступления ³H-зостерина и его метаболитов в кровяное русло и ткани органов указывает на возможность всасывания по крайней мере низкомолекулярных фрагментов зостерина в тонкой кишке с последующим распределением его молекул по органам и тканям организма. Выясненные закономерности фармакокинетики зостерина позволяют объективно осмысливать механизм его терапевтического действия и прогнозировать направленность эффекта.

Анализ установленных видов биологической активности, антидотного действия, а также клинко-терапевтических эффектов зостерина позволяет, как это логически вытекает из данных, приведенных в книге, подчеркнуть глубокую внутреннюю обусловленность биологических эффектов молекулярной структурой, физико-химическими свойствами и фармакокинетикой исследуемого биополимера. С одной стороны, зостерин является высокоактивным полианионным адсорбентом, который, проходя по желудочно-кишечному тракту, связывает и выводит из организма ионы тяжелых металлов, желчные кислоты, патогенные микроорганизмы (включая их прямое ингибирование) и т.д., вносит существенный вклад в проявление таких видов активности, как антидотная, гипохолестеринемическая, антибактериальная, геропротекторная, противовоспалительная и антиаллергическая. С другой стороны, низкомолекулярные фрагменты зостерина, попадая в кровяное русло, ткани и органы, приходят в непосредственный контакт с рецепторными структурами клеток (в частности, иммунокомпетентными), что в свою очередь индуцирует реактивные изменения функционального состояния последних. Каков вклад этого влияния зостерина в общие и местные механизмы регуляции, обеспечивающие тот или иной эффект, каковы молекулярные и клеточные механизмы такого взаимодействия, еще предстоит изучить. Вместе с тем при изучении механизма иммуностимулирующего действия зостерина нами оценены результаты контактного (специфического) влияния его молекул на иммунокомпетентные клетки и фагоциты в изолированной системе *in vitro*. На рис. 28 приведена рабочая схема, на которой представлены: виды биологической активности зостерина, непосредственно наблюдаемый эффект и прогнозируемая доля специфического действия молекул зостерина, обуславливающая тот или иной биологический эффект.

Далеко не выяснена также роль метаболитов зостерина, образующихся в толстой кишке под действием специфических внеклеточных бактериальных гликозидаз. К таковым метаболитам в первую очередь относятся короткоцепочечные монокарбоновые кислоты (КМК)

- уксусная, масляная и пропионовые кислоты (в литературе эти кислоты часто обозначают как летучие жирные кислоты ЛЖК). Некоторые исследователи полагают, что терапевтическое действие растворимых пищевых волокон на такие заболевания, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет и др., связано прежде всего с их влиянием через посредство поступающих в кровь КМК на биохимический цикл глюкоза-жирные кислоты.

Рис 28.

Виды биологической активности зостерина

Активность	Прогнозируемая доля специфической активности
Иммуномодулирующая	< 50%
Противовирусная	> 50%
Антибактериальная	> 50%
Противоопухолевая	Нет
Радиозащитная и антигеморрагическая	< 50%
Гипохолестеринемическая	> 50%
Противоязвенная	< 50%
Геропротекторная	< 50%
Антиаллергическая	> 50%
Антидотная	100%

- Стимуляция иммунных реакций гуморального и клеточного типа, снижение активности Т-супрессоров, митогенное действие
- Ингибирование инфекционности вирусов: полиомиелита II типа, Коксаки А7, Коксаки В2, аденовируса 7 типа
- Подавление роста микроорганизмов: *Yersenia pseudotuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*
- Подавление роста и метастазирования экспериментальных опухолей: карциномы Эрлиха, карциномы легкого Льюис, вирус индуцированного лейкоза Раушера
- Препятствие кровотечению у облученных животных посредством усиления восстановительных процессов
- Связывание холестерина и его биосинтетических предшественников
- Нормализация морфофункциональных особенностей желудка и двенадцатиперстной кишки, подавление роста *Helicobacter pylori*
- Продление средней продолжительности жизни экспериментальных животных посредством полифункционального влияния (энтеросорбция, иммуномодуляция, снижение уровня холестерина и т. д.)
- Нейтрализация алергизирующих субстанций
- Связывание катионов

Значительная работа еще должна быть проделана по исследованию возможностей и перспектив клинического применения зостерина и его комплексных форм при разных формах патологии, особенно по созданию пищевых добавок, обладающих менее широким, но более выраженным терапевтическим действием. Наметившаяся тенденция внедрения зостерина в практическую медицину и лечебно-профилактическое питание позволяет оптимистически рассматривать ближайшие перспективы этих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ажзихин И.С.; Шпаков Ю.Н., Мехтиханов С.Д., Гандель В.Г.* Применение метаболитов морских организмов в народном хозяйстве и медицине. — Кишинев, 1980.
2. *Ажзихин И.С., Аразашвили А.И., Аракелоев Н.Н.* и др. Особенности действия и перспективы применения в медицине деградированных альгинатов // *Фармация*. 1988. № 1. С. 77-85.
3. *Артюков А.А., Лоенко Ю.Н., Ковалев В.В. и др.* Способ получения пектина из морских трав: Пат. РФ № 2000064. 1992.
4. *Барашков Г.К.* Сравнительная биохимия водорослей. — М, 1972.
5. *Бондаренко О.Д., Оводов Ю.С.* О щелочной деградации зостерина // *Химия природных соединений*. 1972. № 3. С. 385-386.
6. *Быкова Н.И., Третьякова Л.С., Юбицкая Н.С., Землянухина Е.С.* Восстановительное лечение больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата обменно-дистрофической этиологии с применением зостерина и грязевых аппликаций // *Материалы научно-практической конференции, посвященной 15-летию санатория “Синегорские минеральные воды”* (Южно-Сахалинск, июнь 1996 г.). — Владивосток, 1996. С. 138-140.
7. *Волошин А.И.* Клинико-экспериментальное обоснование реабилитационного лечения хронического первичного гастродуоденита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ Киевский гос. ин-т усоверш. врачей. — М., 1988- 39 с.
8. *Воронцов И.М.* Опыт применения морской капусты - ламинарии в онкологической практике // *Тр. Запорож. гос. ин-та усоверш. врачей им. М. Горького*. — Запорожье, 1957. Т. 1. С. 27-31.
9. *Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.В., Гельштейн В.И.* Адаптационные реакции и резистентность организма, 2-е изд. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1979.
10. *Запорожец Т.е., Беседнова Н.Е., Лямкин Г.П.* и др. Влияние зостерина - пектина из морской травы *Zostera* - на выживаемость животных с экспериментальным псевдотуберкулезом // *Всесоюзная научно-практическая конференция по иерсиниозам: Тез. докл.* — Владивосток, 1989. Т. 2. С. 27-29.
11. *Звягинцева Т.Н., Шевченко Н.М.; Елякова Л.А.* Ламинарины бурых водорослей // 8-я Всесоюзная конференция по химии и биохимии углеводов: Тез. докл. — Пушкино. 1987а. С. 102-103.
12. *Звягинцева Т.Н., Широкова Н.И., Сундукова Е.В.* и др. р-1,3; р-1,6-глюканы и продукты их ферментативной трансформации в качестве иммуномодулирующих агентов // Симпозиум “Структура, биосинтез и функции молекулярных элементов иммунной системы”: Тез. докл. — Пушкино, 1987б. С. 47.
13. *Ермольева Э.В., Вайсберг Г.И.* Стимуляция неспецифической резистентности организма и бактериальные полисахариды. — М., 1976.
14. *Ерохин В.Е., Чуриное Ю.С.* Перспектива использования черноморских водорослей для получения пектинов // *Биологически активные вещества морских организмов*. — М., 1990. Вып. 1. С. 115-130.
15. *Игнатенко Л.А., Енякоев Л.А., Оводова Р.Г.* Влияние биогликанов природного происхождения на популяцию клеток стволовой фракции кроветворения // *Стволовая и кроветворная клетка в норме и при патологии*. — Томск, 1988. С. 46-47.
16. *Кардакова Е.А., Кизеветтер И.В.* Морские травы Дальнего Востока. — Владивосток, 1953.
17. *Кизеветтер И.В.* Промысел и обработка морских растений в Приморье. — Владивосток. 1960.
18. *Кизеветтер И.В.* Биохимия сырья водного происхождения. — М., 1973.

19. Кизеветтер И.В., Суховеев М.В., Шмелькова Л.П. Промысловые морские водоросли и травы дальневосточных морей. — М., 1981.
20. Китайская Л.С. Патогенетические аспекты восстановительного лечения ишемической болезни сердца природными факторами // Материалы научно-практической конференции, посвященной 15-летию санатория “Синегорские минеральные воды” (Южно-Сахалинск, июнь 1996 г.). — Владивосток, 1996. С. 93-96.
21. Ковалев В.В., Оводова Р.Г., Глазкова В.Е. и др. Способ получения пектина из морских трав: А.с. СССР № 921500. 1980.
22. Левина А.И. О содержании аскорбиновой кислоты в морской траве (*Zostera nana*) // Докл. АН АЗССР. 1949. Т. 5, № 1. С. 30-34.
23. Легенько О.С., Баранов В.С. Влияние различных солей кальция на студнеобразующие свойства пектина морской травы zostеры // Исслед. по технол. рыб. продуктов. 1975. № 6. С. 100-103.
24. Лимфоциты. Методы. — М., 1990.
25. Лоенко Ю.Н., Оводова Р.Г., Артюков А.А., Ковалев В.В. Влияние полисахарида zostерина на иммунобиологическую реактивность интактного организма // Научная конференция по актуальным проблемам иммунологии: Тез. докл. Владивосток, 1987. С. 129.
26. Лоенко Ю.Н., Лямкин Г.П., Артюков А.А., Еляков Г.Б. Биологически активные полисахариды морских водорослей и морских цветковых растений // Растит, ресурсы. 1991. Т. 27, вып. 3. С. 150-160.
27. Лукина Г.Д. Химический состав, строение и свойства полисахаридов трав Черного моря и пути их использования. — Одесса, 1988.
28. Лямкин Г.П., Артюков А.А., Ковалев В.В., Лоенко Ю.Н. Влияние zostерина, альгината натрия и различных видов пектинов на связывание и выведение свинца из организма // Всесоюзный семинар по проблемам производства продукции из красных и бурых водорослей: Тез. докл. — Владивосток, 1987. С. 67-68.
29. Лямкин Г.П., Попов А.М., Лоенко Ю.Н. и др. Применение лечебно-профилактического средства zostерина среди работников свинцового завода п. Рудная Пристань // Научно-практический семинар по экологическим проблемам Дальнереченского района: Тез. докл. — Дальнегорск. 1989. С. 42-43.
30. Лямкин Г.П., Лоенко Ю.Н., Артюков А.А. и др. Применение низкомале-токсилированного пектина из морских трав (зостерина) в качестве элемента лечебно-профилактического питания при свинцовой интоксикации // Всесоюзная конференция по химии пищевых веществ, свойствам и использованию биополимеров в пищевых продуктах: Тез. докл. — Могилев, 1990.
31. Методы анализа пищевых продуктов. — М, 1988.
32. Мирошников В.И. Зостера как промышленное сырье // Журн. прикл. химии. 1940. Т. 13, № 10. С. 1477-1489.
33. Митина Л.Л. Получение zostерина и zostерата натрия и изучение их свойств // Исслед. по технол. рыб. продуктов, 1971. №2, С. 110-113.
34. Михайская Л.В., Оводова Р.Г., Оводов Ю.С. Пектиновые вещества морских трав. VI. Исследование деградированного zostерина // Химия природ. соединений. 1971. № 3. С. 246-249.
35. Михайская Л.В., Оводова Р.Г., Оводов Ю.С. Пектиновые вещества морских трав. IX. Исследование деградированного zostерина (II) // Химия природ. соединений. 1973. № 1. С. 3-6.
36. Оводов Ю.С., Адаменко М.Н. Предварительный анализ состава полисахаридных фракций // Химия природ, соединений. 1969. № 4. С. 203-206.
37. Оводова Р.Г. Полисахариды морских трав (сем. Zosteraceae) // Химия и биохимия углеводов: Материалы 4-й Всесоюз. конф. — Львов, 1969. С. 130-140.

38. *Оводова Р.Г.* Химическое исследование зостерина - пектина из морских трав: Автореф. дис.... канд хим. наук. — Владивосток, 1971.
39. *Оводова Р.Г., Мирошниченко В.А., Молчанова В.И.* и др. Структура и противоязвенная активность зостерина - пектина морских трав // XIV Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Реф. докл. и сообщ. 1989. Т. 1. С- 470.
40. *Овчинников Ю.А.* Биоорганическая химия. — М., 1987.
41. *Паймеева Л.Г.* Распределение зарослей зостеры в заливе Петра Великого // Изв. ТИНРО. 1973. Т. 87. С. 145-148.
42. *Паймеева Л.Г.* Характеристика зарослей и состояние запасов зостеры в юго-западной части залива Петра Великого от бухты Бойсмана до бухты Сивучьей // Изв. ТИНРО. 1974. Т. 92. С. 153-157.
43. *Паймеева Л.Г.* Распространение и запасы зостеры в Приморье от мыса Поворотного до мыса Белкина // Исследования по биологии рыб и промысловой океанографии. — Владивосток: ТИНРО, 1979. Вып. 10. С. 149-154.
44. *Паймеева Л.Г.* Продукция зостеры (*Zostera marina* L. и *Zostera asi-atika* Miki) залива Петра Великого // Промысловые водоросли и их использование. М.: ВНИРО, 1981. С. 68-74.
45. *Паймеева Л.Г.* Биологическое обоснование рационального промысла зостеры // Шельфы: проблемы природопользования и охраны окружающей среды. — Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1982. С. 112.
46. *Попов А.М., Лямкин Г.П., Артюков А.А.* и др. Изучение фармакокинетики зостерина - пектина из морской травы *Zostera asiatica* if Докл. АН СССР. 1990. Т. 315. №1.0.232-23.
47. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: цветковые растения, их химический состав, использование; семейства *Butomaceae* *Typhsaceae*. — СПб.: Наука. 1994. С. 14-16.
48. *Розкин М.Я., Левина М.Н., Ефимов В.С., Усов А.И.* Сравнительное исследование антикоагулянтной активности сульфатированных полисахаридов бурых морских водорослей // Фармакология и токсикология. 1988. Т. 5, № 4. С. 63-67.
49. *Розкин М.Я., Левина М.Н., Каменева Н.С.* и др. Изучение механизма антикоагулянтного действия фукоиданов // Фармакология и токсикология, 1989. Т. 52, №3.0.48-51.
50. *Супрунов Н.И., Титовец Г.И.* Способ получения пектина из морских трав: А.с. СССР, № 403396. 1971.
51. *Тан Цзянзюнь.* Особенности культивирования каррагинана и его использование // Шенгу Хуасюе Юй Дзиньчжань. 1986. № 4. С. 42-45.
52. *Тахтаджян А.* Система магнопифитов. — М.: Наука, 1987.
53. *Ген Хак Мун, Кондратьева Л.М., Гаретова Л.А.* Штормовые выбросы морских водорослей и трав как сырье для биотонверсии // Биотехнология. 1989. Т. 5, №1. С. 78-80.
54. *Турова А.Д., Гладких А.С.* Биологическая активность полисахаридов растительного происхождения // Фармакология и токсикология. 1965. Т. 28, № 4. С. 498-504.
55. *Усов А.И.* Полисахариды красных морских водорослей // Прогресс химии углеводов.— М., 1985. С. 77-96.
56. *Усов А.И.* Полисахариды морских водорослей: проблемы изучения и использования // Биологически активные вещества морских организмов. — М., 1990. Вып. 1. С. 97-117.
57. *Уткина Н.К., Казанцева М.В.* Антиоксиданты морских водорослей, флавокоиды // Биологически активные вещества при комплексной утилизации гидробионтов. Тез. конф. — Владивосток, 1988. С. 102-103.
58. *Учитель И.Я.* Макрофаги в иммунитете. — М., 1978.
59. *Фомина И.П., Наеашин С.М., Преображенская М.Е., Розенфельд Г.Я.* Сравнительное изучение биологического действия полисахаридов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1966. Т. 31. № 5. С. 79-83.

60. Хсигимченко С.В., Светашев В.И. Сравнительное исследование жирных кислот макрофитов Японского моря // Биология моря. 1983. № 5. С. 45-50.
61. Чернух А.М. Воспаление. — М., 1979.
62. Шапошникова Г.М., Бородина Н.П., Снегирева А.Е.; Шевлягин В.Я., Лоенко Ю.Н., Попов А.М., Еняков Г.Б. Ингибирующее влияние полисахаридов морского генеза на развитие вирусиндуцированного лейкоза Раушера // Докл. РАН- 1992. Т. 324. № 4. С. 881 -884.
63. Шibaева В.И., Оводова Р.Г., Оводов Ю.С. Пектиновые вещества морских трав. VII. Ацетоллиз зостерина // Химия природ, соединений. 1971. № 3. С. 249-252.
64. Шibaева В.И., Оводова Р.Г., Оводов Ю.С. Пектиновые вещества морских трав. XI. Исследование некоторых продуктов ферментативного гидролиза зостерина //Химия природ, соединений. 1974. №3. С. 289-293.
65. Якубович В.С., Раскина Л.П., Шенкер М.Б. и др. Разработка покрытий на раны и ожоги на основе альгината натрия // Проблемы производства продуктов из красных и бурых водорослей. — Владивосток, 1987. С. 62-63.
66. Янькова В.И., Кнышова В.В., Третьякова Л.С.; Казакова АЛ, Салов В.А. Использование пектина - зостерина для первичной профилактики атеросклероза // Hi Международный симпозиум врачей: Тез. докл. Анапа, 1995. С. 136-137.
67. Ясницкий Б.Г., Безуглая Л.П., Оридорога В.А. и др. Получение и клинические испытания гемостатических рассасывающихся альгинатных материалов // 8-й Всесоюз. науч. симпоз. "Синтетические полимеры медицинского назначения": Тез. докл. — Киев. 1989. С. 223-224.
68. Abdel-Fattah A.F., Hussein MM, Salem H.M. Studies of the purification and some properties of sargassan, a sulphated heteropolysaccharide from *Sargassum linifolium* // Carbohydr. Res. 1974. Vol. 33, № 1. P. 9-17.
69. Abdel-Fattah A.F., Hussein M.M., Fouad S.T. Carbohydrates of the brown seaweed *Dictyota dichotoma* // Phytochemistry. 1978. Vol. 17, № 4. P. 741-743.
70. Arakawa S., Ito M., Tejima S. Promoter function of carrageenan on development of colonic tumors induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rats // J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1988. Vol. 34, № 6. P. 577-585.
71. Arakawa S., Okumura M., Yamada S. et al. Enhancing effect of carrageenan on the induction of rat colonic tumors by 1,2-dimethylhydrazine and its relation to glucuronidase activities in faces and other tissues // J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1986. Vol. 32, № 5. P. 481-485.
72. Baba M; Nakajima M., Schols D. et al. Pentosan polysulfate, a sulfated oligosaccharide, is a potent and selective anti-HIV agent in vitro // Antiviral Res. 1988. Vol. 9, № 6. P. 335-343.
73. Bacon J.S.D. The occurrence of apiose in polysaccharide fractions from certain plants // Biochem. J. 1963. Vol. 89, № 3. P. 1038.
74. Bacon J.S.D., Cheshire M.V. Apiose and mono-0-methylsugars as a minor constituents of the leaves of deciduous trees and various other species // Biochem. J. 1971. Vol. 124, № 3. P. 555-562.
75. Bate-Smith E.C. The phenolic constituents of plants and their taxonomic significance // Bot. J. Linn. Soc. 1968. Vol. 60, № 383. P. 325-356.
76. Beikin M., Hardy W.G., Perrault A., Sato H. Swelling and vacuolization induced in ascites tumor cells by polysaccharide from higher plants // Cancer Research. 1959. Vol. 19, № 10. P. 1050-1062.
77. Boutard B., Bouillant M.L., Chopin J; Lebreton P. Chimiotaxonomie flavonique des Huwes // Biochem. Syst. 1973. Vol. 1, № 3. P. 133-140.
78. Catanzaro P.J., Schwartz H.J., Graham R.C. Spectrum and possible mechanism of carrageenan cytotoxicity // A. J. Pathol. 1971. Vol. 64, № 2. P. 387-399.
79. Cerma E., Cape/to M. Fatty acid content of *Zostera* and some marine alga // Quad. Merceol. 1965. Vol. 4, № 2. P. 47-59; Chem. Abstrs. 1967. Vol.. 67, № 97674.

80. *Cowe R.R., Pariser E.R., Sinskey A.J.* Biotechnology of marine poly-saccharides. Wash., 1985.
81. *Coombe D.R., Parish C.R., Jakobsen K.B., Underwood P.A.* Sulfated polysaccharides with antimetastatic activity act by inhibiting tumor cell secreted endo-glycosidases : Symposia conferences held by the British society for developmental biology (Oxford, England, 1987)//Cell. Biol. Int. Rep. 1987a.Vol, 11, № 3. P. 253.
82. *Coombe D.R., Parish C.R., Ramshaw I.A., Snowden J.M.* Analysis of the inhibition of tumour metastasis by sulphated polysaccharides // Int. J. Cancer. 1987b. № 39. P. 82-88.
83. *De Clercq E.* Sulfated polysaccharides: an interesting approach toward the chemotherapy of AIDS // International symposium on antiviral chemotherapy. — Porto Ceivo, Sardinia, Italy, 1989. P. 34.
84. *Deacon-Smith R.A., Lee-Potter J. P., Rogers D.J.* Anticoagulant activity in extracts of british marine algae // Bot. Mar. 1985. Vol. 28, № 8. P. 333-338.
85. *Di Rosa M, Giroud J.P., Willoughby D.A.* Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine//J. Pathol. 1971. Vol. 104, № 1. P. 15-29.
86. *Dolfi A., Lupetti M., Giannese F.* Toxic effect of carrageenan on lymphoid-follicle associated epithelialcells of the bursa of fabricius of chickens // Cell. Tis. Res. 1981. Vol. 221, №1. P. 67-75.
87. *Ehresmann D.W., Deig E.F., Hatch M.T.* Antiviral properties of algal polysaccharides and related compounds // Marine Algae in Pharmaceutical Science. — B., 1979. P. 293-301.
88. *Fujihara M., Iizima N., Yamamoto Y., Nagumo T.* Purification and chemical and physical characterization of an antitumor polysaccharide from the brown seaweed *Sargassum fulvellum* // Carbohydr. Res. 1984. Vol. 125, № 1. P. 97-106.
89. *Goas G., Lacher F., Goas M.* Mise en evidence des acides pipecolique et 5-hydroxypipecoiique dans certains halophytes // C.f. acad. Sci. D. 1970. Vol. 271. №16. P. 1368-1371.
90. *Harborne J.B., Williams C.F.* Occurrence of sulfated flavones and caffeic acid esters in members of the *Fiuviales* // Biochem- Syst. and Ecol. 1976. Vol. 4, № 1, P. 37-41.
91. *Heintz A.H., Tore L.* Marine algae in pharmaceutical science. Vol. 2. — B., N.Y., 1982.
92. *Hirabayashi J., Iwata S.* et al. Inhibitory effect of a lichen polysaccharide sulfate, GE-3-S, on the replication of human immunodeficiency virus (HIV) in vitro //Chem. Pharm. 1989. Vol. 37, № 9, P. 2410-2412.
93. *Hussein M.M., Abdes-Aziz A., Salem H.M.* Sulphated heteropolysaccharides from *Padina pavonia* // Phytochemistry. 1980. Vol. 19, № 10. P. 2131-2132.
94. *Iozzo R.V., Wight T.N.* Isolation and characterization of proteoglycans synthesized by human-colon and colon-carcinoma // J. Biol. Chem. 1982. Vol. 257, № 18. P. 1135-1144.
95. *Ishizaka S., Hasuma T., Otani S., Monsawa S.* Lymphocyte-activation by purified carrageenan // J. Immunol. 1980. Vol. 125. № 5. P. 2232-2235.
96. *Ito M., Baba M., Sato A.* et al. Inhibitory effect of dextran sulfate and heparin on the replication of human immunodeficiency virus (HIV) in vitro // Antivir. Res-1987. Vol. 7, № 6. P. 361-367.
97. *Johnson E., Bogwald J., Seljelid R.* Evidence that aragose must be internalized to simulate mouse macrophages in vitro // Scand. J. Immunol. 1982, Vol. 16, № 6. P. 525-530.
98. *Kashiwagi M., Mynderse J.S., Moore R.E., Norton T.R.* Evaluation of pacific basin marine-algae // J. Pharm. Sci. 1980. Vol. 69, № 6. P. 735-738.
99. *Lyamkin G.P., Artyukov A.A., Loenko Yu.N.* The application of marine natural polysaccharides to remove lead ions from organisms // Proceeding of the Sixth international symposium on marine natural products. Dakar, Senegal, 1989 (addendum).P.12.
100. *Maruyama H., Nakajima J., Yamamoto I.* A study on the anticoagulant and fibrinolytic activities of a crude fucoidan from the edible brown seaweed *Laminaria religiosa*, with special reference to its inhibitory effect on the growth of sarcoma 180 ascites cells subcutaneously implanted into mice // Kitasato Aron. Exp. Med. 1987. Vol. 60, № 3. P. 105-121.

101. Mayer A.M.S., Diaz A., Pesoe A. et al. Biological activity in *Macrocystis pytifera* from Argentina: sodium alginate, fucoidan and laminaran. III. Antiviral activity // Twelfth international seaweed symposium. Hydrobiologia. — Netherlands, 1987a. Vol. 151/152. P. 497-500.
102. Mayer A.M.S., Krotz L., Bonfil R.D. et al. Biological activity in *Macrocystis pyrifera* from Argentina: sodium alginate, fucoidan and laminaran. I. Antitumor, cy-totoxicity and humoral response // Twelfth international seaweed symposium. Hydrobiologia. — Netherlands, 1987b. Vol. 151/152. P. 483-489.
103. Mon H; Kamei H., Nishide E., Nisizawa K. Sugar constituents of some sulfated polysaccharides from the sporophylls of wakame (*Undaria pinnatifida*) and their biological activities // Marine algae in pharmaceutical sciences. — B.; N.Y., 1982. Vol.2. P. 109-121.
104. Munro M.H.G., Luibrand R.T., Blunt J.W. The search for antiviral and anticancer compounds from marine organisms // Bioorganic marine chemistry. Berlin; Heidelberg. 1987. Vol. 1. P. 93-176.
105. Nagumo T., Iizima-Mizui N., Fujihara M. et al. Separation of sulfated, fucosaccharides from the brown seaweed *Sargassum kjellmanianum* and their heterogeneity and antitumor activity // Kitasato Arch. Exp. Med. 1988. Vol. 61, №1. P. 59-67.
106. Nakashima H., Kido Y., Kobayashi N. et al. Antiretroviral activity in a marine red alga: reverse transcriptase inhibition by an aqueous extract of *Schizymenia pacifica* // J. Cancer. Res. Clin. Oncol. 1987. Vol. 113, № 5. P. 413-416.
107. Nishihara A., Takano K., Kusama M. A study on the carbohydrates of *Zostera marina* L. // Kenkyu Kyo-Tokio Kasei Daigaku. 1990. Vol. 30, № 2. P. 37-42; Chem. Abstrs. 1990. Vol. 13, № 227966.
108. Nisizawa K. Специфические особенности компонентов морских водорослей и их применение в космических и парфюмерных товарах // Fragrance J. 1985. Vol. 13, № 4. P. 100-105.
109. Niocia H., Amano H., Arashima K. et al. Antitumour activity of polysaccharides and lipids from marine algae // Nippon suisan gakkaiishi. 1989. Vol. 55, № 7. P. 1265-1271.
110. Ovodov Yu.S., Mikheyskaya L.I., Ovodova R.G., Krasikova I.N. The pectic substances of *Zosteraceae*. Pt V. Smith degradation of *Zosterine* // Carbohyd. Res. 1971. Vol. 18, № 2. P. 319-322.
111. Ovodov Yu.S., Ovodova R.G., Shibaeva V.I., Mikheyskaya L.V. Further structural studies of *zosterine* // Carbohyd. Res. 1975. Vol. 42, № 1. P. 197-199.
112. Ovodova G.R., Vaskovsky V.E., Ovodov Yu.S. The pectic substances of *Zosteraceae* // Carbohyd. Res. 1968. Vol. 6. P. 328-332.
113. Ovodova R.G., Ovodov Yu.S., Mikheyskaya L.V. et al. A structural study of *Zosterine* (*Zosteraceae* Pectic Substance) // 8-th intern. Meeting on Chem. Natur. Subst. Daly, 1972. P. 365-366.
114. Paskins-Hurlburt A.J., Tanaka Y., Skoryna S.C. Fucoidan: isolation and metal binding properties // Bot. Mar. 1976. Vol. 19, № 5. P. 327-328.
115. Paskins-Hurlburt A.J., Skoryna S.C., Tanaka Y. et al. Fucoidan: its binding of lead and other metals // Bot. Mar. 1978. Vol. 21, № 1. P. 13-22.
116. Phouphas C. Sur la presence des organites elaboreurs du tanin (taninopiastes) chez les *Posidonia oceanica* Del. et *Zostera marina* // L. C.r. Acad. Sci. D. 1962. Vol. 255, № 6. P. 1314-1315.
117. Proksch P., Wisdom Ch., Rodriguez E. Analysis of phenolic acids by high performance liquid chromatography using a step-wise gradient // Z. Naturforsch. C. 1981. Vol. 36, № 5-6. P. 357-360.
118. Quackenbush R.C., Bunn D., Lingren W. HPLC-Determination of phenolic acids in the water-soluble extract of *Zostera marina* L. (eelgrass) // Aquat. Bot. 1986. Vol.24. P. 83-89.
119. Rothschild A. M., Gascon L.A. Sulfuric esters of polysaccharides as activators of a bradykinin-forming system in plasma // Nature. 1966. Vol. 212, № 5068. P. 1364.

120. Schimpf K., Lenhard J., Schaaf G. Influence of polysaccharide carrageenin on clotting mechanism of blood in rabbit in vitro and in vivo // *Thromb. Diatn. Haemorrh.* 1969. Vol. 21, № 3. P. 524-533.
121. Shibaeva V.I., Elykova L.A., Ovodov Yu.S. Pectic substances of Zosteraceae-III. Zosterinase activity of some invertebrates // *Comp. Biochem. Physiol.* 1970. Vol. 36. P. 183-187.
122. Shibaeva V.I., Ovodova R.G., Ovodov Yu.S. The pectic substances of zosteraceae. Pt X. Zosterinase activities of *Eulota maakii* and *Helix pomatia* // *Comp. Biochem., Physiol.* 1973. Vol. 46B. P. 561-564.
123. Splawinski J.A., Wojtaszek B., Grygiowski R.J. Endogeneous factors affecting arachidonic acid metabolism. I. Biosynthesis of prostacyclin and prostaglandins by carrageenan granulomas of rats // *Prostaglandins.* 1978. Vol. 16, № 5. P. 683-697.
124. Sugawara I., Itoh W., Kimura S. et al. Further characterization of sulfated homopolysaccharides as anti-HIV agents // *Experientia.* 1989. Vol. 45, № 10. P. 996-998.
125. Suzuki Y., Yamamoto I., Umezawa I. Antitumor effect of seaweed: partial purification and the antitumor effect of polysaccharides from *Laminaria angustata* Kellman var. *Longissima* Miabe // *Chemotherapy (Tokyo).* 1980. Vol. 29. P. 165-170.
126. Szabo S., Haith L.R.Jr., Reynolds E.S. Pathogenesis of duodenal ulceration produced by cysteamine or propionitrile: influence of vagotomy, sympathectomy, histamine depletion, H-2 receptor antagonists and hormones // *Dig. Dis. Sci.* 1979. Vol. 24, № 6. P. 471-477.
127. Takagi M., Funahashi S., Ohta K., Nakabayashi T. Phyllospadine, a new flavonoidal alkaloid from sea-grass *Phyllospadix iwatensis* // *Agric. Biol. Chem.* 1980. Vol. 44, № 12. P. 3019-3020.
128. Takahashi M. Studies on the mechanisms of host-mediated antitumor action of crude fucoidan from a brown marine alga *Eisenia bicyclis* // *J. Jap. Soc. Re-ticuloendothel. Sys.* 1983. Vol. 22. P. 269-283.
129. Takashi N., Terukazu N. Сахарные компоненты и антикоагулянтная активность фукозосодержащих сульфатированных полисахаридов в девяти видах бурых морских водорослей // *Ниппон ногэй кагаку кайси=и. Arg. Chem. Soc. Jap.* 1987. Vol. 61, № 3. P. 361-363.
130. Thomson A.W. Carrageenan and immune-response // *Biomedicine.* 1978. Vol. 28, № 3. P. 148-152.
131. Tveter-Galagher E., Wight T.N., Matbieson A.C. Effects of various types of carrageenans on human fibroblasts in vitro // *Marine algae in pharmaceutical science.* — B.:N.Y., 1982. Vol. 2. P. 51-64.
132. Usui T., Asaii K., Mizuno T. Isolation of highly purified "fucoidan" from *Eisenia bicyclis* and its anticoagulant and antitumor activities // *Agric. Biol. Chem.* 1980. Vol. 44, № 8. P. 1965-1966.
133. Van Overbeek J. Auxin in marine plants // *Bot. Gaz.* 1940. Vol. 101, № 3. P. 940-947.
134. Venkata Rao E., Ramana K. Structure and in vitro anti-coagulant activity of a new sulphated polysaccharide from a green seaweed *Cladophora socialis*. 17 IUPAC, I symposium on the chemistry of natural products. — India, 1990. P. 226.
135. Venkateswaran P.S., Millman I., Blumberg B.S. Interaction of fucoidan from *Pelvetia fastigata* with surface antigens of hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses // *Planta med.* 1989. Vol. 55, № 3. P. 265-270.
136. Wakabayashi K., Inagaki T., Fujimoto Y., Fukuda Y. Induction by degraded carrageenan of colorectal tumors in rats // *Cancer Lett.* 1978. Vol. 4, № 3. P. 171-176.
137. Weijian X., Weng Y., Qionghua C. Prevention and treatment of alloxan-induced diabetes in mice by the polysaccharides from *Laminaria japonica* and *Hericium ennaceus* // *Zhongguo Ya-oke Daxue Xuebao,* 1989. Vol. 20, № 6. P. 378-380.
138. Wight T.N., Ross R. Proteoglycans in prime arteries. 2. Synthesis and secretion of glucosaminoglycans by arterial smooth-muscle cells in culture // *J. Cell. Biol.* 1975. Vol. 67, № 3. P. 675.

139. Williams D.T., Jones J.K.N. The chemistry of apiose // Can. J. Chem. 1964. Vol.42, № 1. P. 69-72.
140. Willmer E.N. Cell and tissue culture. — L, 1965. 170 p.
141. Yamamoto I., Naguno T. et al. Antitumor effect of seaweeds. I. Antitumor effect of extracts from *Sargassum nnd Larninana il* Japan J. Exp, Med. 1974. Vol. 44, № 6. P. 543-546.
142. Yamamoto I., Naguno T., Fujihara M. et al. Antitumor effect of seaweeds. II. Fractionation and partial characterization of the polysaccharide with anti-tumor activity from *Sargassum T' fuivellum II* Japan J- Exp. Med. 1977. Vol. 47, № 3. P. 133-144.
143. Yamamoto I., Naguno T., Tvkahashi M. et al. Antitumor effect of seaweeds. 111. Antitumor effect of an extract from *Sargassum kjellmanianum II* Japan J. Exp. Med. 1951. Vol. 5:, № 3. P. 187-189.
144. Yamamoto I., Takahashi M., Tamura E., Maruyama H. Antitumor activity of crude extracts from edible marine algae against L-1210 leukemia // Bot. Mar. 1982. Vol. 25, Ns 9. P. 455-457.
145. Yamamoto I., Takahashi M., Suzuki T. et al. Antitumor effect of seaweeds. IV Enhancement of antitumor activity by sulfation of a crude fucoidan fraction from *SargassLim kjellmanianum II* Japan J. Exp. Ivied. 1984a. Vol. 54, № 4. P. 143-151.
146. Yamamoto I., Takahashi M., Tamura E. et al. Antitumor activity of edible mdrine algae: Effect of crude fucoidan fractions prepared from edible brown seaweeds against L-1210 leukemia// Hydrobiol. 1984b. Vol. 116 (SEP). P. 145-148.
147. Yamamoto I., Maruyama H. Effect of dietary seaweed preparations on 1,2-dimethylhydrazine-induced intestinal sarcinogenesis in rats // Cancer. Lett. 1985, Vol.26, № 3. P. 241-251.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОСТЕРИНОТЕРАПИИ
В КЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ г. ВЛАДИВОСТОКА**

**1. ЭКСТРАИММУННАЯ ТЕРАПИЯ
ПЕКТИНОМ МОРСКИХ ТРАВ ЗОСТЕРИНОМ
ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

Г.И. Цывкина. Центр клинической иммунологии и аллергологии

В настоящее время актуальность проблемы иммунодефицитов различного генеза не вызывает сомнений. Помимо генетически детерминированных дефектов установлены факты изменения параметров иммунной системы под влиянием факторов физической, химической и биологической природы. Выявлены причинно-следственные связи между изменениями или нарушениями иммунной системы и развитием в последующем заболеваний. Это в свою очередь объясняет необходимость назначения иммуностропной терапии при данной патологии. Основанием для ее назначения является обследование, которое состоит из клинико-иммунологического и лабораторно-иммунологического. При клинико-иммунологическом обследовании выделяют следующие синдромы: инфекционный, атонический (аллергический), аутоиммунный и иммунно-пролиферативный.

Целью нашего исследования являлось изучение иммуностропного действия пектина морских трав - зостерина.

Основную группу наблюдения составили лица (223 чел.) с клинико-иммунологическими признаками иммунодефицита (инфекционный синдром). Возраст обследованных от 12 до 51 года.

В соответствии с классификацией инфекционного синдрома в него входят такие рецидивирующие хронические инфекции верхних дыхательных путей и бронхоальвеолярного аппарата, как хронические бронхиты с часто повторяющимися обострениями и с единичными пневмониями в анамнезе; бронхиты с хронической инфекцией ЛОР-органов; хронические бронхиты с бронхоспастическим компонентом в сочетании с повышенной чувствительностью к ОРВИ; хронические пневмонии, часто рецидивирующие; флегманозные ангины в сочетании с хроническим тонзиллитом; перитонзиллярные абсцессы полости рта; хронические, гнойные часто рецидивирующие синуситы; средние отиты. Компонентами инфекционного синдрома являются хронические поражения кожи и слизистых. Желудочно-кишечные проявления инфекционного синдрома включают гастроэнтеропатии с хронической диареей, дисбактериозом. Урогенитальные - хронические пиелонефриты с частыми обострениями (без аномалий развития мочевыводящей системы) или урогенитальные инфекции. К больным инфекционным синдромом иммунодефицита (ИД) относятся те, у которых ОРВИ повторяется более 3-4 раза в год или протекает в сочетании с герпесом. Компонентами этого синдрома являются лимфоадениты, лихорадка неясной этиологии, длительный субфебрилитет. Структура обследованных по клиническим синдромам представлена в табл.1.

Учитывая цель исследования, в группу наблюдения включались больные вне обострения, когда заканчивался прием этиопатогенетических и иммунокорректирующих препаратов. Однако у больных оставались признаки астенизации и не нормализовались лабораторно-иммунологические параметры.

Применялся 0,5%-ный раствор зостерина - пектина внутрь по 200 мл 1 раз в день, утром натощак по схеме: 5 дней - прием, 2 дня - перерыв. Таких 3 цикла. Через 2 нед после клини-

ко-иммунологического обследования курс лечения повторялся, включая 3 цикла. Учитывая высокую энтеросорбирующую способность пектинов, дополнительно к лечению назначались биокомплексы (витамины + микроэлементы).

Исследования проводились на 3 группах наблюдения: 1-я контрольная группа - здоровые лица, 52 чел.; 2-я контрольная -больные с инфекционным синдромом иммунной недостаточности (ИН), без назначения зостерина (на 2-м месяце наблюдения назначались биокомплексы для сравнимости результатов), 63 чел.; опытная группа - больные с инфекционным синдромом ИН с назначением зостерина, 160 чел.

Результаты исследования

Параметры иммунологического обследования больных с инфекционным синдромом ИН до курса экстраиммунной терапии пектином морских трав - зостерином представлены в табл. 2. При анализе этих данных обращают на себя внимание изменения иммунологических показателей по клеточному и гуморальному звену иммунитета, несмотря на клиническое выздоровление больных. Это являлось обязательным условием для включения больных в группу наблюдения. Проанализированы иммунологические параметры в различных клинических группах по синдромам в сравнении с контрольной группой здоровья, которая принята за норму (табл.3).

Таблица 1.

Структура обследованных по клиническим синдромам

№ группы наблюдения	Клинический синдром	Количество больных	Соотношение, %
1	Бронхолегочный	32	14,35
2	Бронхолегочный + кожный	21	9,42
3	Бронхолегочный + патология ЛОР-органов	36	16,14
4	Бронхолегочный + кожный + патология ЛОР-органов	19	8,52
5	Бронхолегочный + кожный + патология ЛОР-органов + поражение ЖКТ	23	10,31
6	Бронхолегочный + кожный + патология ЛОР-органов + урогенитальный + поражение ЖКТ	16	7,17
7	ЛОР-патология + кожный синдром	14	6,28
8	ЛОР-патология + кожный синдром + поражение ЖКТ	25	11,21
9	Кожный синдром + урогенитальный + поражение ЖКТ	15	6,75
10	Кожный + поражение ЖКТ	17	7,62
11	Лимфоаденопатия	5	2,24
	Всего	223	100

Таблица 2.

**Параметры иммунологического обследования больных
с инфекционным синдромом иммунологической недостаточности (ИН)
до курса лечения пектином морских трав - зостерином**

Показатель	Контрольная группа (здоровые), n=52 (M±m)	Больные с инфекционным синдромом ИН, n=223 (M±m)
Лейкоциты, тыс./мм ³	5,1±0,4	6,810,2'
Лимфоциты, %	31,9±1,3	3,38±1,6
Т-лимфоциты зрелые	70,1±1,7	56,4±1,9~
Т-хелперы	40,9±1,7	32,6±1,3»
Т-супрессоры	26,8±1,6	25,3±1,2
ИРИ	2,0±0,09	1,5±0,09»
Т-лимфоциты незрелые	19,4±1,9	28,6±1,7»
IgA, г/л	2,5±0,1	1,6±0,Г
IgG, г/л	14,1±0,8	9,2±0,6»
IgM, г/л	1,0±0,08	1,1±0,09
IgA, слюна, г/л	0,51±0,07	0,25±0,04»
IgАсекр., слюна, г/л	0,71±0,08	0,32±0,03»
Фагоцитарный показатель, %	85,4±2,0	79,6±2,4

p > 0,05 (по сравнению со здоровыми) « p > 0,01 (по сравнению со здоровыми)

Таблица 3.

**Изменения иммунологических параметров
по группам обследованных до курса лечения пектином из морских трав - зостерином**

Показатель	Контроль	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11
Лейкоциты, тыс./мм ³	Норма	Повыш.	Повыш.	Повыш.	Повыш.	Повыш.	Повыш.	Не изм.	Повыш.	Не изм.	Не изм.	Не изм.
Лимфоциты, %	-"-	Не изм.	Не изм.	-"-	-«-	Снижен.	-"-	Повыш.	-"-	Снижен.	-"-	Повыш.
Т-лимфоциты зрелые	-"-	Пониж.	Пониж.	Пониж.	Пониж.	Пониж.	-"-	Пониж.	Пониж.	Пониж.	Пониж.	Пониж.
Т-хелперы	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	Не изм.	Не изм.	-"-	Не изм.	Не изм.
Т-супрессоры	-"-	Не изм.	Не изм.	Не изм.	Не изм.	Повыш.	Повыш.	-"-	-"-	Не изм.	-"-	Пониж.
ИРИ	-"-	Пониж.	Пониж.	Пониж.	Пониж.	Пониж.	Пониж.	-"-	-"-	Пониж.	-"-	Пониж.
Т-лимфоциты незрелые	-"-	Повыш.	Повыш.	Повыш.	Повыш.	Повыш.	-	...	•В.	Повыш.	-"-	-"-
IдА, г/л	-..	Пониж..	Пониж..	Пониж.	Пониж.	Пониж.	-"-	Пониж.	Пониж.	Пониж.	-"-	Не изм.
IgG, г/л	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	Пониж.	Пониж.	Пониж.

IgM, г/л	-“-	Не изм.	Не изм.	-“-	Не изм.	По-выш.	Не изм.	Не изм.	Не изм.	Не изм.	Не изм.	Не изм.
IgA, слюна, г/л	-“-	По-ниж..	По-ниж..	-“-	По-ниж..	По-ниж..	По-ниж..	По-ниж..	По-ниж..	По-ниж..	-“-	-“-
IgA, секр., слюна, г/л	-“-	-“-	-“-	-“-	Не изм.	-“-	-“-	Не изм.	-“-	-“-	По-ниж.	-“-
Фагоцитарный показатель, %	-“-	Не изм.	Не изм.	Не изм.	-“-	Не изм.	-“-	-“-	Не изм.	Не изм.	Не изм.	По-ниж.

Таблица 4.

Параметры иммунологического обследования больных с инфекционным синдромом иммунологической недостаточности после 1-го курса лечения зостерином (1-й месяц наблюдения)

Показатель	Контрольная группа I (здоровые), n=52(M±m) (однократное обследование)	Контрольная группа II (больные, не принимавшие зостерин), n=63 (M±m)	Опытная группа (больные, принимавшие зостерин), n=160 (M±m)
Лейкоциты, тыс./мм ³	5,1±0,4	6,3±0,2*	5,9±0,2
Лимфоциты, %	31,9±1,3	32,8±1,5	32,5±1,6
Т-лимфоциты зрелые	70,1±1,7	64,9±1,6	65,4±1,7
Т-хеллеры	40,9±1,7	31,7±1,5*	38,3±1,4
Т-супрессоры	26,8±1,6	24,9±1,3	24,6±1,4
ИРИ	2,0±0,09	1,5±0,1	1,4±0,1
Т-лимфоциты незрелые	19,4±1,9	27,4±1,8*	26,1±1,7
IgA, г/л	2,5±0,1	1,7±0,1*	1,7±0,1»
IgG, г/л	14,1±0,8	11,1±0,7	12,9±0,5
IgM, г/л	1,0±0,08	1,2±0,1	1,2±0,09
IgA секр., слюна, г/л	0,71±0,08	0,49±0,08*	0,49±0,07»
Фагоцитарный показатель, %	85,4±2,0	80,4±2,1	82,5±1,9

*-p < 0,05 (по сравнению со здоровыми). ** p < 0,01 (по сравнению со здоровыми)

При сравнительном анализе параметров иммунологического обследования больных с инфекционным синдромом (ИС) ИН в первый месяц наблюдения - 1-й курс лечения у лиц, принимавших зостерин, - выявляется в опытной группе в первую очередь нормализация клеточных показателей и тенденция к выравниванию с контролем гуморальных показателей. В контрольной группе больных, не принимавших зостерин, нормализация показателей идет медленнее (табл. 4).

Таблица 5.

Параметры иммунологического обследования больных с инфекционным синдромом ИН после 2-го курса лечения зостерином (2-й месяц наблюдения)

Показатель	Контрольная группа I (здоровые), n=52(M±m) (однократное обследование)	Контрольная группа II (больные, не принимавшие зостерин), n=63 (M±m)	Опытная группа (больные, принимавшие зостерин), n=160 (M±m)
Лейкоциты, тыс./мм ³	5.1±0,4	5.8±0,2	5,2±0,1
Лимфоциты, %	31,9±1,3	29,8±1,2	30,1±1,3
Т-лимфоциты зрелые	70,1±1,7	68,5±1,5	70,4±1,6
Т-хелперы	40,9±1,7	39,5±1,4	41,2±1,3
Т-супрессоры	26,8±1,6	24,8±1,3	25,7±1,3
ИРИ	2,0±0,09	1,9±0,1	2,0±0,1
Т-лимфоциты незрелые	19.411,9	19,8±1,7	20,2±11,6
IgA, г/л	2,5±0,1	1,8±0,1	2,3±0,1
IgG, г/л	14,1±0,8	13,2±0,7	13,9±0,5
IgM, г/л	1,0±0,08	1,1±0,1	1.3±0,09
IgA, слюна, г/п	0,51±0,07	0,47±0,09	0,49±0,09
IgA секр., слюна, г/л	0,71±0,08	0,48±0,08*	0,68±0,07
Фагоцитарный показатель, %	85,4±2,0	80,9±2,0	63,2±1,8

*p < 0,05 (в сравнении со здоровыми)

Через 2 мес после начала исследования в опытной группе (2-й курс терапии зостерином) нормализовались показатели, а в контрольной группе больных (без включения зостерина в терапию заболевания) оставались низкими показатели иммуноглобулина А (в сыворотке) и секреторного IgA (в слюне), хотя, конечно, их уровень был выше, чем в начале исследования (табл. 5). Такие остаточные явления в лабораторно-иммунологических показателях весьма неблагоприятны, так как способствуют укорочению периода ремиссии и возникновению обострения.

Клиническая эффективность лечения зостерином больных инфекционным синдромом иммунодефицита учитывалась через 2 мес после начала исследования. Результаты представлены в табл.6.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Пектин морских трав - зостерин является препаратом экстраиммунной терапии, которая представляет собой комплекс неспецифических средств и воздействия, направленных на улучшение общего состояния организма, его обмена веществ.
2. Можно предположить, что зостерин, учитывая его сорбционное действие, выводит из организма человека антигены (аллергены, различные токсические вещества, в том числе токсины микроорганизмов). Тем самым он способствует снижению антигенной нагрузки на организм, что приводит к усилению иммунного ответа и как следствие иммуностимулирующему эффекту.
3. Различные микроорганизмы, являющиеся этиологическим фактором инфекционного синдрома иммунологической недостаточности, выделяют иммуносупрессирующие

вещества, подавляющие иммунитет больного человека, а зостерин, участвуя в сорбции этих веществ, приводит к отмене иммуносупрессии.

Таблица 6.

Клиническая эффективность лечения пектином морских трав - зостерином у 160 больных инфекционным синдромом (ИН)

Эффект	Число больных	Динамика астенических проявлений
Отличный	68	Полное исчезновение симптомов
Хороший	71	Снижение интенсивности астенизации (остается незначительная утомляемость)
Удовлетворительный	18	Снижение интенсивности астенизации (остается повышенная утомляемость и незначительная слабость)
Слабый	3	Снижение интенсивности астенизации (остается повышенная утомляемость, незначительная слабость, сонливость)
Отсутствие	0	Без изменений
Отрицательный	0	Ухудшение состояния

- Учитывая экспериментальные работы, нельзя исключить непосредственное иммуностимулирующее действие зостерина на иммунокомпетентные клетки, хотя и не столь интенсивное, как у иммунокорректоров, что в определенных ситуациях, когда усиленная стимуляция нежелательна, является положительным моментом в лечении.
- Учитывая все вышеизложенное, можно рекомендовать применение пектина морских трав с целью реабилитации иммунной системы.

2. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕКТИНА-ЗОСТЕРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Дальневосточная центральная
клиническая бассейновая больница*

Проблема язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время полностью сохраняет свою актуальность в связи с широкой распространенностью, учащением случаев упорного, рецидивирующего течения, расширением возрастного диапазона заболевания, нередким сочетанием с заболеваниями других органов и систем. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении язвенной болезни, наличие большого арсенала противоязвенных препаратов, вопросы лечения язвенной болезни остаются в центре внимания врачей, так как ни один из существующих препаратов нельзя считать оптимальным средством.

Современное медикаментозное лечение язвенной болезни должно быть комплексным, с индивидуальным и дифференцированным подходом к учету возможных ведущих патогенетических механизмов, направленных на подавление агрессивного кислотно-пептического фактора, повышение резистентности, защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При лечении язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, применяется и антибактериальная терапия. В связи с этим заслуживает внимания зостерин, представляющий собой низкометоксилированный пектин из морской травы семейства *Zostera asiatica*, в состав которого в отличие от известных пектинов входит редкий моносахарид апиоза.

В настоящее время работами Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН научно доказаны гелеобразующие, обволакивающие, эмульгирующие, антибактериальные, иммуномодулирующие свойства зостерина-пектина. Зостерин обладает выраженным энтеросорбентным эффектом, является протектором при поступлении в организм радионуклидных металлов. Имеются данные о нормализующем влиянии зостерина на моторную функцию желчевыводящих путей, стимуляции процессов выведения желчи, препятствующих развитию застойных явлений в гепатобиллиарной системе, об увеличении интенсивности кровообращения в печени с улучшением венозного оттока.

Установлено, что назначение зостерина-пектина в качестве пищевой добавки оказывает противоязвенный эффект, регулирует перистальтику кишечника, нормализует функцию желудочно-кишечного тракта, усиливает ощущение сытости, облегчая тем самым переносимость малокалорийных диет.

Основываясь на данных о благоприятном воздействии зостерина на функциональное состояние органов пищеварения, мы применили препарат зостерин-пектин для лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Проводилось стационарное лечение (на фоне комплексной диетической и лекарственной терапии, включая прием холинолитиков, антацидов, репаративных, седативных средств) 53 больных в Дальневосточной центральной бассейновой больнице. Применялся 1%-ный раствор зостерина-пектина внутрь по 150 мл 2 раза в день: утром натощак и через 2-3 ч после ужина перед сном в течение 2,5-3 нед. Среди наблюдавшихся мужчин было 44, женщин - 9. Чаще болели люди в возрасте от 30 до 50 лет - 28 чел., до 30 лет - 10, старше 50 лет - 15 чел. Средний возраст больных составил 38,5 лет. Давность заболевания представлена в широком диапазоне - от 1 года до 15 лет, при этом у половины больных - до 3 лет, в то же время длительный язвенный анамнез, свыше 10 лет, отмечен у 13 больных. На основании клинико-инструментального исследования диагноз язвенной болезни желудка был установлен у 17 больных, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки - у 28, сочетание язвенного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке (множественные язвы) - у 8. Ежегодные обострения отмечали большинство наблюдавшихся (38), у 4 больных с упорным рецидивирующим течением заболевания обострения возникали 2-3 раза в год. Обострения имели выраженную сезонность, преимущественно в весенний (21) и осенний (18) периоды года.

Основным клиническим проявлением впервые выявленной язвенной болезни либо ее обострения был болевой синдром с характерной циклическостью болей на протяжении суток, установленный у 50 больных, причем ранние боли (при язвенной болезни желудка) - у 17, поздние голодные, в том числе ночные боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, - у 33. У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки болевой синдром был выражен незначительно, а эквивалентом боли явились упорные изжоги, которые имели четкую связь с временем приема и характером принимаемой пищи и носили очерченный циклический характер на протяжении суток. В целом изжоги наблюдались у 36 больных, преимущественно язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Из прочих диспепсических явлений тошноту отмечали 30 больных, рвоту желудочным содержимым на высоте болей, приносящую облегчение, - 14, отрыжку воздухом - 12. Двадцать четыре больных, преимущественно язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, страдали систематическими запорами, которые расценивались как проявления спастической дискинезии кишечника. При объективном исследовании у большинства (43) больных определялась локальная болезненность при пальпации в собственно эпигастральной области (22) и пилорoduоденальной зоне (21). У 10 чел. имела место разлитая болезненность в эпигастрии, обусловленная сопутствующим гастродуоденитом. У 10 больных пальпаторно определялся край печени на 1,5-3 см из-под края реберной дуги с гладкой поверхностью, плотновато-эластической консистенции, что при отсутствии выраженных изменений функциональных проб печени рассматривалось нами как проявление реактивного гепатита. У 16 молодых людей, страдающих язвенной болезнью две-

надцатиперстной кишки, отмечены признаки ваготонии - склонность к брадикардии, гипотонии, выраженный дермографизм.

Всем больным была произведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), кроме этого, 25 пациентам выполнено рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным эндоскопии, при язвенной болезни желудка на первом месте по локализации стоят язвы антрального и пилорического (7), далее следуют язвы тела желудка (5), малой кривизны (3), кардиального отдела (2). Из 28 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки у 26 язва располагалась в луковице, у 2 обнаружены внелуковичные язвы, у 8 больных выявлены множественные язвы (2-3) в желудке и двенадцатиперстной кишке. Размеры язв колебались в пределах от 0,4 до 3 см, причем у 19 чел. они превышали 1 см. У большинства больных обнаружены рубцовые деформации желудка и двенадцатиперстной кишки (28). Дуоденогастральный рефлекс выявлен у 10 больных, рефлексэзофагит - у 6, косвенные признаки сопутствующего хронического панкреатита - у 6. Фракционное исследование желудочного сока с субмаксимальной стимуляцией гистамином или пентагастрином производилось у 30 больных, при этом у 20 из них (при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки) выявлены повышенные показатели секреции, у 6 - пониженные (при язвенной болезни желудка), у 4 - нормальные показатели желудочной секреции (у больных обеих групп). Основными причинами неполного функционального исследования больных в стационаре явились отказы больных от зондирования в связи с исследованием желудочной секреции на предыдущих этапах наблюдения, наличие сопутствующей ишемической болезни сердца с приступами стенокардии, в единичных случаях - невозможность технического выполнения зондирования в связи с повышенным рвотным рефлексом. По этой причине у 19 больных проведена косвенная оценка секреторной функции желудка по уропепсину мочи, показатели которого у 5 были повышены, у 14 не отличались от нормы.

При сравнительном анализе клинического течения заболевания установлено, что на фоне лечения эостерином-пектином болевой синдром котировался на 3-4-й день, тогда как у больных, не получивших зостерин, при прочих равных условиях боли купировались на 7-е сутки от начала стационарного лечения. У всех больных на фоне лечения зостерином уже в течение первой недели отмечалось прекращение изжоги, тошноты, рвоты, отрыжки в среднем на 3-4 дня раньше, чем у лиц, не получавших зостерин. У всех 24 больных, страдавших систематическими запорами, отмечалась нормализация стула на фоне улучшения общего состояния. Заслуживает внимания тот факт, что параллельно с ликвидацией явлений обострения язвенной болезни отмечено уменьшение и нормализация размеров печени у больных с сопутствующим реактивным гепатитом.

Всем больным перед выпиской проводилась контрольная ФЭГДС. У 50 наступило рубцевание язвенного дефекта; 3 больных при положительной динамике морфологических изменений (значительное уменьшение размеров язвенного дефекта) и купировании болевого и диспепсического синдромов по семейным обстоятельствам были выписаны на амбулаторное долечивание.

Каких-либо побочных явлений при лечении зостерином-пектином в наших наблюдениях не отмечено.

Средний койко-день в группе леченных зостерином составил 25,3, в контрольной группе, не получавших зостерин, - несколько меньше - 23,4. Это обстоятельство следует объяснить тем, что в группу лечения были включены 15 больных с длительно не рубцующимися язвами, которым зостерин был назначен не сразу, а спустя 6-10 и более дней от начала традиционного лечения ввиду недостаточной его клинической эффективности и отсутствия положительной динамики при эндоскопическом контроле.

Выводы

1. Применение пектина-зостерина в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки оказывает положительное влияние на купирование болевого синдрома, вызывая его на 3-4-е сутки от начала лечения. Прием зостерина способствует также устранению явлений желудочной диспепсии и спастической дискинезии кишечника, присущих больным язвенной болезнью, значительно улучшает общее состояние больных.
2. Назначение зостерина целесообразно в первую очередь больным, страдающим длительно нерубцующимися язвами желудка и двенадцатиперстной кишки.
3. Применение зостерин-пектина в комплексном лечении больных язвенной болезнью является перспективным и требует дальнейшего глубокого клинического изучения.
4. Наблюдаемый положительный эффект комплексного лечения с применением зостерина на обратное развитие явлений реактивного гепатита у больных язвенной болезнью открывает перспективы необходимости специальных дифференцированных исследований влияния зостерина на состояние гепатобиллиарной системы и возможности его применения для лечения первичных самостоятельных заболеваний печени и желчевыводящих путей.

3. Зостерин в комплексном лечении онкологических заболеваний

В.Я. Пихобабин, С.М. Киселева

*Приморский краевой онкологический диспансер,
Владивостокский государственный медицинский университет*

Современные методы лечения онкологических больных, особенно в распространенных стадиях, сопровождаются целым рядом побочных эффектов и осложнениями различной степени выраженности. Это непосредственно относится к лекарственной терапии и облучению, т.е. тем методам, которые в поздних стадиях заболевания являются основными.

Глубокие гематологические сдвиги, гепатонепротоксичность, а также язвенные поражения желудочно-кишечного тракта со всеми вытекающими клиническими проявлениями у значительной части больных могут служить причиной отказа от специального лечения. Кроме того, современные методы могут способствовать обострению целого ряда сопутствующих хронических заболеваний. В связи с этим изучение в клинике любого препарата, способного снизить остроту этих проявлений, отсрочить время их манифестации либо служить «прикрытием» для дремлющих хронических заболеваний, всегда актуально.

Именно с этой целью в Приморском краевом онкологическом диспансере был использован зостерин в комплексном лечении 94 больных с различными формами онкологической патологии. Длительность применения препарата - не менее 4 курсов. Все пациенты были разделены на 2 группы: получающих лекарственное лечение (только схема СМФ: циклофосфан, метатрексат, фторурацил) - 34 заболевших и получающих лучевую терапию - 60 больных.

Мы пытались данное исследование приблизить к рандомизированному: только схема СМФ с ее жестким режимом и четко обозначенным временным интервалом как самого лечения (2 нед), так и перерыва (4 нед). Кроме того, при проведении схемы и после ее окончания регистрируются практически однотипные побочные эффекты: диарея, боли в животе, стоматиты, изменения показателей функции печени, почек, циститы.

С тем чтобы длительность каждого курса зостерина была у всех больных одинакова (4 нед), всем пациентам, подлежащим химиотерапии (12 больных), препарат предлагался за 2 нед до

начала лечения. Таким образом, суммарный временной интервал составлял 28 дней. В перерыве больные препарат не получали. Небольшое число наблюдений (12) обусловлено боязнью снизить противоопухолевый эффект цитостатиков ввиду отсутствия данных о фармакокинетике зостерина в сочетании с противоопухолевыми препаратами.

Полученные результаты

Токсические эффекты 5-фторурацила и метатрексата манифестировались только к 3-му курсу у 4 больных, к 4-му - у 2. Остальные 6 заболевших после окончания программы клинических проявлений не имели. Печеночные ферменты повысились только у 4 пациентов, белок в моче проявился у 2 больных.

В контрольной группе токсические эффекты зарегистрированы на 2-й схеме у 11 из 14 пациентов. Как нам представляется, столь положительные результаты в значительной степени обусловлены и тем, что исследуемые больные получали зостерин до начала лечения, т.е. как бы прошли подготовку к проводимому лечению.

Этот вывод был подтвержден исследованиями у 22 пациентов, получающих зостерин, в период перерыва (4 нед) между курсами СМФ. Другими словами, последующие схемы препаратов переносились пациентами значительно легче, чем начальные:

диареи, стоматиты не наблюдались ни в одном случае. Боли в животе отмечались к концу 2-й нед, специального лечения не требовали, пациенты ограничивались диетой. Изменения со стороны крови были идентичными с таковыми в контрольной группе - появление лейкоцитозии, белка, усиление слущивания почечного эпителия. Динамика печеночных ферментов была такой же, что и в контрольной группе.

Сравнивая полученные результаты, следует отметить следующее:

- эффективность зостерина в снижении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта вполне сравнима в период введения цитостатиков и в перерывах между схемами;
- эффективность зостерина в снижении побочных эффектов со стороны печени и мочевыводящих путей выше в период проведения химиотерапии в сравнении с межлекарственным перерывом;
- эффективность зостерина как протектора обострения хронических сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта значительно выше при использовании его в межлекарственном перерыве (эффект «подготовки»).

В процессе проведения лучевой терапии у 60 больных зостерин использован в тех же схемах (4 нед): в процессе самого облучения - 29 пациентов, после окончания лучевой терапии - 31 заболевший.

Особенности распределения пучка ионизирующего излучения от наружного источника, механизм воздействия самого излучения способствуют развитию целого ряда клинических проявлений, которые характеризуются теми же самыми болями в животе, диареями, постоянной тошнотой, полным отсутствием аппетита. Но следует отметить, что почечная система страдает только тогда, когда почки либо мочевой пузырь попадают в прямой пучок излучения. Особые страдания больным доставляет поджелудочная железа - панкреатиты как следствие прямого действия излучения.

Сравнивая эффективность зостерина в процессе облучения у 29 пациентов с контрольной группой, следует отметить следующее:

- ни одного случая диареи в исследуемой группе не отмечено, в то же время в контрольной группе у 16 пациентов из 23 к концу лучевой терапии развилась диарея, у 7 она послужила причиной прекращения облучения;
- основным клиническим проявлением побочного эффекта послужили боли в животе: у 6 больных к концу облучения и у 4 - с середины курса. Дополнительной терапии не

назначали, достаточным оказалось назначение диетического питания;

- тошнота зарегистрирована у всех пациентов контрольной группы. В исследуемой группе тошнота отмечена у 13 больных с середины (7) и к концу облучения (6);
- почечная патология (при условии попадания почки, хотя бы частично, в зону облучения) отмечена у всех пациентов как в исследуемой группе, так и в контрольной. Но степень ее выраженности (количество белка, лейкоцитурия и т.д.) в исследуемой группе слабее, после окончания лучевой терапии показатели пришли к норме спустя 7-10 дней в сравнении с 14-21 днем в контрольной группе.

У 31 пациента зостерин использовался после окончания лучевой терапии. В сравнении с контрольной группой мы выявили одно, но крайне важное преимущество: изнуряющая, мучительная тошнота, обязательная после облучения брюшной полости как проявление интоксикации и вовлечения поджелудочной железы, на фоне применения зостерина купируется в течение 7-10 дней, причем первоначальный эффект отмечают уже на 3-4-й день. В контрольной группе для уменьшения мучительной тошноты больные прибегали к дорогостоящим препаратам, требующим длительного применения с эффектом, не превышающим эффект зостерина. Препарат весьма интересен и нуждается в дальнейшем углубленном изучении с целью определения более четких показаний, дозировки, длительности применения.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ЗОСТЕРИНА В ГЛАВНОМ ГОСПИТАЛЕ ТИХООКЕАНСКОГО ФЛОТА

С.В. Оникиенко

Проведено исследование влияния перорального применения 1%-ного раствора зостерина (2,0-2,5 г в сутки в течение 2 нед) на нарушение липидного обмена у 33 больных атеросклерозом.

Лечение проводилось на фоне диетических и лечебных мероприятий, приема седативных, спазмолитических средств, не обладающих гипохолестеринемическим действием.

У 85% больных (28 чел.) выявлено достоверное снижение уровня холестерина, триглицеридов, пребеталипопротеинов, беталипопротеинов на 42-76%, коэффициента атерогенности - с $6,8 \pm 1,8$ до $2,4 \pm 1,6$ при относительном повышении антиатерогенных альфа-липопротеинов. У 5 больных с исходно высокими показателями холестерина и триглицеридов (более 5 ммоль/л) их уровень снизился после лечения более чем в 2 раза.

Побочных реакций не отмечалось.

После курса лечения зостерином у больных коронарным атеросклерозом сократилось число приступов стенокардии, по данным велоэргометрии выявлено повышение толерантности к физической нагрузке с 82 до 114 Вт. Улучшились сон, настроение, уменьшилась выраженность клинических проявлений и церебрального атеросклероза.

По данным реокардиографии и радиоциркулографии отмечалось повышение ударного и минутного объема. Результаты РЭГ свидетельствовали о повышении пульсового притока в систему церебральных артерий.

Изменений содержания иммуноглобулинов и Т-клеточного иммунитета не выявлено как в основной (17 чел.), так и в контрольной (10 чел.) группах больных.

У 6 больных основной группы после лечения выявлена эозинофилия периферической крови до 6-15%.

По данным компьютерной чрезкожной фотометрии рибофлавина и его производных в крови и тканях выявлено существенное повышение интенсивности окислительных процессов в тканях в группе больных, получавших зостерин.

Результаты термографии свидетельствовали об улучшении микроциркуляции у основной группы больных.

Выявлено исчезновение клинических признаков дискинезии желчевыводящих путей и дискинетического колита у больных с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

При контрольных исследованиях (через 2 мес. после приема зостерина) выраженность дислипотеинемии существенно не отличалась от показателей больных основной группы до лечения.

Выводы

1. Применение зостерина способствует коррекции дислипотеинемии у больных атеросклерозом, особенно у лиц с исходно низкими уровнями холестерина и триглицеридов, что коррелирует с положительной клинической динамикой заболевания.
2. Клеточный и гуморальный механизмы положительного клинического эффекта зостерина требуют дальнейшего изучения.
3. Зостерин может быть рекомендован для клинического применения у больных атеросклерозом.

5. ОТЧЕТНЫЕ ДАННЫЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЗОСТЕРИНА СРЕДИ РАБОЧЕГО ПЕРСОНАЛА СОВХОЗА «ПРИМОРЬЕ»

Т.В. Кочанова

Поликлиника № 3 Ленинского РЗО г. Владивостока

Зостерин в виде 0,5%-ного раствора (ежедневно по 150-200 мл) в течение трех рабочих недель принимало 100 чел., из них: с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (язвенной болезнью, гастритом, желчно-каменной болезнью, ДЖВП, энтероколитами) 72 чел., гипертонической болезнью – 10, хроническим бронхитом – 10, заболеванием почек – 2, сахарным диабетом – 1, аллергией – 2, ишемической болезнью сердца – 2 чел.

Полностью прошли курс лечения 94 чел., 6 чел. получали лечение нерегулярно.

Улучшение отмечали 64 чел., что при заболеваниях желудочно-кишечного тракта проявлялось в следующем: у 14 чел. из 16 полностью прошел болевой синдром (88%), улучшился аппетит в 75%, полностью прошла изжога у 10 из 13 (77%), нормализовался стул у 24 чел. (100%), улучшилось самочувствие в 80%.

За время лечения обострение основного заболевания было у 1 из 72 чел. (1,4%).

При гипертонической болезни (10 чел.) нормализовалось АД у 3 (30%); изменений не наблюдалось у 4 чел. (40%), обострение было у 1 чел. (связано с нервно-эмоциональной травмой); у 2 чел. при тех же цифрах АД отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение головных болей.

При заболевании почек (2 чел.): у одного больного изменений не отмечено, у другого (стационарное лечение) наблюдалось улучшение.

При сахарном диабете динамика не отмечалась, но больной не всегда регулярно принимал препарат.

При аллергии (вазомоторный ринит, крапивница) состояние улучшилось. Обострений нет.

6. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОСТЕРИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*А.М. Морозова, Н.В. Федорова, Т.В. Крестьянская, Л.С. Касницкая
Владивостокский государственный медицинский университет*

Несмотря на современную интенсивную терапию высококачественными гомологичными инсулинами и новыми сахароснижающими препаратами, проблема достижения стойкой компенсации сахарного диабета является по-прежнему актуальной.

Учитывая данные о высокой комплексующей способности и сорбционном эффекте зостерина, мы изучали его влияние на состояние углеводного обмена у больных сахарным диабетом.

Под наблюдением находилось 240 пациентов, из них с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) 76 чел. (у 11 отмечался кетоз), с инсулиннезависимым (ИНЗСД) -164 (у 25 впервые выявлен диабет). Возраст пациентов был от 16 до 64 лет, длительность заболевания от нескольких месяцев до 17 лет. Полностью курс лечения (15 приемов 15 г чистого препарата) прошли все больные. Субъективно прием препарата все переносили хорошо. У больных регулярно проводилось исследование гликемического, глюкозурического профиля и уровня ацетонурии. Исходно и после курса лечения определяли уровень фруктозамина крови. На фоне применения зостерина в 17% случаев (у 41 больного) динамики не выявлено. Отрицательных результатов применения зостерина не было. Улучшение показателей гликемии наблюдали на 5-7-е сут применения препарата, на 2-3-е сут исчезал кетоз. Наиболее выраженный гликемический эффект наблюдался у больных ИНЗСД с недлительным анамнезом, что позволяло у многих компенсировать углеводный обмен без наращивания дозы сахароснижающих препаратов. Положительный эффект наблюдали у больных с дерматопатией (22 пациента) - исчезал кожный зуд, уменьшались зоны поражения. Из 7 пациентов с диабетической энтеропатией у 5 нормализовался стул, уменьшался метеоризм.

Таким образом, зостерин может быть рекомендован как дополнительное средство больным с сахарным диабетом:

- при умеренной декомпенсации ИНЗСД, как изолированно при легком течении, так и в комбинации с сахароснижающими препаратами;
- при ИЗСД, сопровождающемся энтеропатией, дерматопатией, легким кетозом.

Возможны повторные курсы лечения.

7. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОСТЕРИНОТЕРАПИИ В НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Л.П. Яцков, Н.Д. Белокобыльский, Я.Д. Михалева,
Н.Н. Максименко, В.В. Самович
Дальневосточный филиал НИИ психического здоровья
Томского научного центра СО РАМН*

Поиск новых методов терапии наркологических заболеваний продиктован недостаточной эффективностью применяемых в настоящее время средств и способов лечения (Н.Н. Иванец, Б.С. Положий, А.Н. Бохан, В.Я. Семке, Л.П. Яцков). С этих позиций применение зостерина для лечения больных, страдающих алкоголизмом, наркоманиями, токсикоманиями, следует расценивать как новый самостоятельный этап в разрешении данной актуальной социальной проблемы. Если при этом учитывать, что наркологические заболевания являются прежде всего тяжелой церебрально-органической патологией с устойчивым прогредиентным течением,

то внедрение зостеринотерапии в практику наркологических учреждений с полным основанием относится к перспективным направлениям.

С позиций методологии клинические наблюдения подтверждают, что зостеринотерапия в прикладном отношении имеет два аспекта:

- 1) биологическое воздействие на организм лечащихся;
- 2) психолого-психотерапевтическое влияние на пациентов.

Анализ результатов применения зостеринотерапии на группе наркологических больных (32 чел.) в стационарно-амбулаторных условиях подтверждает целесообразность и необходимость констелляции этих двух потенциальных ее возможностей.

Сам факт биологического воздействия зостеринотерапии на интимные биохимические процессы лечащихся и особенно на репарационные показатели печени и другие системы организма подтверждается результатами проведенных наблюдений других специалистов, в том числе токсикологов, терапевтов и педиатров. Такие данные должны стать важной и объективной предпосылкой широкого внедрения эостеринотерапии в практику наркологической и психиатрической службы и быть убедительным доказательством, исключающим возможность формирования у некоторых врачей субъективной презумпции неэффективности препаратов подобной ориентации. С этих позиций целесообразно опираться на философское утверждение (Л.П. Яцков) о том, что все новое имеет право на объективную оценку его возможностей и свойств. В этом смысле особую ценность для наркологов должны иметь данные об антиаллергических свойствах зостерина, полученные в Краевом центре клинической иммунологии и аллергологии, а также данные о противоязвенной и детоксикационной активности зостерина, полученные как в экспериментальных исследованиях, так и при клинических наблюдениях. Большое позитивное значение имеет и тот факт, что данный препарат растительного происхождения. В связи с этим необходимо, чтобы информация о всех отмеченных и других положительных свойствах зостерина стала достоянием пациентов и их родственников еще до начала применения зостерина в качестве пищевой добавки. Положительная динамика ряда биохимических показателей, прослеженная нами в результате приема зостерина, также может быть учтена в процессе предварительного собеседования с больными. По данным авторов, этой вводной информации больным о зостерине перед началом его применения должно быть посвящено не менее 2 одночасовых собеседований. Следует обращать особое внимание во время таких собеседований на достижение эффекта понятийно-сти предлагаемых слушателям сведений о данном препарате (пищевой добавке), используя и учитывая при этом обратную связь с аудиторией. С этих позиций необходимо считать нецелесообразным и недопустимым (Л.П. Яцков) назначение зостерина в качестве только дополнительного препарата без предварительной подготовки пациентов.

Психолого-психотерапевтическое воздействие зостерина на принимающих его здоровых лиц и пациентов базируется на эффекте новизны и позитивной информированности о его биологических свойствах, включая и органолептические характеристики. Наблюдения подтвердили, что назначение зостеринотерапии оказывало положительное влияние на общий фон настроения наркологических больных. С учетом 5-балльной шкалы оценка динамика группового показателя настроения через неделю приема зостерина составила +1,8 балла (исходный общий показатель был равен 1,3 балла, через неделю 3,2 балла). Такую позитивную ответную эмоциональную реакцию больных на зостерин следует расценивать как неспецифическую. В то же время ее необходимо учитывать и стабилизировать с целью повышения общей эффективности зостеринотерапии. Установлено, что у всей группы лечащихся (32 чел.) имело место положительное отношение к самой процедуре принятия препарата. Выявленный феномен также оказывал существенное влияние на повышение терапевтической результативности зостерина. Самостоятельным направлением в структуре зостеринотерапии является психотерапевтическое потенцирование всех положительных соматовегетативных эффектов применения этой пищевой добавки.

Результаты проведенного исследования дают основание заключить, что зостеринотерапия в наркологии может успешно сочетаться с другими видами лечения, используемыми в этих целях.

Таким образом, отмеченные методологические подходы по применению зостеринотерапии в наркологии являются базисными в направлении повышения ее эффективности при лечении больных, страдающих наркологическими заболеваниями.

8. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕКТИНА-ЗОСТЕРИНА В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ-ПРОФИЛАКТОРИЯ “ЭКВАТОР” ХОЛДИНГОВОЙ КОМПАНИИ “ДАЛЬМОРЕПРОДУКТ”

Е.Г.Диденко, Н.В. Болдырева, В.Д. Кондратенкова

В профилактории проходят курс лечения и реабилитации пациенты с разным профилем заболеваний. Оздоровление получают работники промыслового флота и берегового состава. На флоте к основным видам профессиональной вредности относятся: шум, вибрация, запыленность, загазованность, повышенная влажность, колебания температурного режима и атмосферного давления, стрессовые ситуации, обусловленные длительным пребыванием в ограниченном пространстве, морская болезнь.

С лечебно-профилактической целью применение пектина-зостерина начато с ноября 1995 г. В виде пищевых добавок препарат приняли 162 чел. со следующей патологией:

заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, эрозивные гастродуодениты, гастриты (вне обострения), ассоциированные или не ассоциированные с *Helicobacter pylori*:

- дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу);
- сахарный диабет - II тип, средней тяжести в стадии субкомпенсации;
- аллергические заболевания, включая бронхиальную астму в стадии ремиссии;
- иммунодефицитные состояния и снижение резистентности организма (гнойные ЛОР-процессы, хронические бронхиты и т.д.);
- гиперлипидемия с проявлениями ишемической болезни сердца и без клинических признаков;
- мочекишечные диатезы и мочекаменная болезнь.

Преимущество метода состоит в простоте, доступности и возможности осуществлять контроль в приеме препарата.

Всем больным лечение проводилось на фоне комплексной лекарственной терапии, физиотерапии с применением раствора в разведении 5 г зостерина на 1000 мл дистиллированной воды с подогревом до 50-60°. Через 12 ч раствор зостерина принимали по 200 мл 1 раз в сутки натощак за 30 мин до завтрака, через каждые 5 дней делался 2-дневный перерыв (курс 15 дней).

Учитывая благоприятное влияние зостерина на органы пищеварения и на гепатобилиарную систему, особенно при застойных явлениях, а также его энтеросорбентные и иммуномодулирующие свойства, провели анализ воздействия данного препарата при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения у 13 больных в возрасте 40-60 лет с длительностью заболевания до 10 лет (из них 3 случая выявлены впервые).

Диагноз подтвержден данными фиброэзогастродуоденоскопии (ДФГС), цитологии. Основными клиническими проявлениями были болевой синдром и явления диспепсии.

При ДФГС локализация язв наблюдалась в области выходного отдела желудка - 2 случая, малой кривизны - 1, двенадцатиперстной кишки - 10. Размер язвенного дефекта от 0,5 до 1 см.

Секреторная функция желудка не определялась. Косвенные признаки панкреатита - 3 случая; ДЖВП по гипомоторному типу - 4 случая.

Одновременно проводилась комплексная терапия с применением пектина-зостерина больным с хроническими гастродуоденитами - 97 случаев, из них 30 - эрозивные гастриты и бульбиты; 6 ассоциированы с *Helicobacter pylori*, в 21 случае преобладали болевой синдром и диспепсический.

Применение пектина-зостерина в комплексном лечении язвенной болезни и хронических гастродуоденитов оказало следующее положительное воздействие:

- 1) купирование болевого синдрома наступило на 3-4-е сут от начала лечения;
- 2) рубцевание язвенного дефекта за 24 дня наступило в 10 случаях, уменьшение язвенного дефекта с 0,7 до 0,2 см - в 2 случаях, с 1 до 0,5 см при контрольном ДФГС - в 1 случае. Это позволило без стационарного лечения и осложнений провести курс лечения язвенной болезни в санатории-профилактории;
- 3) одновременно отмечено исчезновение эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке в 27 случаях из 30 при контроле ДФГС;
- 4) зостерин в сочетании с противоязвенным эффектом регулирует перистальтику кишечника, вызывая на 3-4-е сут от начала лечения у всех больных ежедневное его опорожнение.

Наблюдалось положительное действие комплексного лечения при применении пектина-зостерина на дренажную функцию бронхиальной системы при хронических гнойных бронхитах - в 32 случаях. На 4-5-е сут отмечалось увеличение отхождения мокроты с увеличением количества лейкоцитов в общем анализе мокроты без признаков клинического обострения. Спирография проводилась во всех случаях.

Учитывая данные об иммуномодулирующих и антибактериальных свойствах пектина-зостерина, представляется интересным изучить влияние данного препарата на лечение заболеваний бронхолегочной системы.

9. ПРИМЕНЕНИЕ ЗОСТЕРИНА В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И. В. Емельянова

Поликлиника № 12, г. Владивосток

Пектин-зостерин, разработанный Тихоокеанским институтом биоорганической химии ДВО РАН, относится к группе природных энтеросорбентов. Зостерин используется в урологической практике больницы с 1991 г. для лечения заболеваний мочевыводящих путей и сопутствующей патологии, как изолированно, так и в комбинациях с другими лекарственными формами. В ходе зостеринотерапии при наблюдении за больными (более 500 чел.) с кристаллурическими диатезами и мочекаменной болезнью был отмечен легкий литолитический и камнеизгоняющий эффект. Применение зостерина в комбинации с другими литолитическими средствами усиливает эффект камнеизгнания до 65% при наличии микролитов и мелких конкрементов (до 1 см).

Явный эффект дезинтоксикации и защиты от побочных реакций желудочно-кишечного тракта и печени при массивных дозах антибиотиков и химиопрепаратов зостерин дает при лечении тяжелых форм хронических инфекций мочевыводящих путей и хронических простатитов. Как протектор химиотерапии зостерин использовался у всех больных с наличием явной сопутствующей патологии пищеварительного тракта (колитах, гастритах, язвенной болезни, хронических гепатитах, инсулин независимого сахарного диабета, постхолестеринемических синдромах, злокачественных запорах).

Практически у всех больных с воспалением мочевыводящей системы с нарушением или осложнением со стороны желудочно-кишечного тракта уменьшаются или исчезают спазмы и боль в животе, исчезает метеоризм, нормализуется стул, что позволяет расширить спектр и дозы химио- и антибактериальных препаратов. Это свидетельствует о том, что зостерин может быть применен врачами других профилей, использующих химиотерапию, для снижения побочных действий на желудочно-кишечный тракт, в том числе аллергических реакций на антибиотики.

Один из вариантов методологии применения зостерина - это прием по 100 г 0,5%-ного раствора 2-3 раза в день за 15-30 мин до еды на протяжении всего 10-20-дневного курса лечения антибиотиками. При этом не происходит снижения силы антибактериального действия.

10. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА ЗОСТЕРИНА-ПЕКТИНА

*Е.Ф. Семисотова. Б.И. Гельцер,
В.П. Белякова. Ю.Н. Лоенко*

*Дальневосточная центральная клиническая бассейновая больница
Кафедра пропедевтики внутренних болезней ТИБОХ ДВО РАН*

Пектины являются составной частью многих пищевых продуктов. По своим физическим свойствам это гидрофильные коллоиды с большой сорбционной емкостью.

В клинической практике особый интерес представляют многообразные биологические свойства зостерина-пектина, успешно используемые в лечении многих заболеваний.

В настоящее время работами Тихоокеанского института биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН научно доказаны гелеобразующие, обволакивающие, эмульгирующие, антибактериальные, иммуномодулирующие свойства зостерина-пектина. Зостерин обладает выраженным энтеросорбентным эффектом, является протектором при поступлении в организм ра-дионуклидных металлов и способствует выведению их депонированных форм. Установлено, что назначение зостерина в качестве пищевой добавки оказывает противоязвенный эффект, регулирует перистальтику кишечника, улучшает функцию желудочно-кишечного тракта, усиливает ощущение сытости, облегчая тем самым переносимость низкокалорийных диет. Имеются данные о нормализующем влиянии зостерина на моторную функцию желчевыводящих путей, стимуляцию процессов выведения желчи, препятствующих развитию застойных явлений в гепатобилиарной системе, об увеличении интенсивности кровообращения в печени с улучшением венозного оттока.

Основываясь на данных о благоприятном воздействии зостерина на функциональное состояние органов пищеварения и его противовоспалительном действии, мы провели пострегистрационные клинические испытания зостерина-пектина на базе Дальневосточной центральной клинической бассейновой больницы у 115 больных (105 стационарных и 10 амбулаторных) в возрасте от 20 до 68 лет. Средний возраст больных 42,5 года. В группу исследования были включены больные:

- язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки - 68 чел.,
- хроническим эрозивным гастритом - 2 чел.,
- хроническим холецистопанкреатитом - 15 чел.,
- дискинезией желчевыводящих путей по гипокинетическому типу - 3,
- хроническим гепатитом - 7,
- циррозом печени - 2,
- первичным раком печени - 1,

- хроническим энтероколитом с преимущественным поражением толстой кишки-4,
- ишемической болезнью сердца с высоким уровнем гиперхолестеринемии и сопутствующей спастической дискинезией кишечника - 1,
- аллергическим дерматозом (пищевая и лекарственная аллергия) - 12 чел., из которых 10 наблюдались амбулаторно.

Среди больных язвенной болезнью у 26 чел. имели место явления спастической дискинезии кишечника, проявлявшиеся систематическими запорами. У 16 больных (12 - язвенной болезнью и 4 - хроническим холецистопанкреатитом) диагностирован вторичный реактивный гепатит без нарушений функциональных проб печени.

В качестве пищевой добавки для длительного употребления обычно рекомендуется суточная доза зостерина-пектина в количестве 1,0 г, которая принимается в виде 0,5- или 1%-ного раствора соответственно 200 или 100 мл утром натощак за 20-30 мин до еды. Курс приема 1 мес с последующим недельным перерывом.

Стационарное лечение больных с заболеваниями органов пищеварения нами проводилось в течение 2-3 нед на фоне комплексной диетической и лекарственной терапии. Применялся 0,5%-ный раствор зостерина внутрь по 200 мл 2 раза в день: утром натощак за 20-30 мин до еды и через 2-3 ч после ужина перед отходом ко сну в суточной дозе 2,0 г. На курс лечения использовалось от 28 до 42 г препарата.

Следует помнить о свойстве зостерина повышать биосусвояемость и пролонгировать действие ряда биологически активных веществ, что необходимо учитывать при назначении комбинаций препаратов по показаниям.

При сравнительном анализе клинического течения язвенной болезни установлено, что на фоне лечения зостерином болевой синдром купировался на 3-4-й день, тогда как у больных, не получавших зостерин, при прочих равных условиях боли купировались на 7-е сутки от начала лечения. У всех больных на фоне комплексной терапии с зостерином уже в течение первой недели заболевания отмечалось прекращение изжоги, тошноты, рвоты, отрыжки в среднем на 3-4 дня раньше, чем у лиц, не получавших зостерин. Почти у всех больных со спастической дискинезией кишечника (25 из 26), страдавших систематическими запорами, нормализовался стул на фоне улучшения общего состояния. Исключение составил один 68-летний пациент с хроническим эрозивным гастритом, дуоденитом, дивертикулезом и дискинезией толстой кишки по гипомоторному типу, у которого на фоне приема зостерина сохранялись постоянные запоры, требовавшие дополнительного назначения слабительных средств.

У 63 из 68 больных язвенной болезнью в результате лечения наступило рубцевание язвенного дефекта, установленное при контрольной ФГДС (фиброгастроуденоскопии). Пять больных при положительной динамике морфологических изменений (значительное уменьшение размеров язвенного дефекта) и купирования болевого и диспептического синдромов по различным обстоятельствам были выписаны на амбулаторное долечивание. Существенных различий в сроках рубцевания язв в сравниваемых группах больных не получено.

У больных хроническим холецистопанкреатитом клинические проявления болевого и диспептического (тошнота, метеоризм, горечь во рту) синдромов также купировались на 3-4 дня раньше, чем при прочих равных условиях у больных, не принимавших зостерин. Параллельно отмечалась и более быстрая положительная динамика показателей контрольных ультразвуковых исследований - уменьшение размеров поджелудочной железы за счет ликвидации ее отека, уменьшение признаков воспаления желчного пузыря - в среднем в течение 2 недели от начала лечения. Подобная более быстрая положительная динамика заболевания с исчезновением ощущения тяжести в правом подреберье, купированием диспептического синдрома, уменьшением размеров печени с нормализацией показателей активности аминотрансфераз отмечена и у больных хроническим гепатитом. У больных циррозом и раком печени при субъективном улучшении, обусловленном уменьшением тошноты и явлений метеоризма, объективные патологические изменения органов оставались практически без изменений.

Установлено и более быстрое купирование болевого и диспептического синдромов с улучшением оттока желчи у всех больных дискинезией желчевыводящих путей по гипокинетическому типу.

В группе больных аллергическими дерматозами пищевого и лекарственного происхождения легкого течения при монотерапии зостерином на фоне устранения этиологического фактора отчетливая положительная динамика - исчезновение кожного зуда, уменьшение с последующим исчезновением кожных высыпаний - отмечалась уже к концу первой - началу второй недель лечения (10 из 12 больных). Двум стационарным больным с пищевым аллергическим дерматозом на цитрусовые для достижения клинического эффекта потребовалась дополнительная противоаллергическая лекарственная терапия.

Каких-либо побочных явлений, связанных с приемом зостерина, не наблюдалось.

Особого внимания заслуживает вопрос о влиянии зостерина на содержание общего кальция крови - в связи с имеющимися в литературе указаниями о возможности его снижения в процессе лечения пектинами.

Мы изучили содержание общего кальция крови у 24 больных в начале и в конце 2-3-недельного лечения зостерином по вышеуказанной методике. Как показали результаты исследования, средние статистические показатели содержания кальция крови в начале лечения составили $2,26 \pm 0,22$ ммоль/л, в конце лечения $-2,22 \pm 0,18$ ммоль/л ($p > 0,5$), т.е. сохранялись в пределах нормы. Ни одного случая достоверного снижения уровня кальция крови за период лечения в течение указанного срока не обнаружено. Это позволяет сделать вывод о безопасности применения зостерина при курсовом 3-недельном комплексном лечении больных.

Согласно данным литературы прием зостерина в дозах 2,0-2,5 г в сутки вызывает снижение содержания общего холестерина сыворотки крови уже в течение 2 недель его применения.

В наших наблюдениях при исследовании общего холестерина сыворотки у 12 больных с исходно повышенным уровнем холестерина, составившим $6,56 \pm 1,48$ ммоль/л (при норме до 5,2 ммоль/л), в конце лечения через 2-3 недели эти показатели при слабой тенденции к снижению оставались по-прежнему повышенными, составляя $6,34 \pm 1,36$ ммоль/л, различия недостоверны ($p > 0,5$). По всей вероятности, для достижения гипохолестеринемического эффекта необходим более длительный прием препарата в терапевтических дозах либо увеличение его дозировки, что требует специального изучения.

Выводы

1. Применение зостерина-пектина в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки оказывает положительное влияние на купирование болевого синдрома, которое наступает на 3-4-е сутки от начала лечения. Прием зостерина также способствует более раннему устранению явлений желудочной диспепсии и спастической дискинезии кишечника, присущих больным язвенной болезнью, значительно улучшает общее состояние больных.
2. Зостерин оказывает положительный клинический эффект, выражающийся в более раннем (на 3-4 дня) купировании болевого и диспептического синдромов у больных хроническим холецистопанкреатитом, дискинезией желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, хроническим гепатитом, при параллельном улучшении объективных показателей, выявляемых при контрольном УЗИ: уменьшение признаков отека поджелудочной железы, воспаления желчного пузыря, размеров печени. Комплексное лечение с применением зостерина вызывает обратное развитие явлений реактивного гепатита у больных язвенной болезнью и хроническим холецистопанкреатитом.
3. При аллергических дерматозах пищевого и лекарственного генеза легкого течения зостерин оказывает отчетливый положительный клинический эффект и может быть рекомендован в качестве монотерапии при этих заболеваниях.

4. Применение зостерина-пектина в терапевтической дозе 2 г в сутки в виде 0,5%-ного раствора в количестве по 200 мл - 2 раза в день - утром натощак за 20-30 мин до еды и вечером через 2-3 ч после ужина перед отходом ко сну в течение 2-3 недель является эффективным и безопасным, не вызывает снижения содержания общего кальция крови и каких-либо побочных патологических явлений.
5. Применение зостерина-пектина при заболеваниях гепатобилиарной системы является перспективным и требует дальнейшего углубленного исследования.

ЗостеМаре - уникальный препарат на основе зостеры

«**ЗостеМаре**» (пектин из морской травы зостеры) – препарат в виде порошка с широким спектром лечебно-профилактического воздействия на организм человека и высокой биологической активностью. Действует одновременно как:

- энтеросорбент: связывает вредные вещества в ЖКТ и удаляет их;
- гемосорбент: выводит вредные вещества из крови и лимфы;
- иммуномодулятор: воздействие на иммунную систему и нормализует иммунный ответ.

Проявляет противовирусную и противобактериальную активность. Нет привыкания к препарату.

Действие:

- Эффективное средство профилактики атеросклероза (нормализует содержание холестерина в крови), язвенных болезней, нормализации функций органов пищеварения (желудок, поджелудочная железа, печень, желчный пузырь, двенадцатиперстная кишка, кишечник).
- Рекомендуются при нарушении обмена веществ (сахарный диабет), различных аллергических и псевдоаллергических реакциях, заболеваниях выделительной системы (почки, толстый кишечник) обладает антибактериальной активностью, поэтому рекомендуется употреблять с целью профилактики различных инфекций.
- Реабилитирует иммунную систему человека.
- Используется в комплексном лечении наркозависимости (алкогольная и наркотическая интоксикации).
- Имеет высокую способность связывать в организме свинец и другие тяжелые металлы, выводить из организма радионуклиды.

«ЗостеМаре» – эффективное средство профилактики интоксикаций, обусловленных вредными условиями труда или проживанием в районах повышенного экологического риска:

- Полное отсутствие токсичности.
- Высокая химическая чистота препарата.
- Отсутствие аллергических свойств.
- Возможность перорального применения в течение длительного времени.

«ЗостеМаре» растворим в воде и пригоден для употребления в пищу. Рекомендуемая профилактическая суточная норма:

- дети до 3-х лет – не более 0,25 г.,
- дети от 3-х до 12-ти лет 0,5 г.,
- взрослые 1 г.

Детям, беременным и кормящим матерям необходима консультация врача.

Профилактический курс - 20 дней (по 5 дней через 2 дня отдыха).

Способ приготовления: В стакан 200 мл влить горячей воды (60-80градусов) всыпать необходимое количество препарата, (в 1 мерной ложечке, без верха - 1 гр.) оставить набухать на 15-20 минут, затем размешать до растворения (допустим небольшой осадок).

Способ применения: употреблять по 1ст. (200мл) 1 раз в день или 0,5 ст. (100 мл) 2 раза в день за 15-20 мин. до еды.

Показания:

Заболевания	Курс приема	Дозировки
АЛЛЕРГИИ (НЕПИЩЕВОЙ ПРИРОДЫ)		
Крапивница, аллергический дерматит, аллергический ринит, аллергический бронхит.	Применение в комплексной терапии с антигистаминными препаратами в течение 10 дней.	Детям от 3-х до 12-ти лет – 0,5 г. Взрослым – 1 г.
ГЕПАТИТЫ А, В, С, МИКСТ – ГЕПАТИТЫ		
При фазе репликации	В комплексе с противовирусными препаратами	Схема приема: 2 г два раза в сутки
ГРИПП (ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)		
В качестве профилактического средства	Минимальный курс приема 10 дней.	Детям – 0,5 г. Взрослым – 1 г.
Острый период заболевания	Прием в течение 4 – 6 дней	Суточная дозировка может быть увеличена в два раза.
ИНТОКСИКАЦИЯ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ, РАДИОНУКЛИДАМИ		
При носительстве	В зависимости от тяжести состояния 10 – 20 дней.	Детям от 3-х до 12-ти лет – 0,5г. Взрослым – 1г. Дозировка может быть увеличена в 2 раза.
При хронической интоксикации (работа на предприятиях с вредными условиями труда)	Ежемесячный прием.	1 г через 1 день. Допускаются другие схемы приема.
ЛОР – ПАТОЛОГИЯ		
Различные формы нейро-сенсорной тугоухости, хронический гнойный средний отит, острые воспалительные и аллергические заболевания ЛОР-органов	В комплексной терапии с традиционными методами лечения, курс не менее 10 дней.	Детям от 3-х до 12-ти лет – 0,5 г. Взрослым – 1г.
НАРКОЛОГИЯ		
Выведение из состояния интоксикации, вызванного алкоголем, наркотиками (героин) и др.	Длительность приема обусловлена тяжестью состояния пациента (5 – 10 дней).	В случае необходимости суточная дозировка может быть увеличена до 2 – 3 г.
ОНКОЛОГИЯ		
Снижение частоты побочных эффектов при химио- и лучевой терапии, 3 – 4 стадия заболевания.	Длительность приема зависит от тяжести состояния пациента. Минимальный курс приема 10 дней.	Детям – 0,5 г. Взрослым – 1 г (может быть увеличена до 2 г в сутки).

АЛЛЕРГИИ ПИЩЕВЫЕ	
Аллергодерматозы, респираторные аллергозы	В период обострения минимальный курс приема 10 дней. Возможно сочетание с антигистаминными препаратами.
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ	
Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки, острые эрозивные гастродуодениты	10 – 20 дней в период обострения в комплексной терапии. Для профилактики обострения 10 дней.
Гастродуодениты, энтероколиты	10 – 15 дней в комплексной терапии.
Дискинезии желчевыводящих путей (особенно по гипотоническому типу), рефлюкс - гастриты.	Минимальный курс приема 10 дней в комплексной терапии.
Дисбактериозы кишечника, профилактика дисбактериозов при длительной антибактериальной терапии	10 – 20 дней в комплексной терапии с эубиотиками, ферментами, витаминами.
Болезни поджелудочной железы и желчного пузыря (холецистит, холецисто - панкреатит, панкреатит и др.).	10 дней в комплексной терапии.
Язвенные колиты, хронические спастические колиты.	10 – 20 дней.
ГИНЕКОЛОГИЯ	
Эндометриоз средней и тяжелой степеней тяжести	Минимальный курс 10 дней (за 5 дней до начала месячных). Повторять в течение 2 менструальных циклов. По показаниям прием повторить через 3 – 5 месяцев.
ДЕРМАТОЛОГИЯ	
Эффективен при псориазе, нейродермите и др.	Минимальный курс 10 дней.
ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА	
Затяжные физиологические желтухи, различные аллергические заболевания, дисбактериозы, при инфекционном синдроме (часто болеющие дети) и т.д.	10 - 15 дней
Атопические дерматиты: манифестная форма, хронические формы	В комплексе с эубиотиками в течение 10 дней. В сочетании с местной (не гормональной терапией) – 10 дней.
Пищевая аллергия: острые формы, длительно существующий процесс	В виде монотерапии в течение 10 дней. В комплексной терапии с антигистаминными препаратами - 10 дней.
Дисбактериозы различной степени тяжести	В комплексной терапии с эубиотиками, бактериофагами в течение 10 – 20 дней.
После массивной антибактериальной терапии и химиопрофилактики у тубинфицированных	В комплексной терапии с гепатотрофиками и витаминами. Минимальный курс приема 8 – 10 дней.

Инфекционный синдром	Минимальный курс 10 дней. Рекомендуется прием в период эпидемий (грипп).
ПРОФИЛАКТИКА РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
В период эпидемии гриппа, др. вирусных инфекций	10 дней в комплексной терапии с поливитаминами.
Эффективен при низкокалорийных диетах (при лечении ожирения)	20 дней в комплексной терапии.
Иммунодефицитные состояния	Курс приема 10 – 15 дней в комплексе с поливитаминами.