

### Выводы

1. Получены липосомы различного заряда, содержащие во внутреннем объеме анионный полисахарид – каппа-каррагинан. Показано, что при получении нейтральных липосом, состоящих только из лецитина и холестерина, эффективность включения каррагинана при различных рН раствора составляет около 12%.

2. Синтезировано флуоресцентномеченное производное хитозана. Посадка этого соединения на поверхность липосом зависит от их заряда. Она наибольшая для отрицательно заряженных липосом – 6% и меньше – приблизительно 0,5–0,6% для нейтральных и положительно заряженных липосом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского Научного Фонда (проект № 16-14-00051).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Fitton J.H., Stringer D.N., Karpiniec S.S. Therapies from fucoidan: an update. *Mar. Drugs*. 2015; 13(9): 5920–5946.

2. Pomin V.H. Marine non-glycosaminoglycan sulfated glycans as potential pharmaceuticals. *Pharmaceuticals*. 2015; 8(4): 848–864.

3. Raposo M.F.J., Morais A.M.B.M., Morais R.M.S.C. Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Marine Drugs*. 2015; 13(5): 2967–3028.

4. Fischer U., Janicke R.U., Schulse-Osthoff K. Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates. *Cell Death Differ*. 2003; 10(1): 76–100.

5. Maniati E., Potter P., Rogers N.J., Morley B.J. Control of apoptosis in autoimmunity. *J Pathol*. 2008; 214: 190–198.

6. Anastuyk S.D., Shevchenko N.M., Dmitrenok P.S., Zvyagintseva T.N. Structural similarities of fucoidans from brown algae *Silvetia babingtonii* and *Fucus evanescens*, determined by tandem MALDI-TOF mass spectrometry. *Carbohydrate Research*. 2012; 358: 78–81.

7. Imbs T.I., Skriptsova A.V., Zvyagintseva T.N. Antioxidant activity of fucose-containing sulfated polysaccharides obtained from *Fucus evanescens* by different extraction methods. *Journal of Applied Phycology*. 2015; 27(1): 545–553. doi: 10.1007/s10811-014-0293-7.

8. Сильченко А.С. Фукоиданазы и альгинат-лиазы морской бактерии *Formosa algae* КММ 3553Т и морского моллюска *Lambis sp.*: Автореф. дис. ... канд. хим. наук: – Владивосток. 2014; 24 с.

9. Zvyagintseva T. N., Shevchenko N. M., Chizhov A. O., Krupnova T. N., Sundukova E. V., Isakov V. V. Water-soluble polysaccharides of some far-eastern brown seaweeds. Distribution, structure, and their dependence on the developmental conditions. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* 2003; 294(1): 1–13.

10. Skriptsova A. V., Shevchenko N. M., Zvyagintseva T. N., Imbs T. I. Monthly changes in the content and monosaccharide composition of fucoidan from *Undaria pinnatifida* (Laminariales, Phaeophyta). *Journal of Applied Phycology*. 2010; 22(1): 79–86.

11. Гажа А.К., Звягинцева Т.Н. Влияние сульфатированных полисахаридов бурых водорослей на апоптоз лимфоцитов периферической крови человека // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014; 57(3): 19–20.

### Сведения об авторах

Горбач Владимир Иванович, к.х.н., с. н. с., Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН; 690022, г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159; тел.: Тел. 8-902-526-47-51; e-mail: vgorbach@bk.ru;

Ермак Ирина Михайловна, д.х.н., с. н. с., Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН; 690022, г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159; тел.: Тел. 8-902-526-47-51; e-mail: imyer@mail.ru;

© Коллектив авторов, 2017 г.  
УДК 616.37-002:616.33-002

doi: 10.5281/zenodo.817781

Е.Ю. Добряков<sup>1</sup>, Е.В. Персиянова<sup>1,2</sup>, Т.С. Запорожец<sup>1,2</sup>, Д.В. Витковская<sup>1</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ МОРСКИХ ЕЖЕЙ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА СОПРОВОЖДЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

<sup>1</sup> ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения РАН» (МО ДВО РАН), Владивосток

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», Владивосток

Проведена оценка действия биологически-активного соединения из морских гидробионтов – эхинохрома А («Сироп на фруктозе «Тимарин, экстракт морского ежа») в целях профилактики и лечения болезней пищеварительной системы. Установлена эффективность применения сиропа в качестве дополнительного

перорального средства сопровождения базисного лечения эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и профилактики обострения хронического панкреатита. Действие препарата проявляется в сокращении сроков купирования болевого и диспептического синдромов, заживления эрозий, в улучшении процесса пищеварения, стихании воспалительных процессов в слизистой желудка, снижении уровней альфа-амилазы и липазы в сыворотке крови пациентов с дисфункцией поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** заболевания пищеварительной системы, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, биологически-активные вещества, морские гидробионты.

E.Yu. Dobryakov<sup>1</sup>, E.V. Persiyanova<sup>1,2</sup>, T.S. Zaporozhets<sup>1,2</sup>, D.V. Vitkovskaya<sup>1</sup>

## APPLICATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM SEA URCHINS AS A MEANS OF SUPPORT OF TREATMENT AND PREVENTION OF DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM

<sup>1</sup> Medical Association of Far East Branch of Russian Academy of Science; 95 Kirova St., Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 1 Selskaya St., Vladivostok, Russia

The effect of a biologically active compound from marine hydrobionts, echinochrome A, has been evaluated for the prevention and treatment of the digestive system diseases. The effectiveness of «Syrup on fructose «Timarin (sea urchin extract)» application was established as an additional oral preparation of accompanying the basic therapy of the upper gastrointestinal tract erosive and ulcerative lesions and prevention of chronic pancreatitis exacerbation. The effect of the drug is aimed at alleviating pain and dyspeptic syndromes, reducing the time of erosions healing, improving the digestive process, stifling inflammation in the gastric mucosa, reducing levels of alpha-amylase and lipase in the serum of patients with pancreatic dysfunction.

**Keywords:** digestive diseases, erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract, biologically active substances, marine hydrobionts.

### Введение

Заболевания органов пищеварения широко распространены среди жителей Дальнего Востока и характеризуются рецидивирующим течением. Большая часть больных гастроэнтерологического профиля, обращающихся к врачу, имеет функциональный характер расстройств, при которых редко удается достичь полного успеха, применяя лекарства, традиционно используемые (рекомендуемые) гастроэнтерологами при органической природе патологии. С другой стороны, при органических заболеваниях часто имеют место симптомы и жалобы функциональной природы. Кроме того, медикаментозное лечение синтетическими препаратами при безусловно быстром положительном эффекте, подчас сопряжено с нежелательными побочными эффектами. В этих обстоятельствах в качестве вспомогательной терапии, а также с целью профилактики обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рекомендуется использование биологически активных добавок (БАД), а также продуктов функционального питания (ПФП) системного и локального корригирующего действия.

Реализация указанных направлений терапии и профилактики в настоящее время стала возможной благодаря появлению новых биологически активных веществ (БАВ), в том числе морского происхождения, входящих в состав БАД и ПФП, обладающих, как правило, многокомпонентным действием. Дозировка БАВ в БАД и ПФП значительно ниже предельно допустимых доз для человека, что позволяет

проводить лечебные мероприятия более длительное время, чем лекарственными средствами. Это имеет значение при лечении хронических или рецидивирующих заболеваний, позволяя врачу подбирать для пациента наиболее эффективные препараты в периоды сезонных обострений, использовать их в периоды ремиссии с целью профилактики последних, а также начинать использование лекарственных препаратов с низких доз в комбинации с БАД.

**Цель исследования** – оценка эффективности применения эхинохром А-содержащего «Сиропа на фруктозе «Тимарин (экстракт морского ежа)» в комплексе с базисной терапией у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов ЖКТ.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 30 пациентов в возрасте от 42 до 66 лет с обострением заболеваний органов ЖКТ, длительностью заболевания 7–8 лет. Исследование было открытым контролируемым проспективным сравнительным рандомизированным. Обследование пациентов проводили после подписания информированного согласия и в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2008). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике МО ДВО РАН. Пациенты 1 группы (n=15) совместно с базисной терапией получали ПФП «Сироп на фруктозе «Тимарин (экстракт морского ежа)» – комплекс натуральных соединений: пигмента морского ежа эхинохрома А (ЭХА), фруктозы и аскорбиновой кислоты, по 5 мл 2 раза в день до еды в течение 1 мес.

Пациенты 2 группы (n=15) получали базисное лечение (для эрозивно-язвенных заболеваний включала ингибиторы протонной помпы, препараты коллоидного субцитрата висмута, спазмолитики; для хронического панкреатита – препараты пищеварительных ферментов, спазмолитики). Контрольную группу составили 20 условно-здоровых пациентов того же возраста. Материалом исследования явились данные индивидуальных карт пациентов (объективный статус, протоколы ЭГДС, УЗИ) и биологический материал (сыворотка, плазма крови, моча, каловые массы). Исследования выполнялись дважды – до начала лечения и после его окончания, и включали в себя: клинико-функциональные методы – общеклинические, инструментальные (эндоскопическое обследование отделов ЖКТ (ЭГДС), УЗИ печени и поджелудочной железы), клинико-лабораторные – клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, биохимические тесты крови, неинвазивный комплексный тест «ГастроПанель».

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы «Statistica 6.1».

#### **Результаты и обсуждение**

При обследовании всех пациентов с помощью ЭГДС до начала исследования были выявлены эрозивные поражения гастродуоденальной зоны антраль-

ного отдела (33,3%), луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) – 13,3%, эритематозная гастропатия – 33,3%; язвы пилорического канала – 10% и луковицы ДПК – 10%. Нередко при ЭГДС обнаруживались недостаточность кардии – 33,3%, дуоденогастральный рефлюкс – 23,3%, явления лимфостаза в слизистой луковицы ДПК (косвенный признак дисфункции поджелудочной железы) – 23,3%. Исследование с помощью комплексного теста «ГастроПанель» подтвердило нарушения со стороны слизистой оболочки желудка: в 80% случаев – неатрофический гастрит, в 13,4% – атрофический гастрит тела желудка. Наличие хеликобактерной инфекции диагностировано у 90% пациентов. Копрологическое исследование до лечения позволило установить отклонения от нормальных значений у 85% пациентов, из них у 46,6% выявлялись креаторея и стеаторея. После первичного обследования рандомизацией с помощью метода «запечатанных конвертов» пациенты были распределены на 2 группы.

До начала терапии у пациентов 1 и 2 групп показатели клинического и биохимического анализов крови находились в пределах норм методов. Тем не менее, уровни амилазы, липазы и глюкозы, значительно отличались от средних значений показателей здоровых доноров (табл.).

Таблица

Биохимические показатели пациентов с эрозивно-язвенными поражениями органов ЖКТ до и после лечения

Показатели, нормы метода	Контрольная группа (n = 20)	1 группа (с ЭХА) (n = 15)		2 группа (n = 15)	
		до лечения	после	до лечения	после
Альфа-амилаза, 7–220 ед/л	73,1 ± 8,51	**185,79±25,5	**145,7 ±18,8	*123,36±17,96	**129,85± 18,8
Липаза панкреат., 13–60 ед/л	28,2 ± 3,33	*47,13 ± 8,69	**48,39 ±5,74	37,16 ± 10,44	34,77 ± 8,99
Глюкоза, 3,5–5,2 ммоль/л	3,89 ± 0,33	*5,04 ± 0,22	4,33 ± 0,17*	*5,13 ± 0,33	*4,69 ± 0,19

*Примечание:* значимость различий показателей: слева – в сравнении с контрольной группой, справа – с показателем до лечения: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01.

После проведенной терапии в обеих группах не было значимых изменений в показателях, в сравнении с таковыми до лечения, за исключением уровня глюкозы в 1 группе. Включение ЭХА-содержащего «Сиропа на фруктозе «Тимарин (экстракт морского ежа)» в комплекс с базисной терапией способствовало снижению уровня глюкозы с 5,04±0,22 до 4,33±0,15 ммоль/л (p<0,05), что было обусловлено корригирующим влиянием ЭХА на углеводный обмен [1, 2]. В 1 группе прослеживалась тенденция к снижению уровня альфа-амилазы (на 21,5%). Поэтому, когда из выборки группы выделили пациентов с признаками дисфункции поджелудочной железы и повышенными показателями альфа-амилазы, липазы до лечения (n=5), то после терапии с ЭХА обнаружили снижение уровней альфа-амилазы (с 291,95±23,08 до 191,44±22,09 ед/л, p<0,05) и липазы (с 109,42±19,2 до 65,36±8,83 ед/л, p<0,05).

При оценке результатов копрологического исследования до лечения у 53,3% пациентов 1 группы и у 40% 2 группы выявлялась креаторея и стеаторея.

После терапии с ЭХА у 5 из 8 человек наличие мышечных волокон, жира и мыл в кале не обнаружено. Во 2 группе существенных улучшений копрограмма не обнаружила – в кале продолжали определяться как остатки мышечной ткани, так и нейтральных и омыленных жиров.

Причиной госпитализации пациентов были выраженные диспептический и болевой синдромы: эпигастральная боль отмечалась у 15 больных, изжога – у 10, тошнота – у 14 пациентов в каждой группе. По достижении купирования или ослабления этих синдромов пациенты выписывались, и продолжали прием назначенных препаратов амбулаторно. Оценка сроков купирования показала, что включение в комплекс лечения сиропа ускоряет устранение болевого синдрома, изжоги, тошноты в среднем на 1–2 дня (p<0,05).



Эндоскопическое обследование пациентов после лечения показало, что в 1 группе у всех пациентов отмечалось заживление эрозивно-язвенных повреждений верхних отделов ЖКТ, а во 2 группе – у 13 человек. При включении в базисную терапию ЭХА отмечено уменьшение количества пациентов с исходно высокой степенью воспаления слизистой оболочки желудка и ДПК и увеличение числа больных с лёгкой степенью воспаления. Эти результаты подтверждают репаративные свойства ЭХА, которые обусловлены активацией факторов местной антиоксидантной защиты, оптимизацией соотношения процессов генерации/детоксикации свободных радикалов, защищающих клетки организма от токсического воздействия продуктов липопероксидации [1, 3–5].

Нежелательные явления при применении «Сиропа на фруктозе «Тимарин (экстракт морского ежа)» у пациентов с заболеваниями ЖКТ не выявлены.

Таким образом, полученные результаты указывают на эффективное влияние «Сиропа на фруктозе «Тимарин (экстракт морского ежа)» при совместном использовании с базисным лечением у пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями ЖКТ. Мы полагаем, что для корректной оценки действия данного препарата на состояние и функциональную активность слизистой оболочки желудка при заболеваниях ЖКТ в сравнении с базисным лечением, необходимо провести дополнительные исследования с увеличением числа пациентов, верификацией их состояния, изучением сохранения эффекта действия препарата во времени, оценкой отдаленных последствий.

#### **Выводы**

Установлено, что включение ЭХА-содержащего «Сиропа на фруктозе «Тимарин (экстракт морского ежа)» в комплекс с базисной терапией у пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ способствует ускорению купирования болевого и диспеп-

тического синдромов, сокращению сроков заживления эрозий, улучшению процессов пищеварения, стиханию воспалительных процессов слизистой желудка, снижению уровней альфа-амилазы и липазы в сыворотке крови пациентов с дисфункцией поджелудочной железы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа поддержана научным проектом (0545-2014-0011) ФАНО.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Артюков А.А., Попов А.М., Цыбульский А.В., Кривошапка О.Н., Полякова Н.В. Фармакологическая активность эхинохрома А отдельно и в составе БАД «Тимарин» // *Биомедицинская химия*. 2012; 58(3): 281–90. <https://doi.org/10.18097/rbmc20125803281>.

2. Ковалев Н.Н., Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., Костецкий Э.Я., Беседнова Н.Н. Морские ежи: биомедицинские аспекты практического применения. – Владивосток: Дальнаука, 2016. – 126 с.

3. Ануфриева А.В., Лебедько О.А., Козлов В.К. Применение биоантиоксиданта из морских гидробионтов в коррекции эндогенной интоксикации при эрозивном гастродуодените // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014; 57(3): 12–13.

4. Ануфриева А.В., Лебедько О.А., Березина Г.П., Козлов В.К. Коррекция свободнорадикальных нарушений при эрозивном гастродуодените // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014; 57(3): 13–15.

5. Козлов В.К., Козлов М.В., Гусева О.Е., Лебедько О.А., Морозова Н.В. Антиоксидантная активность эхинохрома А при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009; 3: 116–17.

#### **Сведения об авторах**

Добряков Евгений Юрьевич, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, зав. отделением эндоскопии, Медицинское объединение ДВО РАН, тел.: 8(423)231-33-25; e-mail: drzlukin@mail.ru;

Персиянова Елена Викторовна, к.б.н., зав. ЛИМБИИТ, МО ДВО РАН, с.н.с. лаборатории иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», 244-24-46; e-mail: helen-pers@yandex.ru;

Запорожец Татьяна Станиславовна, д.м.н., начальник научно-исследовательского отдела, МО ДВО РАН, зам. директора по науке «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», тел.: 8(423) 244-24-46; e-mail: niiem\_vl@mail.ru;

Витковская Диана Витальевна, медсестра первой категории отделения эндоскопии, МО ДВО РАН.