

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОРРЕКЦИИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ПРЕПАРАТОМ ГЕПАТОБИОЛ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ С ОСТРЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Забокрицкий Н. А.

*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
Екатеринбург, Россия.*

Статья посвящена актуальным вопросам влияния экспериментального образца гепатопротекторного препарата гепатобиол на показатели гуморального иммунитета у лабораторных животных с воспроизведенной моделью острого токсического поражения печени. Полученные результаты свидетельствуют о том, что манифестация иммуновоспалительного синдрома в большей степени была, в целом, выражена в группе экспериментальных животных без лечения их гепатопротекторным препаратом. В группе (I), в которой лабораторным животным был назначен гепатобиол, патологический процесс был существенно менее выраженным, чем в группе (II), получавшей препарат сравнения урсосан. При этом необходимо отметить, что на 30-е сутки по окончании срока наблюдения в I группе отмечали нормализацию всех исследуемых иммунологических характеристик, в отличие от II группы, в которой показатели иммуновоспалительного синдрома так и не были до конца восстановлены.

Ключевые слова: гепатопротекторный препарат, гепатобиол, иммуностропное действие, иммуновоспалительные синдром

Актуальность. В настоящее время, одной из наиболее распространенных патологий, имеющей выраженную тенденцию к росту, являются заболевания гепатобилиарной системы: острые и хронические токсические (алкогольный, наркотический, лекарственный и др.) гепатиты, дистрофические изменения и жировая дистрофия печени, печеночно-клеточная недостаточность, фиброз и цирроз печени [2, 3, 5]. Ежегодное увеличение числа больных, страдающих этими заболеваниями весьма значительное и составляет от 15 до 30 % населения, а уровень смертности превышает 200 тысяч человек. Таким образом, разработка новых медицинских препаратов, обладающих высокой терапевтической эффективностью для лечения пораженной печени, является исключительно важной и актуальной социально-значимой проблемой [1, 3, 4].

Цель работы – провести исследования по оценке иммуностропного действия экспериментального образца препарата гепатобиол на показатели гуморального иммунитета у лабораторных животных с острым токсическим поражением печени.

Материалы и методы исследования. Экспериментальный токсический гепатит моделировали на лабораторных животных – белых мышах путем однократного введения им внутрибрюшинно 40 % раствора (2 мг) четыреххлористого углерода (CCl₄) в вазелиновом масле.

Гуморальный статус у экспериментальных групп животных при оценке терапевтической эффективности испытуемых препаратов определяли путем исследования таких количественных показателей сыворотки крови, как: титр иммуноглобулинов М, мг·см⁻³; титр иммуноглобулинов G, мг·см⁻³; титр иммуноглобулинов А, мг·см⁻³; титр иммуноглобулинов Е, мг·см⁻³; титр α-интерферона (α-ИФН), пг·см⁻³; титр рецепторного антагониста интерлейкина-1(РА ИЛ-1), пг·см⁻³; концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), опт. ед. Количественное определение концентрации ЦИК проводили при помощи метода преципитации 3,5 % раствором полиэтиленгликоля. Количественное определение иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE), α-интерферона и рецепторного антагониста

интерлейкина-1 в сыворотке крови проводили с помощью тест-систем, основанных на классическом твердофазном двухступенчатом «сэндвич» методе иммуноферментного анализа на микропланшетах.

Забор материала для исследований (сыворотка крови) проводили на 3-е, 8-е, 14-е и 30-е сутки наблюдения.

Результаты исследования. Полученные экспериментальные данные динамики изменения величин показателей гуморального иммунитета белых мышей при моделировании у них острого токсического гепатита представлены в таблице (таблица).

Обсуждение. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что на 3 сутки в III группе подопытных животных с воспроизведенной моделью острого токсического гепатита, по сравнению с IV (контрольной) группой животных, эксперимента отмечается значительное повышение величин показателей гуморального иммунитета, принимающих, как известно, непосредственное участие в реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Так, в III группе подопытных животных, титр иммуноглобулина M возрос в 3 раза, титр иммуноглобулина E – в 2 раза, и, соответственно, концентрация ЦИК – в 2 раза. Одновременно необходимо отметить иммуносупрессивный эффект, обусловленный иммуноотоксичностью четырех-хлористого углерода, в отношении секреторного иммуноглобулина A и общего иммуноглобулина G, а также в снижении титра α -интерферона – в 2 раза в III группе подопытных животных, по сравнению с IV (контрольной) группой.

На 3-е сутки в I и II группах животных, которым на фоне развития острого токсического гепатита вводили внутрижелудочно экспериментальный образец препарата гепатобиол и препарат сравнения урсосан, наблюдали схожую картину развития иммуновоспалительного синдрома. Менее выраженные изменения показателей гуморального иммунитета наблюдали в I группе подопытных животных, получавших гепатобиол, по отношению ко II группе животных, для лечения которых использовали урсосан.

Таблица. Показатели гуморального иммунитета и уровня α -интерферона сыворотки крови белых мышей при моделировании острого токсического гепатита ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	Срок наблюдения, сутки	Исследуемые показатели					
		Ig M, мг·см ⁻³	Ig A, мг·см ⁻³	Ig G, мг·см ⁻³	Ig E, МЕ·см ⁻³	α -ИФН, пг·см ⁻³	ЦИК, опт.ед.
I Лечение гепатобиолом	3	9,15±0,2*	0,77±0,18	8,7±1,6	0,22±0,02	18,1±1,2*	0,30±0,02*
	8	6,74±0,3*	1,46±0,16*	14,1±1,5	0,14±0,03*	30,1±1,4*	0,32±0,03
	14	4,55±0,3*	1,22±0,16*	11,3±1,5*	0,13±0,03*	27,1±1,3*	0,18±0,03*
	30	3,34±0,3*	0,95±0,13*	9,5±1,5*	0,12±0,02*	21,4±1,6	0,12±0,02*
II Лечение урсосаном (контроль)	3	9,33±0,3	0,99±0,13*	8,9±1,7	0,21±0,02*	15,4±1,3*	0,36±0,02
	8	8,82±0,2	1,56±0,12	16,6±1,6	0,16±0,03*	24,6±1,5*	0,34±0,03*
	14	5,24±0,3*	1,34±0,16	13,7±1,5	0,15±0,03*	23,2±1,4	0,21±0,03
	30	3,87±0,3*	1,11±0,13*	11,8±1,5*	0,14±0,02*	22,1±1,6	0,18±0,02*
III Без лечения (контроль)	3	9,64±0,2	0,73±0,15	8,6±1,7	0,25±0,02	10,1±1,4	0,37±0,02
	8	8,93±0,2	1,62±0,16	16,5±1,4	0,18±0,02	22,9±1,5	0,31±0,03
	14	6,46±0,3	1,36±0,16	14,8±1,5	0,17±0,03	21,8±1,4	0,20±0,03
	30	4,82±0,3	1,29±0,13	13,3±1,5	0,16±0,02	22,7±1,6	0,19±0,02
IV Интактные (контроль)	3	3,42±0,3	0,91±0,12	9,3±1,5	0,12±0,02	23,4±1,4	0,11±0,03
	8	3,30±0,2	0,94±0,13	9,4±1,5	0,11±0,03	22,6±1,6	0,14±0,02
	14	3,37±0,3	0,93±0,12	9,0±1,5	0,13±0,02	25,4±1,4	0,13±0,03
	30	3,32±0,3	0,92±0,13	9,7±1,5	0,12±0,02	21,7±1,6	0,12±0,02

Примечание: – оценку различий средних значений определяли методом дисперсионного анализа (ANOVA). * – достоверные ($p < 0,05$) различия по F-критерию Фишера по сравнению с группой «Без лечения (контроль)».

На 8-е сутки эксперимента отмечали уменьшение выраженности иммуновоспалительного синдрома, во всех (I, II и III) группах подопытных животных, у которых моделировали токсическое поражение печени. Так, концентрации иммуноглобулинов М и Е, оставались достаточно высокими (увеличение в 2 раза), на фоне повышения титров иммуноглобулинов А и G. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов оставалась на прежнем уровне во всех группах подопытных животных с токсическим гепатитом. Особенное значение, по нашему мнению, имеет, установленный в опытах факт повышения титра α -интерферона в I группе подопытных животных, получавших испытуемый препарат гепатобиол ($30,1 \pm 1,4$ пг·см⁻³), – увеличение в 1,3 раза по сравнению с IV (контрольной) группой животных ($22,6 \pm 1,6$ пг·см⁻³). Повышение титра α -интерферона в группе подопытных животных, получавших препарат сравнения урсосан, было сопоставимо с повышением титра α -интерферона в III группе, соответственно, $24,6 \pm 1,5$ пг·см⁻³ и $22,9 \pm 1,5$ пг·см⁻³. Повышенная концентрация ЦИК сохранялась в I, II и III группах животных с воспроизведенным у них острым токсическим гепатитом.

На 14-е сутки эксперимента отмечали тенденцию к нормализации величин исследуемых показателей гуморального иммунитета. Так, в I, II, III группах, концентрация иммуноглобулина М оставалась в 1,5-2 раза выше, чем в IV (контрольной) группе животных, остальные исследуемые показатели также были увеличены в 1,2-1,4 раза. Обращает внимание более высокий титр α -интерферона в I группе – $27,1 \pm 1,3$ пг·см⁻³, по сравнению со II группой подопытных животных – $23,2 \pm 1,4$ пг·см⁻³ и III группой – $21,8 \pm 1,4$ пг·см⁻³.

На 30-е сутки эксперимента в группе I подопытных наблюдали нормализацию всех показателей гуморального иммунитета. Во II группе оставались повышенными титр иммуноглобулина М и, соответственно, концентрация ЦИК. Другие значения величин показателей гуморального иммунитета во II группе соответствовали верхней границе нормы.

Выводы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что выраженная манифестация иммуновоспалительного синдрома наблюдается у всех подопытных животных с токсическим поражением печени. У белых мышей, которым для лечения был

назначен гепатопротекторный препарат гепатобиол, иммуновоспалительный процесс был заметно менее выраженным, чем в группе получавшей препарат сравнения. При этом необходимо отметить, что по окончании срока наблюдения (на 30-е сутки), в I группе отмечали нормализацию всех иммунологических показателей, в отличие от II группы, в которой эти показатели, так и не были до конца восстановлены.

Таким образом, результаты сравнительных исследований по оценке гуморального статуса подопытных животных с острым токсическим гепатитом, позволяют сделать заключение о наличии у экспериментального образца препарата гепатобиол существенно более значимого иммуномодулирующего эффекта в сравнении с урсосаном, что открывает определенные перспективы по продолжению его дальнейшего изучения и практического применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Забокрицкий Н. А. Сезонная динамика накопления биологически активных веществ в побегках *Calluna Vulgaris L* / Н. А. Забокрицкий, О. Е. Черепанова, Н. Н. Дудкина // Аграрный вестник Урала. – Екатеринбург, 2017. – № 03 (157). – С. 31-34. [Agrarnyj vestnik Urala, 2017. No. 157. P. 31-34.]
2. Забокрицкий Н. А. Экспериментальные исследования по изучению биологически активной субстанции для ветеринарии / Н. А. Забокрицкий, Д. Ю. Савиных // Аграрный вестник Урала. – Екатеринбург, 2017. – № 04 (158). – С. 21-25. [Agrarnyj vestnik Urala, 2017. No. 158. P. 21-25.]
3. Забокрицкий Н. А., Юшков Б. Г. Разработка и экспериментальное изучение гепатотропных свойств нового биогепапротектора // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16. № 4. С. 274-278. [Zhurnal nauchnykh statei. "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke", 2014, vol. 16, no. 4. P. 274-278.]
4. Забокрицкий Н. А. Обоснование целесообразности разработки нового фармакологического препарата для ветеринарии // Аграрный вестник Урала. 2017. № 159 (5). С. 29-32. [Agrarnyj vestnik Urala, 2017. No. 159. P. 29-32.]
5. Средство "Гепатобиол", обладающее гепатопротекторным действием: патент на изобретение RU2429869 23.06.2008, МПК: А 61 К 35 74, А 61 Р 1 16 / Н. А. Забокрицкий, О. В. Ладыгин, А. Н. Забокрицкий, М. П. Морозов и др.; Забокрицкий Николай Александрович. – № 2008125589/15; заявл. 23.06.2008; опубл. 27.12.2009, Бюл. № 27. 14 с. [Patent RF, 2008, no. 2429869.]

EXPERIMENTAL ESTIMATION OF CORRECTION OF HUMORAL IMMUNITY HEPATOPROTECTIVE DRUG HEPATOBIOIOL IN LABORATORY ANIMALS C ACUTE TOXIC HEPATITIS

Zabokritskiy N.A.

Institute of Immunology and Physioilogy of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

The article is devoted to topical issues of preclinical study developed a combined experimental sample of a hepatoprotective drug heptobiol on humoral immunity in laboratory animals and reproduced with a model of acute toxic liver damage. Results showed that the manifestation of the inflammatory syndrome was more pronounced in the group of experimental animals without treatment is reproduced with toxic hepatitis. In group I, in which laboratory animals were assigned to drug heptobiol, the pathological process were less pronounced than in group II received the reference drug ursosan. It should be noted that at the end of the observation period (30th day), group I noted the normalization of all studied parameters, in contrast to group II, in which indicators of inflammatory syndrome were not recovered.

Key words: probiotic, the combined drug, hepatobiol, immunotropic effect, immune inflammatory syndrome

ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКА БАЦИЛАКТ В СОСТАВЕ ТРАСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Забокрицкий Н. А.

*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
Екатеринбург, Россия*

Статья посвящена актуальному вопросу изучения иммунотропного действия бикомпонентного пробиотического препарата бацилакт в мягких лекарственных формах (на основе тизоля, эфтидерма и кремнийтитанорганического глицерогидрогеля) на количественные изменения показателей клеточного иммунитета при лечении механических повреждений кожных покровов, в том числе и инфицированных *Staphylococcus aureus*. Установлено увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови и перитонеальных макрофагов, а также количества Т- и В-лимфоцитов (в среднем в 1,5-2 раза). Оценка иммунного статуса экспериментальных животных с локализованной стафилококковой инфекцией кожи, лечение которых проводили испытываемыми гелями, позволяет сделать заключение о их значимом влиянии на показатели клеточного иммунитета. Выраженное иммуномодулирующее действие отмечено для пробиотических препаратов, содержащих в своем составе тизоль и кремнийтитанорганический глицерогидрогель, что, по нашему мнению, объясняется их сравнительно более выраженными транскутантными свойствами.

Ключевые слова: пробиотик, бацилакт, тизоль, эфтидерм, кремнийтитанорганический глицерогидрогель, иммунотропное действие, клеточный иммунитет

Актуальность. В настоящее время в Российской Федерации наблюдаются существенные изменения в окружающей среде обитания. Возрастает влияние различных неблагоприятных факторов, в первую очередь экологи-

ческих, влияющих на качество атмосферного воздуха, продуктов питания, питьевой воды и т.д. Проблема обеспеченности, доступности и лечения современными эффективными и безопасными лекарственными средствами