

БИОЛОГИЯ

УДК 519.175: 578

МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ АПИТЕРАПИИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2008 г. *И.Б. Улитин*¹, *С.В. Копылова*¹, *Е.В. Плоткин*², *В.Н. Крылов*¹

¹ Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского

² Больница Горьковской железной дороги

kfg@bio.unn.ru

Поступила в редакцию 06.03.2008

В экспериментах на изолированной трахее крыс и в клинических условиях, при терапии больных заболеваниями легких, установлено, что применение ингаляционного препарата, содержащего прополис и маточное молочко пчел, приводит к бронхорасширяющему и противовоспалительному эффекту.

Ключевые слова: резистентность, ингаляционная апитерапия, пульмонология.

Введение

Бронхолегочные заболевания (бронхиальная астма, воспаление легких и т.п.) в последнее время стали не менее значимы, чем сердечно-сосудистые и онкологические. Поэтому проблема поиска эффективных и в то же время безопасных лекарственных средств для восстановления нарушенных функций легких является актуальной. Недавно нами разработано средство для ингаляций (условное название апингалин), содержащее физиологически активные пчелиные продукты – прополис и маточное молочко – и обладающее бронхорасширяющим действием (патент РФ № 2174002, патентообладатель ННГУ) [1]. Анализ применяемых в пульмонологии лекарственных форм показал, что для введения прополиса и маточного молочка в организм наиболее приемлема аэрозольная форма, с неразрушающим способом создания аэрозоля ультразвуковым методом [2].

Известно, что лекарственное вещество в виде аэрозоля при его вдыхании оказывает воздействие на большую поверхность слизистой оболочки бронхов и бронхиол, что создает условия увеличенной активности лекарства и, соответственно, быстрому развитию фармакологического эффекта. При этом препарат в неизменном виде непосредственно поступает к тем тканям, где он должен оказать максимальное воздействие, – слизистым оболочкам дыхатель-

ных путей и альвеол. Кроме того, легко всасываясь через слизистые и попадая в кровоток, лекарственный препарат оказывает на больной организм и общее действие, не подвергаясь инактивации в печени в первую волну циркуляции.

Целью данного исследования явилось изучение механизмов бронхотропного действия апингалина в экспериментальных и клинических условиях – при апитерапии больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ).

Материал и методы

Экспериментальная часть исследований была проведена на препаратах изолированной трахеи крыс. Принимая во внимание, что эффективность препаратов при специфических респираторных заболеваниях (бронхиты, трахеиты, отек легких и т.д.) во многом обеспечивается их влиянием на проходимость воздухоносных путей, на первом этапе исследований анализировали влияние препарата на гладкую мускулатуру изолированной трахеи крыс. Для этого изолировали участок трахеи длиной 10–15 мм, помещали его в камеру для перфузии (раствор Тироде) и регистрировали (механотронный преобразователь) сократительную активность препарата трахеи в исходном состоянии, при добавлении в перфузионный раствор апингалина, прополиса, маточного молочка и фармако-

логических агентов. С целью изучения действия препарата апингалин на тоническую активность гладкой мускулатуры трахеи, после адаптации отрезка трахеи в камере в течение 15 минут контрольного периода, проводили тестирование влияния апингалина на чувствительность гладкомышечного препарата к медиаторам вегетативной нейрогуморальной регуляции – ацетилхолину и норадреналину. Известно, что в физиологических условиях ацетилхолин приводит к сокращению, а норадреналин – к расслаблению гладких мышц бронхов.

Клиническая часть работы выполнена на базе пульмонологического отделения больницы Горьковской железной дороги (лечащий врач Е.В. Плоткин). Было отобрано 44 больных обоего пола в возрасте 30–40 лет с бронхолегочными заболеваниями (хронический бронхит, бронхиальная астма) – хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Больные были разделены на 2 группы: контрольную и основную. Контрольной группе была проведена базовая терапия, основной – сочетанная терапия: базовая с добавлением апингалина. Базовая терапия включала общепринятые методы лечения больных ХНЗЛ: назначение бронходилататоров для улучшения вентиляции бронхиального ствола, глюкокортикоидов как противовоспалительных и противогистаминных средств, препаратов сурфактанта и дыхательных стимуляторов. Основной группе вместе с вышеизложенной базовой терапией в течение 10 дней (ежедневно, 15 мин) проводились ингаляции апингалина.

Всем больным при поступлении был проведен анализ спирометрических показателей (спирограф «Спиротест – РС») и крови: лейкоциты, СОЭ, гемоглобин, иммуноглобулины, а также циркулирующие иммунокомплексы (ЦИК) [3, 4]. Исследуемые показатели гомеостаза пациентов обеих групп определялись в период поступления в стационар и после окончания курса терапии.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что действие апингалина на изолированный препарат трахеи носит двухфазный характер: первая – кратковременная фаза сокращения, вторая – расслабления, продолжавшаяся в зависимости от дозы 2–2.5 мин (рис. 1). Раствор прополиса также вызывал двухфазную реакцию, которая отличалась от действия апингалина тем, что фаза сокращения препарата трахеи по длительности и интенсивности была равна фазе расслабления. В от-

вет на введение в перфузионную камеру раствора маточного молочка реакции сокращения не наблюдалось, тогда как вторая фаза – расслабление препарата – была хорошо выражена и составляла 3 усл. ед. (табл. 1).

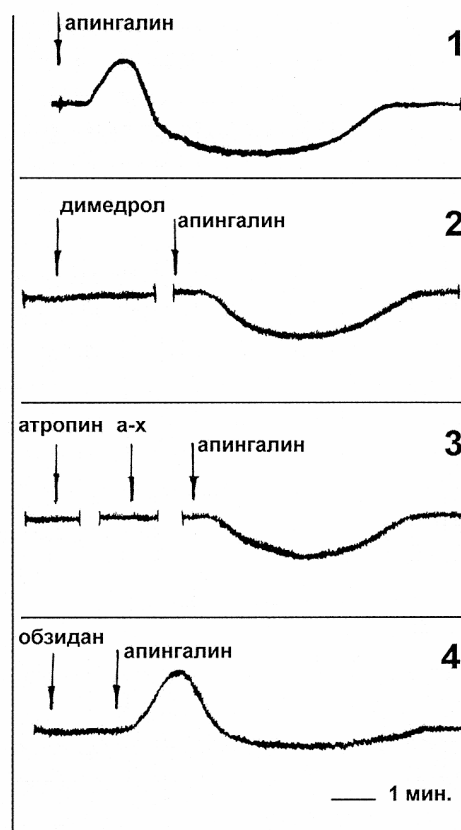


Рис. 1. Реконструированные кривые сокращения (вверх) – расслабления (вниз) изолированной трахеи крысы под влиянием препаратов. Стрелками обозначено добавление в перфузат апингалина и фармакологических агентов

Таблица 1

Изменение реакции (усл. ед.) сокращения-расслабления препарата изолированной трахеи крыс после добавления в омывающий раствор апингалина, прополиса, маточного молочка и раствора Тироде

Вещество	Фаза сокращения	Фаза расслабления
Раствор Тироде	отсутствует	отсутствует
Раствор прополиса	4	4
Маточное молочко	отсутствует	3
Апингалин	0.5	7

Примечание: различия в содержании иммуноглобулинов до и после лечения во всех случаях достоверны ($P < 0.05$).

Из опытов следует, что в комбинированном препарате апингалин за фазу сокращения в большей мере отвечает прополис, а за расслаб-

ление трахеи – маточное молочко. При этом совместное их влияние приводит к более выраженной фазе расслабления препарата трахеи. Фармакологический анализ выявленных фаз действия апингалина показал, что механизмы сокращения гладких мышц препарата сложны и основаны как на гистаминоподобном, так и на холиномиметическом свойствах апингалина, поскольку сокращение блокировалось как димедролом (1 мг/л), так и атропином (0.025 мг/л). Длительная фаза расслабления, вероятно, связана с блокадой веществами, содержащимися в препарате, адренорецепторов, что было подтверждено применением блокаторов рецепторов. Блокада α -адренорецепторов дигидроэрготамином (3 мг/л), с последующим добавлением в барботируемый раствор апингалина, не вызывала видимых изменений фазы расслабления. Напротив, применение апингалина на фоне β -адреноблокатора (обзидан – 0.5 мг/л) показало отсутствие реакции расслабления (рис. 1). Таким образом, можно заключить, что апингалин оказывает преимущественно β -адренореактивное действие, вызывая расслабление мышц трахеи. Выявленная реакция существенно ослаблялась при отдельном применении прополиса или маточного молочка, свидетельствуя о потенцировании бронхорасширяющего эффекта при совместном действии компонентов апингалина – прополиса и маточного молочка.

Результаты клинического исследования показали, что добавление в комплекс основных методов лечения больных ХНЗЛ ингаляции апингалином позволило существенно повысить эффективность лечения. Это проявлялось в

улучшении клинической картины течения ХНЗЛ. В период лечения у больных опытной группы уже через 2–3 дня после начала лечения заметно уменьшались кашель, одышка, боли в грудной клетке, восстанавливался сон, нормализовалась температура. В отличие от этого у больных контрольной группы улучшения наступали через 5–6 дней.

При анализе полученных результатов было установлено, что у больных существенно повышаются характеристики внешнего дыхания, характеризующие проходимость крупных и средних бронхов (табл. 2). На основании проведенного обследования больных было установлено, что преобладающей у них была обструктивная легочная недостаточность. О наличии обструктивного синдрома свидетельствовало значительное снижение ФЖЕЛ, ПОС и МОС 25–75 с уменьшенным (значительно меньше 1) индексом Тифно.

Лечение по общепринятой схеме в контрольной группе давало некоторый положительный эффект (увеличение ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС), но полностью не снимало обструктивный синдром (индекс Тифно меньше 1, ОФВ1 – ниже нормы).

Включение в комплекс базовой терапии ингаляции апингалина приводило к более выраженной нормализации вентиляции легких, существенно повышая ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС. О снятии обструктивного синдрома свидетельствовали нормализация ЖЕЛ и индекса Тифно, повышение показателей проходимости крупных бронхов (МОС25), средних бронхов (МОС50),

Таблица 2

Изменение спирометрических показателей у больных с ХНЗЛ при применении курсовой ингаляции препарата апингалин, %

Спирометрические показатели	Базовая терапия		Базовая терапия с включением апингалина	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МОС25	36.50±3.40	60.17±4.85	34.38±3.56	72.92±1.92
МОС50	37.58±3.50	60.08±3.95	33.50±2.28	72.83±1.86
МОС75	40.17±3.26	60.54±2.97	38.75±2.29	70.58±1.86
ОФВ1	49.08±3.52	68.67±2.89	51.33±1.73	82.00±1.49
ФЖЕЛ	55.08±3.23	73.08±3.20	54.64±1.99	87.50±0.48
ПОС	41.50±3.72	66.18±4.14	41.08±2.52	75.90±0.87
ЖЕЛ	69.17±1.84	76.83±1.47	68.47±1.85	87.67±0.69
ОФВ1/ЖЕЛ	71.10±1.53	89.5±2.54	74.20±3.42	93.65±0.57

Примечание: различие показателей до и после лечения, а также между контрольной и исследуемой группой больных после лечения во всех случаях достоверно ($P < 0.05$).

Обозначения: ЖЕЛ – жизненная ёмкость легких; ФЖЕЛ – функциональная жизненная ёмкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха; МОС25 – максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% от ФЖЕЛ; МОС50 – ...50% от ФЖЕЛ; МОС75 – ...75% от ФЖЕЛ; ПОС – пиковая объемная скорость выдоха; ОФВ1/ЖЕЛ – индекс Тифно.

мелких бронхов (МОС75). Это позволяет заключить, что апингалин уменьшает обструкцию бронхиального дерева у больных ХНЗЛ.

Как следует из экспериментальной части исследований, положительный эффект применения препарата апингалин в отношении вентиляционной проходимости легких может быть связан с непосредственным действием компонентов маточного молочка и прополиса на гладкую мускулатуру бронхов. Из опытов следует, что композиция обладает блокирующим действием на холинорецепторы и стимулирующим – на бета-адренорецепторы, следовательно, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и снижает их спазм.

Немаловажным для ингаляции лекарства являются и физические характеристики препарата, т.к. величина частиц аэрозоля (степень его дисперсности) определяет глубину их проникновения в дыхательные пути. В этом плане препарат апингалин за счет микронизирования удовлетворяет размерам препаратов (до 5 мкм), проникающих в бронхиолы 2-го, 3-го порядка.

Кроме того, эффект может быть обеспечен и непосредственным влиянием апингалина на эпителиальную ткань бронхов с соответствующим улучшением структуры сурфактанта, уменьшением вязкости мокроты, местным противовоспалительным и антибиотическим действием препарата.

Доказательством того, что апингалин оказывал не только непосредственное, но и резорбтивное действие, являются данные, полученные при изучении гомеостатических показателей крови, а также иммунологических характеристик. В ходе исследования было показано, что при применении препарата апингалин снижалось количество лейкоцитов в крови ($7.03 \times 10^9 \pm 0.45$ до $6.89 \times 10^9 \pm 0.31$), уменьшалась скорость оседания эритроцитов (СОЭ) при неизменном уровне содержания гемоглобина в крови. Это согласуется с нашими ранее полученными данными, где было установлено гемостимулирующее влияние апингалина при его ингаляции крысам – повышение количества эритроцитов и ретикулоцитов [5].

Известно, что важная роль в патогенезе хронических неспецифических заболеваний легких отводится иммунным механизмам, развитию иммунологической недостаточности [6]. В наших исследованиях было установлено, что вместе с нормализующим действием апингалина на качественный состав крови у больных происходила более быстрая по сравнению с контрольной группой нормализация показателей иммунной системы. Это было продемонстриро-

вано при измерении уровня иммуноглобулинов крови. Было показано, что если этот уровень до начала лечения был сниженным, то после окончания курса он повышался и приближался к верхним границам среднестатистической нормы (табл. 3).

Таблица 3

Уровень иммуноглобулинов (г/л, $M \pm m$) в крови больных с хроническими заболеваниями легких при включении в комплекс терапии ингаляции апингалина

	До лечения	После лечения
Ig M	0.71±0.09	1.30±0.09
Ig A	0.84±0.10	2.32±0.22
Ig G	10.07±0.50	12.09±0.60

Примечание: различия в содержании иммуноглобулинов до и после лечения во всех случаях достоверны ($P < 0.05$).

На основании полученных результатов можно заключить, что апингалин при ингаляции больным ХНЗЛ оказывает выраженное иммуностимулирующее действие. Это согласуется с данными литературы об иммунотропных свойствах как веществ прополиса, так и маточного молочка [7, 8].

Выявленное иммуностимулирующее действие препарата способствовало более быстрому снятию воспалительного процесса, что подтверждалось уменьшением в крови содержания циркулирующих иммунокомплексов. При анализе уровня ЦИК в крови больных было показано, что при поступлении в стационар у них было увеличено содержание ЦИК ($53.00 \pm \pm 5.81$ усл. ед.), что характеризовало интенсивно идущий воспалительный процесс [9]. При использовании в комплексе лечения апингалина после окончания курса было получено достоверное снижение ЦИК в крови (28.00 ± 2.55 усл. ед., $P < 0.001$). Другим доказательством наступающего выздоровления можно считать относительное большее по сравнению с другими иммуноглобулинами нарастание в крови иммуноглобулинов А, т. к. считается, что именно этот класс глобулинов завершает иммунную реакцию течения воспалительного процесса [10].

Таким образом, на основании проведенных исследований следует заключить, что констелляция челопродуктов – прополиса и маточного молочка – обладает выраженным иммуностимулирующим эффектом.

Из полученных результатов следует, что новый препарат апингалин на основе прополиса и маточного молочка оказался эффективным средством апитерапии больных ХНЗЛ. Анализ

исследованных показателей гомеостаза позволяет заключить, что апингалин оказывает не только местное действие на слизистую бронхолегочного ствола, гладкие мышцы бронхов, но и общее действие на организм, сопровождающееся нормализацией функциональных показателей крови, восстановлением иммунного статуса, купированием воспаления.

Список литературы

1. Крылов В.Н., Ошевенский Л.В., Улитин И.Б., Копылова С.В. Средство для ингаляций, обладающее бронхорасширяющим действием. Патент РФ на изобретение № 2174002 по заявке № 2000123749 от 15.09.2000, приоритет от 15.09.2000, ННГУ. 27.09.2001. Бюл. № 27.
2. Комарова Л.А., Егорова Г.И. Сочетанные методы аппаратной физиотерапии и бальнеолечения. СПб., 1994. С. 65–72.
3. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 328 с.
4. Копытова Т.В. Информационное значение гуморального гомеостаза при различных формах ИБС: Дисс... канд. биол. наук. Н. Новгород, 1991. 186 с.
5. Копылова С.В. Физиологический анализ действия препарата прополиса и маточного молочка пчел на некоторые функции нормального и альтерированного организма при ингаляционном введении: Автореф. дисс... канд. биол. наук. Н. Новгород, 2001. 20 с.
6. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. Иммунодефицитные состояния при хронических заболеваниях легких // Аллергология и иммунология. 2004. Т. 5. № 2. С. 300–307.
7. Кивалкина В.П. Экспериментальное изучение прополиса и его практическое значение, продукты пчеловодства и их использование // Биологически активные продукты пчеловодства и их использование: Межвузовский сборник научных трудов. Горький, 1990. 38 с.
8. Крылов В.Н., Сокольский С.С. Маточное молочко пчёл: свойства, получение, применение. Краснодар: Изд-во «Агропромполиграфист», 2000. 215 с.
9. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Козаченко Н.В. Физиология хронических воспалительных процессов и их лечение // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 1. С. 100–113
10. Пол У., Сильверстайн А., Купер М. и др. Иммунология: В 3 т. М.: Мир, 1987. Т. 1. 476 с.

MECHANISMS FOR INCREASING THE BODY'S RESISTANCE IN INHALATION APITHERAPY OF PULMONARY DISEASES

I.B. Ulitin, S.V. Kopylova, E.V. Plotkin, V.N. Krylov

In experiments on the rat isolated trachea and in clinical practice of lung patient therapy, it has been found that the application of the inhaled drug containing propolis and royal jelly results in a bronchodilatory and anti-inflammatory effect.