

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 615.453:582.998-06:616-097]-092.9

ВПЛИВ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК ТА СУБСТАНЦІЇ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТВАРИН З ІМУНОДЕФІЦИТОМ

©І. М. Кліщ, С. М. Дрогвоз¹, В. М. Коваль

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження впливу комбінованих таблеток, до складу яких входить екстракт з кореня ехінацеї пурпурової, аскорбінова кислота і цинку аспарагінат на показники імунної системи щурів з імунodefіцитом, викликаним циклофосфаном. У результаті проведеного дослідження встановлені виражені імунотропні властивості досліджуваних таблеток.

Ключові слова: комбіновані таблетки, що містять екстракт з кореня ехінацеї, аскорбінову кислоту і цинку аспарагінат, показники імунної системи, імунodefіцит.

Вступ. В останні роки відзначається підвищений інтерес лікарів до ролі імунної системи і неспецифічної резистентності організму в патогенезі різних захворювань внутрішніх органів. Це пов'язано з тим, що порушення імунного реагування є важливим фактором, що визначає перебіг хвороби та її результат, а також знижує ефективність традиційних методів лікування. Крім того, на даний час спостерігається значне збільшення числа хронічних інфекційно-запальних захворювань, викликаних умовно-патогенними або опортуністичними мікроорганізмами і характеризуються млявим, часто важким перебігом, з частими рецидивами і малоуспішною етіотропною терапією, що в даному випадку свідчить про недостатність функції імунної системи [1].

Номенклатура сучасних імуностимулюючих препаратів представлена перш за все синтетичними засобами, при застосуванні яких можливе надмірно активне втручання в функцію імунної системи, що може призвести до її виснаження. Отже, на цей час існує проблема створення імунотропних препаратів, що виявляють м'якшу та природну дію на організм людини [2, 3].

У попередніх роботах нами було показано наявність імунотропної дії комбінованих таблеток та субстанції екстракту ехінацеї на тваринах з нормальним імунним статусом [4]. Це стало підґрунтям для проведення дослідження ефективності комбінованих таблеток та їх монокомпоненту – субстанції ЕКЕ – за умов пригнічення імунітету щурів, викликаного циклофосфаном.

Зважаючи на це, метою нашої роботи стало вивчення впливу комбінованих таблеток, що містять екстракт з кореня ехінацеї, аскорбінову кислоту і цинку ацетат на показники імунної си-

стеми щурів та мишей за умови імунodefіциту, викликаного введенням циклофосфану.

Методи дослідження. Вивчення імунотропної дії було проведено на щурах з імунodefіцитом, викликаним введенням циклофосфану у дозі 10 мг/кг внутрішньом'язово протягом 5 діб. На 6-ту добу від початку введення циклофосфану у тварин проводили дослідження рівня лейкоцитів, лейкоцитарну формулу та фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН), після чого тварин виводили з експерименту під легким інгаляційним наркозом. У сироватці крові визначали рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Тварин розділили на такі групи:

1 група – інтактні тварини, яких не піддавали будь-якому впливу;

2 група – контроль патології (циклофосфан)

3 група – тварини, яким вводили комбіновані таблетки;

4 група – тварини, яким вводили субстанцію екстракту ехінацеї.

Для оцінки визначення ступеня імунodefіциту на 6-ду добу після початку відтворення імунodefіциту визначали масові коефіцієнти органів імуногенезу (тимусу і селезінки).

Досліджувані препарати вводили у таких дозах: субстанцію з екстракту кореня ехінацеї (ЕКЕ) для щурів – 20 мг/кг та мишей – 40 мг/кг. Дозу комбінованих таблеток визначали за сумарним вмістом активних речовин (екстракт з кореня ехінацеї пурпурової – 100 мг/табл., кислоти аскорбінової 300 мг/табл. та цинку аспарагінату – 25 мг/табл., всього: 425 мг/табл.), яка становила для щурів – 37 мг/кг та мишей – 74 мг/кг [5]. Досліджувані засоби вводили за 2 тижні до відтворення імунodefіциту до початку дослідження та протягом періоду введення циклофосфану.

Результати й обговорення. Введення циклофосфану щурам призводить до виразного імунodefіциту, про що свідчить статистично значуще зменшення масових коефіцієнтів (МК) лімфоїдних органів селезінки

та тимусу у тварин контрольної патології відносно групи інтактних тварин. Причому більш значний цитотоксичний вплив циклофосфан чинить на тимус, МК якого зменшується у 2 рази (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на масові коефіцієнти лімфоїдних органів на тлі імунodefіциту у щурів, індукованого циклофосфаном, n=8

Експериментальна група	МК селезінки, г/100 г	МК тимусу, г/100 г
Інтактний контроль	0,321±0,013	0,140±0,006
Контрольна патологія	0,243±0,012 *	0,063±0,003 *
Комбіновані таблетки	0,276±0,025	0,077±0,008 *
Субстанція ЕКЕ	0,285±0,022	0,075±0,004 *

Примітка. 1. * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю, p<0,05.

У результаті прямого цитотоксичного впливу циклофосфану у тварин групи контрольної патології достовірно відносно інтакту знижується кількість лейкоцитів в 3 рази, що свідчить про інтенсивність та виразність розвитку імунodefіциту (ІД). При аналізі лейкоцитарної формули у відсотковому вираженні різних видів лейкоцитів встановлено, що на тлі ІД збільшується кількість

сегментоядерних нейтрофілів та еозинофілів та зменшується – лімфоцитів та моноцитів. У результаті значного зниження кількості лейкоцитів необхідним стало порівняння абсолютної кількості різних видів лейкоцитів, яке показало, що головним чином зменшення кількості лейкоцитів відбувається за рахунок агранулоцитів – лімфоцитів та моноцитів (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на рівень лейкоцитів та лейкоцитарну формулу на тлі імунodefіциту у щурів, індукованого циклофосфаном, n=8

Умови досліджу	Показники				
	лейкоцитарна формула				
	лімфоцити, %	моноцити, %	Нейтрофіли, %		еозинофіли, %
сегментоядерні			паличкоядерні		
Інтактний контроль	79 (76; 82)	3 (1,5; 3,5)	11 (9; 76)	2 (1; 3,5)	5,0 (3,5; 6,5)
Контрольна патологія	65 (51; 69) *	0 (0, 1) *	22,5 (20,5; 33) *	3 (2; 4,5)	9,0 (7,0; 11,0) *
Комбіновані таблетки	61 (59; 72)	0,5 (0; 2) *	26 (19,5; 34) *	3 (2,5; 3,5)	5,5 (3,5; 7,5) **
Субстанція ЕКЕ	63 (60; 68) *	1 (0; 4)	29 (21; 32) *	1,5 (0; 2)	5,5 (5,0; 9,0)

Експериментальна група	лейкоцити, 10 ⁹ г/л	Лейкоцитарна формула				еозинофіли, 10 ⁹ г/л
		лімфоцити, 10 ⁹ г/л	моноцити, 10 ⁹ г/л	нейтрофіли, 10 ⁹ г/л		
				сегментоядерні	паличкоядерні	
Інтактний контроль	15,3±1,4	11,8±1,4	0,4±0,1	1,92±0,36	0,32±0,08	0,79±0,16
Контрольна патологія	7,1±1,1 *	4,4±0,8 *	0,05±0,013 *	1,81±0,30	0,24±0,07	0,67±0,11
Комбіновані таблетки	8,3±0,7 *	5,4±0,6 *	0,08±0,03 *	2,16±0,31	0,25±0,05	0,44±0,10
Субстанція ЕКЕ	8,2±1,3 *	5,4±1,1 *	0,18±0,08 *	2,03±0,24	0,11±0,05	0,53±0,10

Примітки: 1. * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю, p<0,05;
2. ** – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи контрольної патології, p<0,05.

Однак, окрім кількісної оцінки лейкоцитів, важливим є якісний та функціональний їх стан, що оцінювали за фагоцитарною активністю лейко-

цитів. Оцінка ФАН у тварин, яким вводили циклофосфан, показала зниження таких показників, як фагоцитарний індекс та фагоцитарне

число, що відображалось у достовірному зниженні інтегрального показника індексу фагоцитарної активності у 2 рази відносно інтактного контролю (табл. 3).

Таблиця 3. Вплив комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на фагоцитарну активність нейтрофілів крові на тлі імунодефіциту у щурів, індукованого циклофосфаном, n=8

Групи тварин	Показники			
	фагоцитарний індекс (Fi)	фагоцитарне число (Fu)	ІФА	
	<i>Me (LQ; UQ)</i>		<i>Mm</i>	<i>A, %</i>
Інтактний контроль	11,5 (7,0; 16,0)	1,84 (1,63; 2,17)	25,35,4	-
Контрольна патологія	8,5 (7,0; 13,0)	1,22 (1,0; 1,46) *	11,81,8 *	-
Комбіновані таблетки	20,0 (12,0; 24,0) **	1,19 (1,10; 1,30) *	22,03,3 **	86
Субстанція ЕКЕ	17,0 (13,5; 23,5) **	1,23 (1,14; 1,27) *	20,92,6 **	77

Примітки: 1. * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю контролю, $p < 0,05$; 2. ** – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Циркуючі імунні комплекси (ЦІК) в крові – показник розвитку різних запальних процесів в організмі і показник активності перебігу аутоімунних захворювань. ЦІК утворюються і циркулюють у кров'яному руслі у відповідь на введення стороннього агента (антигену). Вони є комплексами, що складаються з антитіл, антигену і компонентів комплементу. Утворення ЦІК – фізіологічний механізм захисту організму, що призводить до швидкого видалення ендогенних і екзогенних антигенів (віруси, паразити, бактерії, мікроорганізми, антигени рослин, пилки, харчові продукти) через ретикуло-ендотеліальну систе-

му. Більшість захворювань (аутоімунні захворювання, ревматизм, колагенози, вірусні бактерійні та грибкові захворювання, гломеруло-нефрит, артрити, алергія) супроводжуються підвищенням даного показника, тоді як ІД супроводжується їх пригніченням. Загальний рівень ЦІК визначали методом преципітації у 3,5 % та 7,0 % розчинах поліетиленгліколю. Дослідження рівня ЦІК у сироватці крові щурів з циклофосфаном ІД показало незначне зниження ЦІК 3,5 % та достовірне по відношенню до інтактного контролю зниження ЦІК 7,0 % у 2 рази (табл. 4).

Таблиця 4. Вплив комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на рівень ЦІК сироватки крові на тлі імунодефіциту у щурів, індукованого циклофосфаном, n=8

Експериментальна група	ЦІК 7,0 %	ЦІК 3,5 %
Інтактний контроль	0,17±0,03	0,041±0,007
Контрольна патологія	0,08±0,01 *	0,032±0,004
Комбіновані таблетки	0,18±0,02 **	0,045±0,007
Субстанція ЕКЕ	0,14±0,02	0,037±0,004

Примітки: 1. * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю, $p < 0,05$; 2. ** – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Імуностимулюючу дію в умовах циклофосфанового ІД комбінованих таблеток у дозі за сумою активних речовин 37 мг/кг та субстанції ЕКЕ у дозі 20 мг/кг спостерігали при аналізі усіх досліджуваних показників. Введення циклофосфану викликає потужний ІД, а застосування комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ, які проявляють виражену імуностимулюючу дію, при застосуванні у лікувально-профілактичному режимі у досить короткий термін (1 тиждень) сприяє достовірному покращенню показників, але не змінює більшість з них до рівня інтактного контролю.

Застосування комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ приводить до достовірного підвищення МК селезінки та дещо підвищує МК тимусу (табл. 1). Більш виразно комбіновані таблетки підвищують фагоцитарний індекс та індекс

фагоцитарної активності нейтрофілів, та обидва зразки не впливають на такий показник, як фагоцитарне число (табл. 3). За показником індекс фагоцитарної активності було розраховано активність відносно контрольної патології. Комбіновані таблетки на 86 % покращує індекс фагоцитарної активності порівняно з ефективністю субстанції екстракту ехінацеї – 77 %.

На тлі ІД спостерігається дуже виразна лейкопенія, яка під впливом досліджуваних зразків незначно підвищується та значення кількості лейкоцитів залишаються достовірно нижчими, ніж у групі інтактного контролю. Аналогічна картина відображається і на абсолютних значеннях кількості лімфоцитів та моноцитів (табл. 2).

Найважливішим показником, який характеризує імуностимулюючу дію, є рівень ЦІК. Застосу-

вання комбінованих таблеток в умовах циклофосфанового імунітету сприяє відновленню рівня ЦІК 7,0 % до рівня інтактного контролю. Профілактично-лікувальне введення комбінованих таблеток щурам з циклофосфановим імунodefіцитом на відміну від субстанції ЕКЕ сприяє достовірному відносно групи контрольної патології збільшенню ЦІК 7,0 % у 2,3 раза (табл. 4).

Висновки. 1. За результатами цього дослідження в умовах циклофосфанового імунodefіциту

встановлені виражені імунорегульовані властивості комбінованих таблеток. 2. За рядом показників ефективності комбіновані таблетки мають перевагу над активністю монокомпоненту субстанції екстракту кореня ехінацеї пурпурової приблизно у 1,3 раза, що підтверджує наші попередні висновки про потенційований синергізм компонентів комбінованих таблеток та здатність аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату підсилювати імуностимулюючу дію екстракту з кореня ехінацеї.

Література

1. Алешина Р. М. Иммунотерапия простудных заболеваний дыхательных путей как профилактика обострений бронхиальной астмы / Р. М. Алешина // Клиническая иммунология. Аллергология. Инсектология. – 2010. – № 3. – С. 53–57.
2. Петров Р. В. Иммунология / Р. В. Петров.– М.: Медицина, 1983.– 368 с.
3. Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. А. В. Караулова.– М.: Медицинское информационное агентство, 1999.– 604 с.

4. Кліщ І. М. Дослідження впливу комбінованих таблеток та субстанції з кореня екстракту кореня ехінацеї на показники імунної системи / І. М. Кліщ, С. М. Дроговоз, В. М. Коваль // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2. – С. 112–116
5. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247. – № 6. – С. 1513 – 1516.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК И СУБСТАНЦИИ ЭКСТРАКТА КОРНЯ ЭХИНАЦЕИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИМУННОЙ СИСТЕМЫ ЖИВОТНЫХ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

И. Н. Клищ, С. М. Дроговоз¹, В. Н. Коваль

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено исследование влияния комбинированных таблеток, в состав которых входит экстракт корня эхинацеи пурпурной, кислота аскорбиновая и цинк аспарагинат на показатели иммунной системы крыс с иммунодефицитом, вызванным циклофосфаном. В результате проведенного исследования восстановлены выраженные иммунокорректирующие свойства испытуемых таблеток.

Ключевые слова: комбинированные таблетки, содержащие экстракт корня эхинацеи, аскорбиновую кислоту и цинка аспарагинат, показатели иммунной системы, иммунодефицит.

INFLUENCE OF COMBINED TABLETS AND SUBSTANCE OF ECHINACEA ROOT'S EXTRACT ON INDICES OF IMMUNE SYSTEM OF ANIMALS WITH IMMUNODEFICIENCY

I. M. Klishch, S. M. Drohovo¹, V. M. Koval

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the research of influence of combined tablets consisting of Echinacea purpurea root's extract, ascorbic acid and asparaginat zinc on indices of immune systems of rats with immunodeficiency, caused by cyclophosphan is carried out. As a result of conducted research expressed immune adjusting characteristics of investigating tablets are established.

Key words: combined tablets consisting of Echinacea purpurea root's extract, ascorbic acid and asparaginat zinc, indices of immune systems, immunodeficiency.