



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

ВЛИЯНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

УДК 615.03

¹Аксенова В.И.: директор;

²Шарипова М.М.: ассистент кафедры рефлекторной и мануальной терапии, к.м.н.;

³Извольская М.С.: научный сотрудник, к.б.н.;

³Воронова С.Н.: научный сотрудник, к.б.н.;

⁴Василенко А.М.: главный научный сотрудник, д.м.н.

¹Научно-производственная компания ООО «ОПТИСАЛТ»;

²ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», г. Москва, Россия

³ФБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН», г. Москва, Россия

⁴ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Введение

В настоящее время фитопрепараты, особенно экстракционные, занимают важное место в современном лекарственном арсенале. Они представляют собой комплекс биологически активных веществ, которые часто действуют несколько иначе, чем выделенные из смеси отдельные химически чистые вещества, и этим они принципиально отличаются от химико-фармацевтических препаратов. Лечебное действие фитопрепаратов обусловлено не каким-либо одним действующим веществом растений, а всем комплексом находящихся в них биологически активных веществ, а также макро- и микроэлементов, усиливающих, ослабляющих или видоизменяющих действие друг друга. Совокупность таких свойств, как активность этих веществ, представление в наиболее доступной и усвояемой форме, экологичность и невысокая стоимость дает основание называть фитопрепараты социальным медицинским продуктом.

Высокая эффективность и малое количество побочных негативных эффектов нередко способствуют неоправданно широкому комплексному применению фитопрепаратов. Для обоснования рациональных рекомендаций по их сочетанному применению и во избежание вредных последствий полипрагмазии целесообразно проведение экспериментальных исследований эффектов средств растительного происхождения, в том числе, уже широко используемых в практике. Ранее нами было показано, что комплексное применение фитопрепаратов Метосепт Плюс и Витанорм Плюс активизирует врожденный иммунитет, ускоряет восстановление дермы кожи и способствует раннему заживлению ран [1].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния комплексного и раздельного применения растительных препаратов метосепт плюс, витанорм плюс, максифам плюс и бактрум на гуморальный иммунный ответ в норме и при иммунодефицитном состоянии, вызванном дексаметазоном.

Материалы и методы

Животные. Исследования выполнены на самцах мышей линии СВА массой 18–20 г. Мышей содержали в стандартных условиях с контролируемым режимом температуры (22° С) и освещения (в течение 12 ч), со свободным доступом к воде и пище.

Препараты. В исследованиях использовали смесь препаратов Метосепт Плюс, Витанорм Плюс, Максифам Плюс и Бактрум, которые исходно разрабатывались как противопаразитарные средства [2]. Состав Метосепт Плюс (регистрационное удостоверение 77.99.23.3.У.6252.6.05) и Витанорма Плюс (регистрационное удостоверение 77.99.23.3.У.6251.6.05К) был описан нами в опубликованных ранее работах [1, 3]. Препарат Максифам Плюс (регистрационное удостоверение № 77.99.23.3.У.2283.3.08) получен из водорослей Ламинарии Японики и разновидностей Спирулины, произрастающих в прибрежной зоне острова Сахалин. В их состав входят такие компоненты, как йод, бета-каротин, биотин, витамины А, Е, С, группы В, пантотеновая и фолиевая кислоты. При производстве максифама обработку сырья проводят в биофотореакторе, где сера замещается двухвалентными минералами: марганцем, цинком, селеном, хромом, переходящими в свои органические соединения, что усиливает антиоксидантные свойства препарата [2].

Препарат Бактрум (77.99.23.3.У.2284.3.08) содержит большое количество инулина представляющего собой пищевые волокна, получаемые из корня топинамбура сорта «Экстра», альгинат кальция, витамин Е. По химической структуре Бактрум представляет комбинацию полимеров фруктозы – фруктозо-олиго-сахаридов [2].

Схема эксперимента. Суточную дозу препаратов (по 1-ой капсуле или таблетке каждого) смешивали и рассчитывали терапевтическую дозу на 1 кг веса (0,7 мг/мышь). Терапевтическую, семикратно уменьшенную (0,1 мг/мышь) и десятикратно увеличенную (7мг/мышь) дозы разводили в 0,1 мл дистиллированной воды и ежедневно вводили мышам пипеткой перорально в течение 14 суток.

Животные контрольных групп препараты не получали. Животные подопытных групп получали смесь препаратов в дозах 0,1 мг/мышь, 0,7 мг/мышь и 7 мг/мышь, либо раздельно Метосепт Плюс, Витанорм Плюс, Максифам Плюс или Бактрум в дозе 0,7 мг/мышь. Через 14 дней после приема препаратов внутривенно (в/в) всем животным вводили 5% суспензию эритроцитов барана (0,5 мл 0,9%-ного раствора NaCl, pH 7.2), используемых в качестве тимус-зависимого чужеродного антигена. Одной из контрольных и подопытных групп животных на 4-ый день после иммунизации эритроцитами барана в/в вводили глюкокортикоид дексаметазон (2 мкг/мышь в 0,1 мл 0,9%-ного NaCl), создавая тем самым иммунодефицитное состояние. Дексаметазон является классическим иммунодепрессантом. Его введение вызывает подавление антителообразования и пролиферации лимфоцитов, а также запуск каскада реакций, программирующих процессы апоптоза [4, 5]. На 5-ый день после иммунизации эритроцитами барана всех мышей забивали, извлекали селезенку и оценивали в ней количество антителообразующих клеток (АОК) к эритроцитам барана [6]. Каждая группа была представлена 10 животными. Статистическую обработку проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Результаты представлены в виде среднего + стандартная ошибка.

Результаты и обсуждение

Влияние смеси Метосепта Плюс, Витанорма Плюс, Максифама Плюс и Бактрума на количество антителообразующих клеток. Оценка количества АОК в селезенке мышей на пике иммунного ответа к эритроцитам барана (5-ый день после иммунизации) показала, что комплексное применение этих препаратов оказывает супрессирующий эффект на гуморальный иммунный ответ во всех использованных дозах (рис. 1). При нормальном развитии иммунного ответа к эритроцитам барана под действием препаратов в дозах 0,1 мг/мышь и 0,7 мг/мышь количество АОК в иммунокомпетентном органе селезенке уменьшалось в 2 раза, а в дозе 7 мг/мышь их количество уменьшалось в 4 раза.

В модели иммунодефицитного состояния, индуцированного введением мышам дексаметазона за день

до оценки количества АОК (на 4-ый день после иммунизации эритроцитами барана), препараты вызывали еще большее подавление иммунного ответа (рис. 1). Как видно из рисунка, количество АОК к эритроцитам барана в селезенке животных контрольной группы, не принимавших препараты, составляло в среднем 23000, а после введения дексаметазона их количество уменьшалось в 2 раза. После приема смеси препаратов количество АОК уменьшалось почти в 4 раза во всех использованных дозах по сравнению с контрольной группой животных, получавших только дексаметазон.

Влияние раздельного применения Метосепта Плюс, Витанорма Плюс, Максифама Плюс и Бактрума на количество антителообразующих клеток. При нормальном развитии иммунного ответа к эритроцитам барана препараты Бактрум и Метосепт Плюс (0,7 мг/мышь) оказывали супрессирующий эффект (рис. 2). После их приема количество АОК в селезенке уменьшалось на 20–30%, а под действием Витанорма Плюс их количество практически не менялось.

В модели иммунодефицита, вызванного дексаметазоном, Витанорм Плюс и Бактрум подавляли антителообразование также на 20–30%, а Метосепт Плюс не оказывал супрессирующий эффект.

Из смеси препаратов Максифам Плюс обладал стимулирующей активностью. После его приема в дозе 0,7 мг/мышь количество АОК увеличивалось в 2–2,5 раза, как в норме, так и при иммунодефиците, соответственно (рис. 2).

Согласно литературным данным, стимуляция гуморального иммунного ответа наблюдалась также после приема геля, полученного из бурых морских водорослей (Ламинария Ангустата) путем сложного низкотемпературного гидролиза [7]. Наряду с антителогенезом, гель из морских водорослей оказывает стимулирующее действие на фагоцитарную активность макрофагов и цитотоксическую активность естественных клеток-киллеров.

Таким образом, несмотря на стимулирующую активность препарата максифам и слабую супрессирующую активность бактрума, Метосепта Плюс и Витанорма Плюс при их раздельном применении, в смеси

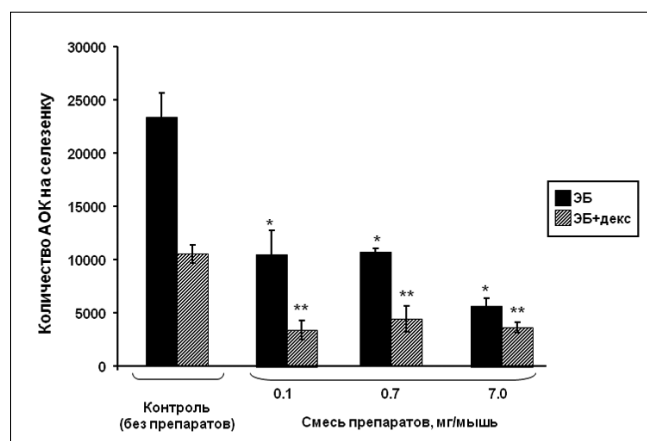


Рис. 1. Эффект комплексного применения фитопрепаратов на гуморальный иммунный ответ.

ЭБ – эритроциты барана, тимус-зависимый антиген (5% суспензия); ЭБ + декс – дексаметазон (2 мкг/мышь), введенный на 4-ый день после иммунизации эритроцитами барана; АОК – количество антителообразующих клеток к эритроцитам барана оценивали на 5-ый день после иммунизации; смесь препаратов метосепт, витанорм, максифам и бактрум. * $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой животных, иммунизированных эритроцитами барана; ** $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой животных, которым вводили дексаметазон.

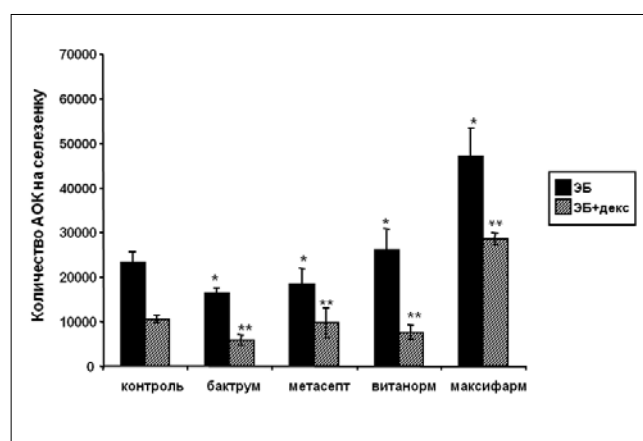


Рис. 2. Эффект раздельного применения фитопрепаратов на гуморальный иммунный ответ.

ЭБ – эритроциты барана; ЭБ + декс – дексаметазон, введенный на 4-ый день после иммунизации эритроцитами барана; АОК – количество антителообразующих клеток к эритроцитам барана. Препараты вводили в дозе 0,7 мг/мышь.

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой животных, иммунизированных эритроцитами барана; ** $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой животных, которым вводили дексаметазон.

они оказывают достоверный супрессирующий эффект, который выражается в уменьшении количества АОК, способных синтезировать антитела против эритроцитов барана. Полученные данные подтверждают положение, что препараты растительного происхождения при их комплексном использовании оказывают взаимное влияние друг на друга. Они могут включаться в регуляцию синтеза антител, что важно при развитии реакций, сопровождающихся повышенным уровнем антител, в частности, при аллергических заболеваниях [8], аутоиммунных и воспалительных процессах, для по-

давления иммунного ответа при проведении иммуносупрессии, лейкомиах. В то же время Максифам Плюс, обладающий стимулирующей активностью, может оказаться полезным при дефиците В-системы иммунитета в качестве иммунокорректирующего средства.

Заключение

Комплексное применение растительных препаратов Метосепт Плюс, Витанорм Плюс, Максифам Плюс и Бактрум вызывает подавление гуморального иммунного ответа. Из исследованных препаратов Максифам Плюс способен активировать адаптивный иммунитет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аксенова В.И., Шарипова М.М., Извольская М.С. и др. Репаративная регенерация тканей кожи крыс под действием растительных препаратов метосепт и витанорм // Вестник восстановительной медицины. – 2011. – № 3. – С. 21–24.
2. Паразиты – против человека. Кто победит? ООО «Графикон». – М., 210. – 200с.
3. Клиническое применение Метосептплус и Витанорма. Учебное пособие, утверждённое учёным советом РМАПО. – М., 2005. – 46 с.
4. Biolatti B., Bollo E., Cannizzo F.T. et al. Effects of low-dose dexamethasone on thymus morphology and immunological parameters in veal calves // J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med. 2005. – Vol. 52. – P. 202–208.
5. Wilson E.L., King A.M., Sherwood E.M., Riley R.L. Pre-B cell loss in senescence coincides with preferential development of immature B cells characterized by partial activation and altered Vh repertoire // Exp. Gerontol. 2005. – Vol. 40. – P. 67–79.
6. Cunningham A. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells // Nature. – 1965. – Vol. 207. – P. 1106–1107.
7. Морские водоросли в восстановительной медицине, комплексной терапии заболеваний с нарушением метаболизма. – М.: МДВ, 2006. – 106 с.
8. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F. et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls // Pediatrics. – 1995. – Vol. 95. – P. 500–505.

РЕЗЮМЕ

Исследовали влияние растительных препаратов Метосепт Плюс, Витанорм Плюс, Максифам Плюс и Бактрум на количество антителообразующих клеток (АОК) к эритроцитам барана в селезенке мышей. Препараты вводили в смеси (0,1 мг/мышь, 0,7 и 7,0 мг/мышь), либо отдельно (0,7 мг/мышь) в течение 2-х недель. Оценка количества АОК на пике иммунного ответа показала, что комплексное применение препаратов оказывает супрессирующий эффект на гуморальный иммунный ответ во всех использованных дозах. При нормальном развитии иммунного ответа смесь препаратов в дозах 0,1 и 0,7 мг/мышь вызывала снижение числа АОК в 2 раза, а в дозе 7 мг/мышь – в 4 раза. При раздельном приеме препараты Бактрум Плюс и Метосепт Плюс оказывали слабо выраженный супрессирующий эффект, Витанорм Плюс не влиял на иммунный ответ, а Максифам Плюс вызывал 2-кратное увеличение количества АОК. При иммунодефиците, вызванном дексаметазоном (2 мкг/мышь), количество АОК уменьшалось почти в 4 раза во всех использованных дозах смеси препаратов. При раздельном приеме Витанорма Плюс и Бактрума Плюс количество АОК уменьшалось на 20–30%, Метосепт Плюс не влиял на их количество, а Максифам стимулировал в 2,5 раза. Таким образом, комплексное применение фитопрепаратов вызывает выраженное подавление гуморального иммунного ответа, тогда как при раздельном приеме их супрессирующий эффект незначителен. Максифам Плюс обладает иммунокорректирующей активностью.

Ключевые слова: Метосепт Плюс, Витанорм Плюс, Максифам Плюс, Бактрум, регуляция, антителообразующие клетки, мыши.

ABSTRACT

The influence of plant preparations metosept, vitanorm, maxifam and baktrum on the number of antibody forming cells (AFC) to sheep erythrocytes in mouse spleen has been investigated. Mice received a mix of preparations (0.1 mg/mouse, 0.7 and 7.0 mg/mouse) or separate preparations (0.7 mg/mouse) within two weeks. The estimation of the number of AFC at the peak of immune response shown that complex application of preparations suppresses humoral immune response in using doses. At the normal immune response a mix of preparations decreased the number of AFC two fold in a dose of 0.1–0.7 mg/mouse and four fold in a dose of 7.0 mg/mouse. The separate application of baktrum and metosept resulted in 20–30% decrease in the number of AFC, vitanorm didn't influence on immune response and maxifam caused a twofold increase in the number of AFC. In dexamethasone-induced immunodeficiency model a mix of preparations caused a fourfold decrease in the number of AFC. The separate application of baktrum and vitanorm resulted in 20–30% decrease in the number of AFC, metosept didn't change the number of AFC, maxifam increased humoral immune response in 2.5-fold.

Thus, complex application of preparations suppresses humoral immune response, whereas the separate application of preparations causes an insignificant suppressing effect. Maxifam possess immunocorrecting activity.

Key words: Metosept, Vitanorm, Maxifam, Baktrum, regulation, antibody forming cells, mice.

Контакты:

Василенко Алексей Михайлович. E-mail: vasilenko-a-m@mail.ru.

От редакции: в статье «Фитопрепараты Метосепт, Витанорм, Максифам в регуляции синтеза цитокинов воспаления», авторов: Аксенова В.И., Шарипова М.М., Мельникова В.И., Воронова С.Н., Василенко А.М. (№4) следует читать: препараты «Метосепт плюс», «Витанорм плюс», «Максифам плюс».