

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ ЛЮЦЕРНЫ ПОСЕВНОЙ НА УРОВЕНЬ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Р.Ф. Еременко, Л.Н. Малоштан, Е.Ю. Яценко

*Национальный фармацевтический университет (г. Харьков)*

### Введение

Иммунная система одна из сложнейших в организме человека. Ее роль сложно переоценить, ведь она защищает наш организм от воздействия различных чужеродных агентов (антигенов)-микробных, вирусных, паразитарных, растительных и животных, а также уничтожает собственные ткани и клетки организма, которые подверглись патологическим изменениям. С ее участием осуществляются инфекционные, воспалительные, аллергические, аутоиммунные и другие процессы [1]. При попадании в организм антигены вызывают ответную иммунную реакцию, результатом которой является синтез специальных защитных белков (антител) – иммуноглобулинов или  $\gamma$ -глобулинов (IgA, IgG, IgE, IgM), которые формируют гуморальный иммунитет организма [2].

Нормально функционирующая иммунная система обеспечивает организму человека высокий уровень защиты, а ее расстройства являются причиной ряда заболеваний.

При многих заболеваниях нарушается белковый обмен, который приводит к гипопроотеинемии, что истощает пул эндогенного белка, необходимого для синтеза жизненно важных элементов, в том числе и иммуноглобулинов. Поэтому, в комплексном лечении таких заболеваний с целью сохранения нормальной активности иммунной системы необходимо применение корректоров белкового обмена, которые были бы донорами белков и аминокислот, и с их помощью устраняли дефицит пула эндогенного белка.

В качестве донора таких веществ может быть использован экстракт из травы люцерны посевной (ЭТЛП) (*Medicago sativa*) из рода бобовых (*Fabaceae*), который содержит в своем составе белки, 17 аминокислот (8 незаменимых), 8 ферментов, которые принима-

ют участие в расщеплении белков и способствуют их усвоению. Также, в состав ЭТЛП входят другие биологически активные вещества (БАВ) с антиоксидантными, мембраностабилизирующими, органопротекторными, противовоспалительными и другими свойствами [3]. Такой состав БАВ обеспечивает способность ЭТЛП индуцировать синтез белка, как в организме здоровых животных так и на фоне гипопроотеинемии [4, 5], мембраностабилизирующие и цитопротекторные свойства [6].

Проведенные нами гистологические исследования иммунокомпетентных органов животных с циклофосфановым иммунодефицитом позволили установить, что ЭТЛП в дозе 25 мг/кг при превентивно-лечебном введении за счет коррекции белкового обмена, стабилизации мембран, цитопротекторной и органопротекторной активности, обусловленными БАВ, входящие в его состав, оказывает иммуностимулирующее действие и восстанавливает гистоструктуру и функциональное состояние основных органов иммунной системы тимуса, селезенки и печени [7].

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы «Фармакологические исследования биологически активных веществ и лекарственных средств синтетического и природного происхождения, их применение в медицинской практике» (№ гос. регистрации 0103U000478).

**Цель работы** – изучить содержание иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM в сыворотке крови крыс с циклофосфановым иммунодефицитом и превентивно-лечебное влияние на него ЭТЛП в дозе 25 мг/кг.

### Материалы и методы исследования

В качестве препарата сравнения был выбран разрешенный в Украине растительный иммуномодулятор и иммуностимулятор – таблетки «Эхинацея-ратиофарм» (ФФ TEVA, Израиль) в дозе 36 мг/кг [8].

В эксперименте использовали белых беспородных крыс массой 180-200 г, которые были рандомизированы на 4 группы по 8 животных в группе: 1 – интактный контроль (ИК); 2 – контрольная патология (КП); 3 – опытная группа животных, которым вводили ЭТЛП в дозе 25 мг/кг; 4 – опытная группа животных, которым вводили таблетки «Эхинацея-ратиофарм» в дозе 36 мг/кг.

Исследуемый препарат и препарат сравнения вводили внутривентрикулярно в течение 2-х недель. Далее, с целью воспроизведения

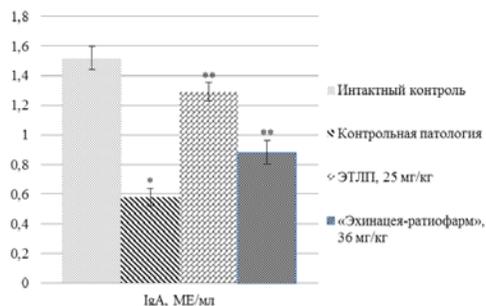
иммунодефицита, животным опытных групп на фоне введения препаратов и животным группы КП в течение недели вводили внутримышечно циклофосфан в дозе 10 мг/кг.

После этого животных выводили из эксперимента с помощью декапитации под эфирным наркозом и собирали кровь для получения сыворотки с целью проведения иммуноферментного анализа и определения концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM.

Все исследования проводили в соответствии с требованиями комиссии по биоэтике НФаУ и «Общих этических принципов экспериментов на животных» (Киев, 2001), которые согласуются с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986) [9]. Полученные экспериментальные данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистических программ «Statistica 6,0». Результаты представлены на рисунках 1-3.

#### Полученные результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что введение цитотоксина циклофосфана вызвало иммунодепрессию у крыс, которая проявилась достоверным, относительно группы ИК, снижением концентрации иммуноглобулинов: IgA – в 2,7 раза, IgM – в 1,9 раза и IgG – в 1,4 раза (рис. 1-3).

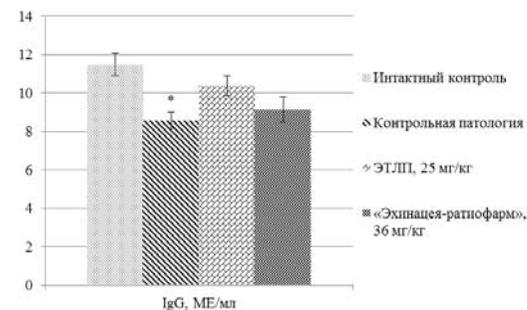


**Рис 1.** Уровень IgA у крыс с циклофосфановым иммунодефицитом под влиянием ЭТЛП и препарата сравнения

**Примечания:** \* – отклонение показателя достоверно по отношению к группе ИК,  $P < 0,05$ ; \*\* – отклонение показателя достоверно по отношению к группе КП,  $P < 0,05$ .

Превентивно-лечебное введение крысам ЭТЛП в дозе 25 мг/кг и таблеток «Эхинацея-ратиофарм» в дозе 36 мг/кг препятствовало

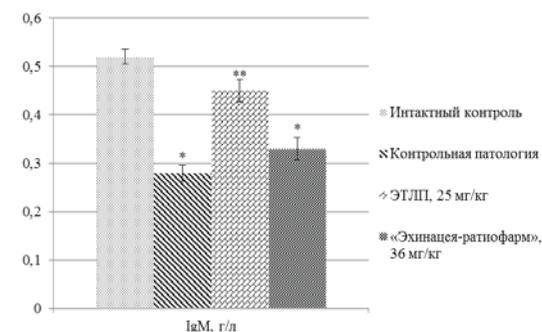
развитию иммунодепрессии, что отразилось достоверным, относительно группы КП, повышением уровня IgA в 2,2 и в 1,5 раза соответственно (рис. 1), и тенденционным, относительно КП, повышением содержания IgG в 1,2 и 1,1 раза соответственно (рис. 2).



**Рис 2.** Уровень IgG у крыс с циклофосфановым иммунодефицитом под влиянием ЭТЛП и препарата сравнения

**Примечания:** \* – отклонение показателя достоверно по отношению к группе ИК,  $P < 0,05$ ; \*\* – отклонение показателя достоверно по отношению к группе КП,  $P < 0,05$ .

В отличие от препарата сравнения, ЭТЛП достоверно, относительно группы КП, повышал уровень IgM в 1,6 раза (рис. 3).



**Рис 3.** Уровень IgM у крыс с циклофосфановым иммунодефицитом под влиянием ЭТЛП и препарата сравнения

**Примечания:** \* – отклонение показателя достоверно по отношению к группе ИК,  $P < 0,05$ ; \*\* – отклонение показателя достоверно по отношению к группе КП,  $P < 0,05$ .

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях циклофосфановой иммунодепрессии ЭТЛП в дозе 25 мг/кг проявляет в 1,1-1,5 раза более сильное иммуномодулирующее и

иммуностимулирующее действие, чем препарат сравнения таблетки «Эхинацея-ратиофарм» в дозе 36 мг/кг, что связано с усилением способности IgA активировать комплемент, выполняя защитную функцию; IgM – индуцировать первичный ответ В-клеток на антигенный стимул и фагоцитоз; IgG, обладающего свойствами агглютинации и преципитации, запускать реакции, приводящие к лизису и фагоцитозу.

#### Выводы

1. Установлено, что условиях циклофосфановой иммунодепрессии ЭТЛП в дозе 25 мг/кг препятствует развитию иммунодепрессии, что выражалось достоверным, относительно группы КП, повышением уровня IgA в 2,2 раза, уровня IgM в 1,6 раза и тенденционным, относительно КП, повышением содержания IgG в 1,2 раза.

2. ЭТЛП в дозе 25 мг/кг проявляет иммуномодулирующее и по активности превосходит препарат сравнения таблетки «Эхинацея-ратиофарм» в дозе 36 мг/кг в 1,1-1,5 раза.

3. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения ЭТЛП в комплексной терапии и с целью предупреждения иммунодефицитных (иммуносупрессивных) состояний, развивающихся вследствие применения цитостатиков, антибиотиков и других лекарственных средств, нарушающих белковый обмен и функции иммунной системы.

#### Литература

1. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Меил; пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
2. Cooper M.A. The biology of human natural killer-cell subsets / M.A. Cooper, T.A. Fehniger, M.A. Caligiuri // Trends Immunol. – 2001. – Vol. 22. – P. 633-640.
3. Дослідження фенольного комплексу із трави люцерни посівної / С.В. Ковальов, А.М. Ковальова, Р.Ф. Єрьоменко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 2 (6). – С. 27-30.
4. Єрьоменко Р.Ф. Вивчення впливу екстрактів з трави люцерни посівної та сої щитиністої на білковий обмін в організмі здорових щурів / Р.Ф. Єрьоменко // Запорозький медичний журнал. – 2011. – Т.13, № 4. – С. 20-22.
5. Єрьоменко Р.Ф. Визначення впливу екстракту з трави люцерни посівної на білковий обмін в системі крові в умовах доксорубіцинової гіпроптеїнемії / Р.Ф. Єрьоменко // Медична хімія. – 2012. – Т.14, № 1. – С. 100-103.
6. Єрьоменко Р.Ф. Дослідження впливу екстракту з трави люцерни посівної на стан мембранних білків та мембран в умовах гемолізу еритроцитів / Р.Ф. Єрьоменко // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – № 6. – С. 22-26.

7. Єрьоменко Р.Ф. Вплив коректора білкового обміну екстракту з трави люцерни посівної на гістоструктуру та функції органів імунної системи щурів в умовах експериментального імунodefіциту / Р.Ф. Єрьоменко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Вип. 4 (112). – С. 24-36.

8. 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.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

#### Резюме

**Єрьоменко Р.Ф., Малоштан Л.Н., Яценко Е.Ю.** Влияние экстракта из травы люцерны посевной на уровень иммуноглобулинов у крыс с экспериментальным иммунодефицитом.

Установлено, что в условиях иммунодепрессии, вызванной введением цитотоксина циклофосфана, у крыс группы КП наблюдалось достоверное, относительно группы ИК, снижение концентрации иммуноглобулинов: IgA – в 2,7 раза, IgM – в 1,9 раза и IgG – в 1,4 раза. Введение животным корректора белкового обмена ЭТЛП в дозе 25 мг/кг в превентивно-лечебном режиме препятствовало развитию иммунодепрессии, что выражалось достоверным, относительно группы КП, повышением уровня IgA в 2,2 раза, уровня IgM в 1,6 раза и тенденционным, относительно КП, повышением содержания IgG в 1,2 раза. ЭТЛП в дозе 25 мг/кг проявляет иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие и по активности превосходит препарат сравнения таблетки «Эхинацея-ратиофарм» в дозе 36 мг/кг в 1,1-1,5 раза, что свидетельствует о перспективности применения ЭТЛП в комплексной терапии и с целью предупреждения иммунодефицитных состояний, развивающихся вследствие применения цитостатиков, антибиотиков и других лекарственных средств, нарушающих белковый обмен и функции иммунной системы.

**Ключевые слова:** иммунитет, экстракт из травы люцерны посевной, иммуноглобулины.

#### Резюме

**Єрьоменко Р.Ф., Малоштан Л.Н., Яценко О.Ю.** Вивчення впливу екстракту з трави люцерни посівної на рівень імуноглобулінів у щурів з експериментальним імунодефіцитом.

Встановлено, що в умовах імунодепресії, викликаній введенням цитотоксичного циклофосфану у щурів групи КП спостерігалось достовірно, щодо групи ІК, зниження концентрації імуноглобулінів: ІgА – в 2,7 рази, ІgМ – в 1,9 рази і ІgG – в 1,4 рази. Введення тваринам коректора білкового обміну ЕТЛП в дозі 25 мг/кг у превентивно-лікувальному режимі перешкоджало розвитку імунодепресії, що виражалось достовірним, щодо групи КП, підвищенням рівня

IgA в 2,2 рази, рівня IgM в 1,6 рази і тенденційно, щодо КП, підвищенням вмісту IgG в 1,2 рази. ЕТЛП в дозі 25 мг/кг проявляє імуномодулюючу та імуностимулюючу дію і по активності перевершує препарат порівняння таблетки «Ехінацея-ратіофарм» у дозі 36 мг/кг у 1,1-1,5 разів, що свідчить про перспективність застосування ЕТЛП в комплексній терапії та з метою попередження імунодефіцитних станів, що розвиваються внаслідок застосування цитостатиків, антибіотиків та інших лікарських засобів, що порушують білковий обмін і функції імунної системи.

**Ключові слова:** імунітет, екстракт з трави люцерни посівної, імуноглобуліни.

#### Summary

**Eremenko R.F., Maloshtan L.N., Yatsenko E. Yu.** *The effect of extract Medicago sativa sowing grass on immunoglobulin levels in rats with experimental immunodeficiency.*

It has been established that in the context of immunosuppression caused by the introduction of cyclophosphamide cytotoxin in rats of the group CP there was a significant, compared to the IC group, reduction of the concentration of immunoglobulins: IgA in 2,7 times, IgM - 1,9 times and IgG - 1,4 times. The introduction to the animal with the protein metabolism corrector EGMS at a dose of 25 mg/kg in the preventive and therapeutic regime hindered the development of immunosuppression, which was reflected in significant, compared to the group CP, increase of levels of IgA at 2,2 times the level of IgM 1,6 times tendencial relative to the group CP, increase of the content of IgG in 1,2 times. EGMS at a dose of 25 mg/kg exhibits immunomodulatory and immunostimulating actions and its activity was superior to the reference the pills "Echinacea-ratiopharm" at a dose of 36 mg/kg to 1,1-1,5 times, which shows the prospect of applying EGMS in the treatment and prevention of the immunodeficiency which occurs from the use of cytotoxic drugs, antibiotics and other drugs that violate the protein metabolism and function of the immune system.

**Key words:** immunity, the extract Medicago sativa sowing grass, immunoglobulins.

*Рецензент: д.мед.н., проф. О.М. Гладченко*

УДК 616.37-002.2-08:616.34-008.6

## КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА, ПОЄДНАНОГО З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ ДИСТОНІЄЮ

**І.Г. Кривуля**

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

#### Вступ

За даними сучасних статистичних досліджень в останні роки у більшості країн світу спостерігається збільшення рівня захворюваності на синдром подразненого кишечника (СПК). При вивченні патогенетичних особливостей розвитку СПК було встановлено, що СПК - одне з найбільш поширених захворювань людини в сучасних умовах, що широко розповсюджене у світі [ 2, 17]. Згідно епідеміологічних досліджень останніх років, частота СПК в світі перевищує 20% від загальної кількості хворих гастроентерологічного профілю, з коливаннями в широких межах від 1 % (Сенегал) до 15-28 % (країни Європейського Союзу). СПК протягом останніх 15 років інтенсивно досліджується, однак, незважаючи на відомий прогрес, як і раніше залишається недостатньо вивченим в патогенетичному плані захворюванням, яке важко піддається лікуванню [3, 4].

За сучасними літературними даними останніми роками, як найважливішим чинником в розвитку СПК, обговорюється значення порушень в рамках осі "головний мозок – кишечник", [15, 16]. З одного боку, стреси, що повторюються, супроводжуються моторними розладами ШКТ, з другого боку на фоні підвищеної рецепторної реакції в кишечнику виробляються аферентні стимули, що досягають по n. coeliacus та n. vagus центральних підкіркових і кіркових відділів ЦНС та суттєво змінюють їх функціональну діяльність. В аспекті висловленого в теперішній час багато хто надає важливе значення так званій "кишкочовій нервовій системі", представленій в стінці кишечника нейронами, міжм'язовими сплетіннями та рецепторами, які як би в "дзеркальному відображенні" представляють аналогічні нервові структури ЦНС. Слід зазначити, що СПК часто поєднується з нейроциркуляторною дистонією (НЦД). При цьому в ряді досліджень відмічено погіршення якості життя хворих з СПК