ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЦИКЛОРИН ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Зайченко А.В., Колос А.Н., Брюханова Т.А., Коваленко Е.Н.
Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, кафедра клинической фармакологии, Харьков, Украина

Ключевые слова: Циклорин, бронхообсрукция, гомеопатический препарат, профилактика.

Введение. Одной из важнейших проблем современной медицины является высокая заболеваемость бронхиальной астмой (БА). По данным литературы распространенность БА в разных странах мира составляет от 1 до 10% населения. Не менее 5-7% жителей Земли страдает данным заболеванием и ежегодно оно уносит жизни более 2 млн. человек. Высокая смертность обусловлена целым рядом факторов, в числе которых имееют место нерациональное использование лекарственных средств для фармакологической коррекции БА или их недостаточная эффективность [5].

Несмотря на разработку и внедрение новых лекарственных средств для лечения БА, контроль над симптомами заболевания, определенный GINA (Global data baseont heImplementationof Nutrition Action), достигается только у 5% пациентов. Основным направлением в лечении пациентов с БА является предупреждение обострений заболевания и пролонгация периодов ремиссии [2]. Перспективное направление фармакотерапии БА в после- и межприступный период – применение фито- и гомеопатических препаратов (ГП) для профилактики обострений заболевания. В Национальном фармацевтическом университете был разработан гомеопатический препарат на основе экстракта цикламена европейского – гранулы «Циклорин». Данный препарат проявил высокую эффективность на модели аллергического ринита у морских свинок. Поскольку специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нозологические формы аллергический ринит и БА рассматриваются как тригерные факторы взаиморазвития, а морфологическое строение и функционирование слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей схожи, рационально было изучить специфическую фармакологическую активность циклорина на модели бронхообструктивного синдрома (БОС) у морских свинок.

Цель. Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование эффективности гомеопатических гранул циклорин при БОС.

Материалы и методы. Для моделирования БОС использовали самых чувствительных животных – морских свинок. Животных разделили на 4 экспериментальные группы (по 6 особей в каждой): интактный контроль (ИК), контрольная патология (КП) – животные с БОС, группа циклорина (БОС+циклорин), группа кетотифена (БОС+кетотифен). В качестве препарата сравнения использовали кетотифен, который применяется для профилактики обострений БА, имеет с циклорином схожий механизм действия и представлен в пероральной лекарственной форме (сироп). Для моделирования БОС была использована модель БОС на фоне анафилаксии. Животных групп КП, циклорина и кетотифена в течение 21-го дня сенсибилизировали нормальной лошадиной сывороткой (НЛС) трижды (по 0,2 мл НЛС): первая доза вводилась подкожно, вторая и третья – внутримышечно (на 1-й, 3-й, 5-й дни соответственно). Животным экспериментальных групп исследуемые препараты вводились при помощи металлического зонда внутрижелудочно в дозах 40 и 0,03 мг/кг соответственно, начиная с 1-го дня сенсибилизации. На 21-й день животным всех групп вводилась разрешающая доза антигена (НЛС, 1 мл) внутрибрюшинно, что сопровождалось развитием анафилактической реакции с развитием тяжелого БОС.

Created in Master PDF Editor - Demo Version

Выраженность шоковой реакции оценивали визуально по шкале от 0 до 4 баллов (по методу Ф.Ф. Лукмановой и Weige W.O etal.): 0 баллов – реакция отсутствует;1 балл – слабый шок: ускоренное дыхание, беспокойство, кратковременное почесывание мордочки, непроизвольное мочеиспускание, дефекация; 2 балла – умеренный шок: небольшие судороги, выраженное почесывание мордочки, выраженные проявления бронхоспазма; 3 балла – тяжелый шок: судороги, асфиксия, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, животное падает на бок, но не гибнет; 4 балла – смертельный анафилаксический шок [4, 6, 9].

Антиаллергическую активность исследуемых препаратов оценивали по способности предупреждать клинические проявления БОС (выражали в процентах). Критериями верификации данных эксперимента были клинические (способность препаратов предупреждать развитие бронхоспазма), лабораторные (количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), титр гетерофильных агглютининов, содержание интерлейкина-1β, определение белковых фракций, определение, содержание гистамина в крови), биометрические (определение массовых коэффициентов внутренних органов) показатели [1, 3, 7, 8, 9, 10].

При использовании методов математической статистики был принят уровень значимости $p<0,05$. Для проведения расчетов использовали стандартный пакет статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Стартовым этапом нашей работы стала оценка клинических проявлений БОС после введения разрешающей дозы антигена (РДА) (табл. 1). У животных группы КП введение РДА сопровождалось развитием выраженной шоковой реакции, которая была в среднем оценена в 3 балла, гибель наступила у 2 животных. Профилактическое введение циклорина и кетотифена эффективно предупреждало развитие БОС, выраженность реакции была оценена в среднем в 1,6 и 1,25 баллов соответственно, что достоверно отличалось от данных группы КП.

Таблица 1

Выраженность шоковой реакции после введения разрешающей дозы антигена морским свинкам, n=6

Показатель	Интактный контроль	Контрольная патология	Циклорин	Кетотифен
Интенсивность шоковой реакции, баллы (UQ÷LQ)	-	3 (2÷4)	1,6 (0÷3)*	1,25 (0÷2)*
Антиаллергическая активность (%)	-	-	43,52	55,88

Примечания: n – количество животных в группе;
* - отклонение достоверно по отношениюк показателю КП ($p\leq0,05$).

Аллергическая реакция сопровождалась развитием общей воспалительной реакции, что отражалось в увеличении количества лейкоцитов в крови животных группы КП почти в 3 раза. Превентивное введение циклорина и кетотифена предупреждало развитие общей воспалительной реакции, что подтверждается показателями количества лейкоцитов, которые достоверно не отличались от ИК (табл. 2). Сенсибилизация организма животных сопровождалась образованием антител, что отражалось увеличением титра гетерофильных агглютининов (ГА) в сыворотке крови животных группы КП. Профилактическое введение циклорина и кетотифена эффективно ингибировало процесс антителообразования (данные достоверно отличались от КП) (табл. 2). Введение РДА сопровождалось образованием комплексов антиген-антитело (подтверждалось увеличением числа ЦИК у животных группы КП), которые, провоцируя дегрануляцию тучных клеток, определяли развитие клинической картины БОС (табл. 2).

Created in Master PDF Editor - Demo Version

Таблица 2

Влияние циклорина на иммунологические показателина модели бронхообструктивного синдрома, n=6

Показатель	Интактный контроль	Контрольная патология	Циклорин	Кетотифен
Количество лейкоцитов, 10^9/г*л	6,46±0,92	17,17±0,49*	6,75±0,77**	8,81±1,66**
Титр ГА,log_2	0 (0÷0)	3,33 (3÷4)*	2 (1÷3) */**	2,25 (2÷3)*/**
Уровень ЦИК, усл.ед, среднего размера	0,016±0,005	0,025±0,002*	0,014±0,005**/***	0,041±0,009*

Примечания: * - отклонение достоверно по отношению к показателю ИК (p≤0,05);
** - отклонение достоверно по отношению к показателю КП (p≤0,001);
*** - отклонение достоверно по отношению к показателю кетотифена (p≤0,05).

Циклорин предупреждал образование комплексов антиген-антитело и соответственно – развитие БОС (это подтверждается значением ЦИК, которое достоверно не отличалось от ИК). Кроме того, по ингибирующему влиянию на образование ЦИК циклорин достоверно превосходил препарат сравнения. Поскольку в патогенезе развития БОС важную роль играет миграция эозинофилов, следующим этапом нашей работы стал анализ лейкоцитарной формулы, которую оценивали до и после введения РДА. Состояние лейкоформулы после введения РДА соответствует картине аллергического воспаления немедленного типа.У животных группы КП наблюдалась выраженная эозинофилия, в то время как превентивное применение циклорина и кетотифена предупреждало увеличение показателя количества эозинофилов (табл. 3).

Таблица 3

Влияние циклорина на количество эозинофиловв крови на модели бронхообструктивного синдрома, n=6

Показатель		Интактный контроль	Контрольная патология	Циклорин	Кетотифен
Количество эозинофилов	исх. данные	0,67±0,49	1,20±0,73	1,17±0,47	0,75±0,47
	после шока	0,66±0,21	1,40±0,25*	0,73±0,15**	0,67±0,33**

Примечания: * - отклонение достоверно по отношению к показателю ИК (p≤0,05);
** - отклонение достоверно по отношению к показателю КП (p≤0,001);

Одним из начальных этапов в развитии БОС является продукция макрофагами провоспалительного интерлейкина-1β (ИЛ-1β). В наших экспериментах это подтверждалось достоверным повышением этого показателя у животных группы КП. Профилактическое введение циклорина эффективно ингибировало образование ИЛ-1β, который достоверно не отличался от животных ИК, но достоверно превосходило действие препарата сравнения (табл. 4). Введение РДА сопровождалось колебаниями сывороточного пула основного медиатора аллергического воспаления – гистамина, что обусловлено связыванием гистамина с Н1-гистаминовыми рецепторами (этим объясняется более низкое значение содержания гистамина в группе КП) (табл. 4).

Таблица 4

Влияние циклорина на содержание интерлейкина-1β и гистаминана модели бронхообструктивного синдрома, n=6

Показатель	Интактный контроль	Контрольная патология	Циклорин	Кетотифен
Гистамин, мг/мл	148,46±3,28	62,00±3,00*	116,58±3,60*/**/***	101,81±2,35*/**
ИЛ-1β, пк/мл	280,00±1,26	310,67±11,19	282,83±4,47**	307,47±3,56

Примечания:
* - отклонение достоверно по отношению к показателю ИК (p≤0,05);
** - отклонение достоверно по отношению к показателю КП (p≤0,001);
*** - отклонение достоверно по отношению к показателю кетотифена (p≤0,05).

Превентивное введение циклорина и кетотифена препятствовало связыванию гистамина с его рецепторами (более высокие значения по сравнению с КП). Это позволяет предположить у циклорина антигистаминовый механизм действия.

Created in Master PDF Editor - Demo Version

Сенсибилизация организма и последующее введение РДА сопровождалось изменениями массовых коэффициентов иммунокомпетентных (тимус и селезенка) и таргетного (легкие) органов. У животных группы КП наблюдалась инволюция тимуса и селезенки (за счет выхода иммунокомпетентных клеток), в то время как введение циклорина и кетотифена предупреждало вышеописанные изменения.

Основным «шоковым» органом при БА являются легкие, массовые коэффициенты которых у животных группы КП были достоверно выше, чем в трех других группах. Это обусловлено кровенаполнением легких, спазмом артериальных сосудов и увеличением давления в венозных сосудах, что создавало предпосылки для отека легких, нарастания дыхательной недостаточности и гибели животных. Профилактическое введение исследуемых препаратов предупреждало гемодинамические нарушения, что подтверждалось нормализацией массовых коэффициентов легких, которые достоверно не отличались от ИК (табл. 5).

Таблица 5

Влияние циклорина на массовые коэффициенты внутренних органов морских свинок на модели бронхообструктивного синдрома, n=6

Внутренние органы	Интактный контроль	Контрольная патология	Циклорин	Кетотифен
легкие	0,64±0,04	0,83±0,01*	0,77±0,81**	0,72±0,03**
селезенка	0,22±0,02	0,14±0,01*	0,22±0,02**	0,24±0,02**
тимус	0,09±0,006	0,04±0,004*	0,06±0,001*/**	0,06±0,003*/**

Примечания:
* - отклонение достоверно по отношению к показателю ИК ($p \leq 0,05$);
** - отклонение достоверно по отношению к показателю КП ($p \leq 0,001$);

Таким образом, исследуемый препарат циклорин при 21-дневном профилактическом введении в дозе 40 мг/кг эффективно предупреждает развитие БОС у сенсибилизированных животных после введения РДА. По результатам клинических, лабораторных, биометрических показателей не уступает препарату сравнения кетотифену, а по влиянию на отдельные показатели (ИЛ-1β, гистамин, ЦИК) превосходит его. Эффективность препарата обусловлена мембраностабилизирующим, антигистаминовым и гипосенсибилизирующим механизмами антиаллергического действия.

Литература

1. ChuchK. Martin. H_1-antihistamine sand inflammation // Clin. Exp. Allergy. – 2001. – Vol. 3. – P. 1341-1343.
2. http://www.who.int/ru/
3. MoncadaS. Prostaglandins, prostacyclin, thromboxaneA2 andleukotrienes. In: GilmanA.G., GoodmanL.S. et.al./S. Moncada, R.J. Flower&J.R. Vane// The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7the d.pp. – MacMillan Publishing Co., NewYork. – 1985. – P. 660 –673.
4. Weiss K.B. An economic evalution of asthma in the United States. / K.B. Weiss, P.J. Gergen, T.A. Hodson // N Engl J Med. – 1992. – 326. – P. 862-866.
5. Бронхиальная астма. Современный взгляд на лечение и профилактику: В. Н. Стручкова — Санкт-Петербург, ИГ "Весь", 2008 г.- 160 с.
6. Доклінічне вивчення сенсибілізуючої дії лікарських засобів. Методичні рекомендації. // За ред. О.В. Стефанова.- К. – 2002. с.5-27.
7. Йегер Л. Клиническая иммунология.Аллергология. - М., 1990. – Т.2. – 237 с., Руководство по иммунофармакологии // Под ред. М.М.Дейла, ДЖ. К.Формена - М.: Медицина, 1998. – 332 с.
8. Климкина Н.В. Колориметрический метод определения гистамина в крови и органах лабораторных животных. / Н.В. Климкина, С.И. Плитман // Биохимические методы исследования в гигиене. – М. - Медицина. – 1973. – с. 87-91.
9. Лукманова Ф.Ф. Матер.конф. «Аллергия и аутоаллергия». – Баку,1963. – с. 78-81.
10. Чередеев А.Н. Лабораторные исследования в клинической иммунологии: методы, ошибки и клинические показания (по материалам ВОЗ и МСИО). // Иммунология. Под ред Р.М. Хаитова. - М.: Медицина, 1990, 2. - с.72-76.

Created in Master PDF Editor - Demo Version