

хода к анализу результатов исследования и выделения 2 патогенетических вариантов АИА:

- 1 вариант – с повышенным уровнем IgE;
- 2 вариант – с нормальным уровнем IgE.

Полученные результаты позволяют высказать предположение о различном патогенезе иммунологических расстройств при выделяемых вариантах АИА.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Isola S., Gangemi S., Forestieri A. Acetylsalicylic acid (ASA) triad // Aspirin Intolerance and Related Syndromes: a Multidisciplinary Approach: International Symposium. – Rome, 1999. – p.43
2. Krejsek J., Král B., Vokurková D., Derner V.,

Tousková M., Paráková Z., Kopecký O. Decreased peripheral blood gamma delta T cells in patients with bronchial asthma // Allergy. – 1998 – Vol. 53, №2. – p. 73-77.

3. Menz G., Ying S., Durham S.R., Corrigan C.J., Robinson D.S., Hamid Q., Pfister R., Humbert M., Kay A.B. Molecular concepts of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma // Allergy. – 1998 – Vol. 53, №1. – p. 15-21

4. Nasser S.M., Pfister R., Christie P.E., Sousa A.R., Barker J., Schmitz-Schumann M., Lee T.H. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects // Am J Respir Crit Care Med. – 1996 – Vol. 153, № 1. – p. 90-96

5. Souzdtseva T., Makarova T., Migacheva N., Kuznetsov S. Aspirin-induced asthma from the point of view of clinical immunology // The Immunologist 1997.-Vol.1- P. 21.

Влияние некоторых антагонистов лейкотриеновых рецепторов на процессы воспаления и ремоделирования в лёгких, введённых методом «сухой» инсуффляции на модели модифицированной бронхиальной астмы

Сырцова М.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России), г. Санкт-Петербург.

EFFECT OF CERTAIN LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS ON THE PROCESSES OF INFLAMMATION AND REMODELING IN THE LUNG INTRODUCED BY THE «DRY» INSUFFLATION OF THE MODIFIED ON A MODEL OF ASTHMA

Syrzova M.A.,

FSEI «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy».

Фундаментальные исследования, проводимые в области иммуноопосредованных заболеваний, таких как бронхиальная астма, являются приоритетными и перспективными на сегодняшний момент. Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, характеризующееся гиперреактивностью бронхов, частично или полностью обратимой обструкцией, гиперсекрецией и отёком слизистой оболочки бронхов, где триггерами выступают множественные факторы, часто сочетающиеся друг с другом, что обуславливает

трудности подбора лечения для каждого отдельного клинического случая [7]. Ведущим иммунологическим механизмом атопической БА является IgE-опосредованная аллергическая реакция немедленного типа, а воспаление дыхательных путей носит аллергический характер [5,7]. Доклинические исследования, проводимые на лабораторных животных, у которых моделируется аллерген-специфическая бронхиальная астма, где триггером выступают вещества различной природы, открывают возможности для применения новых способов терапии и уже известных лекар-

ственных препаратов. Антогонисты лейкотриеновых рецепторов, в основном, применяют в случае интермиттирующий или легкой степени персистирующей бронхиальной астмы, как средства для лучшего контроля над БА и уменьшения кратности приёма и дозы препаратов базисной терапии [1,2,4]. Данных о пользе применения антилейкотриеновых препаратов при обострении БА крайне мало.

Цель нашего исследования состояла в изучении влияния различных антогонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста и zileутона) на гиперреактивность бронхов, воспаление и ремоделирования дыхательных путей. Для исследования были выбраны монтелукаст и zileутон, которые в настоящий момент применяются в качестве альтернативной терапии для лечения астмы у разных возрастных групп ввиду их бронхопротективного, противовоспалительного и противоаллергического эффектов. Специфически ингибируя CysLT₁-рецепторы (ЛТС₄, ЛТД₄ и ЛТЕ₄) они подавляют мощный медиаторный каскад хронического персистирующего воспаления, поддерживающего гиперреактивность бронхов при бронхиальной астме [6,8]. Все манипуляции, проводимые на животных, были рассмотрены и одобрены комитетом по этике ФГБНУ «ИЭМ». Исследование выполнено на беспородных крысах-самцах массой от 210 до 230 гр. (n=30). Для оптимизации введения аллергена при моделировании воспалительного процесса нами предлагается использовать метод «сухой» инсуффляции на основе модифицированной модели бронхиальной астмы с заменой адьюванта. Для этого первые 30 дней у аутбредных крыс моделировали бронхиальную астму с помощью подкожных инъекций овальбумина (Grade V, Sigma, США) в дозе 1 мг/кг, который предварительно адсорбировали на геле алюминия гидроксида (Sigma, США) 1:100, и внутрибрюшинных инъекций препарата «Бронхо-Мунал» (БМ) в дозе 2,5 мг/кг на 1-й и 7-й дни. С 14-го дня, в последующие 45 дней каждые 2 дня проводили «сухую» инсуффляцию при помощи инсуффлятора Dry Powder Insufflator™ – Model DP-4 (Penn-Century, США) овальбумином (4 мг/кг). Для проведения инсуффляции животные наркотизировались с помощью комбинации тилетамина гидрохло-

рида/золазепам гидрохлорида (Золетил-100, Virbac, Франция) в дозе 4 мг/кг и ксилазина гидрохлорида (Ксила 2%, Interchemie, Нидерланды) в дозе 10 мг/кг. После этого крыс фиксировали на специальной платформе, проводили интубацию трахеи с помощью ларингоскопа Small Animal Laryngoscope for Rat (Model LS-2-R, Penn-Century, США) и проводили инсуффляцию «сухим» инсуффлятором Dry Powder Insufflator DP-4 (Penn-Century, США).

Животных разделили на 6 групп:

- 1-я группа включала в себя контрольных животных;
- 2-я группа – интактных животных (с инсуффляционным введением лактозы);
- 3-я группа – инсуффляция субстанцией монтелукаста (10 мг/кг);
- 4-я группа – инсуффляция субстанцией zileутона (10 мг/кг);
- 5-ая группа – стандартная терапия сальматерол + флютиказон (10мг/кг);
- 6-ая группа – моделирование бронхиальной астмы.

На 46-й день производили вывод животных из эксперимента и осуществляли взятие материала (кровь, ткань легких) с его последующей фиксацией, согласно методическим рекомендациям [3]. Исследование периферической крови проводили с помощью прибора Abacus (Diatron, Австрия). Морфологическому исследованию во всех случаях подвергали левое лёгкое. Материал фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде, обезвоживали и заливали в парафин, согласно общепринятой методике, с использованием автоматической системы карусельного типа для гистологической проводки ткани, модель STP 120 (Thermo Scientific, Германия). Для одновременного выявления тучных клеток, эозинофильных гранулоцитов и муцина использовали оригинальную методику [3]. Полученные после окрашивания срезы изучали с помощью микроскопа Leica DM750 (Leica, Германия) с камерой, увеличение x400, x1000. Подсчёт клеток вели с помощью программ ImageJ 1.410 (WRNIH, США) и LAS EZ (Leica, Германия) в 10-ти полях зрения.

Оценивали следующие параметры:

- эозинофильную инфильтрацию тканей;
- гиперплазию тучных клеток;

- объём бокаловидных клеток и гиперсекрецию слизи;
- изменения в картине крови.

Результаты. Исследование периферической крови у животных показало, что при моделировании БА (группа 6) наблюдается повышение количества лейкоцитов (в 2,3 раза) с увеличением числа эозинофильных (в 6,7 раз) и нейтрофильных (в 1,5 раза) гранулоцитов и лимфоцитов (в 2,3 раза) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Гистологический анализ тканей лёгкого показал достоверное возрастание популяции эозинофильных гранулоцитов в перибронхиальном пространстве в 1,6 раза, в бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ) в 1,8 раза и в периваскулярном пространстве в 2,5 раза по сравнению с группой 1 и 2. Количество тучных клеток (ТК) снижалось в крупных бронхах (в 4,2 раза), в мелких бронхах (в 1,5 раза), в бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани (в 2,5 раза) и в периваскулярном пространстве (в 2 раза) по сравнению с группой 1 и 2 ($p < 0,01$). Подсчёт числа эозинофилов в лёгких, показало достоверное возрастание количества клеток в ПБ в 16,4 раза, в БАЛТ – в 56 раз, в ПВ – в 63,5 раза. Одновременно возрастала площадь, занимаемая слизью в просвете бронхов, в среднем, в 79 раз по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). У животных в группах 3 и 4 наблюдали в тканях лёгкого снижение популяции ТК в крупных (в 6,1 раз) и мелких бронхах (в 2 раза), в БАЛТ (в 3,9 раз), в ПВ в 4 раза ($p < 0,05$). Число эозинофильных гранулоцитов снижалось в ПБ в 3,4 раза, в БАЛТ в 3,7 раза и в ПВ в 7,8 раз по сравнению с группой без терапии ($p < 0,01$). Объём слизи в просвете бронхов также уменьшался в 4 раза по сравнению с группой 6 ($p < 0,01$). В группе 5 (стандартная терапия) в крупных бронхах количество ТК снижалось в 4,2 раза, в мелких бронхах в 1,5 раза, в бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани в 2,5 раза, в периваскулярном пространстве в 2 раза по сравнению с контролем. Число эозинофилов в исследуемых областях также уменьшалось. В ПБ их количество снижалось в 3,5 раза, в БАЛТ в 4,8 раза, в ПВ в 6,6 раза по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,01$). Объём слизи в просвете бронхов достоверно уменьшался в 3,2 раза по сравнению с группой 6. Под действием базисной

противовоспалительной терапии (группа 5), происходило повышение количества лимфоцитов в 1,2 раза, содержание лейкоцитов возрастало в 1,1 раза. Нейтрофильные гранулоциты повышались в 1,5 раз, а эозинофильные гранулоциты падали в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Заключение. Таким образом, как и монтелукаст так и zileuton имели благотворное влияние на функцию лёгких, значительно уменьшали воспаление дыхательных путей и ремоделирование гладких мышц по сравнению с группой БА и не уступали в данных показателях группе со стандартной терапией. Введенные непосредственно в лёгкие антагонисты лейкотриеновых рецепторов в низких дозировках оказали фармакологический эффект сравнимый со стандартной терапией, что делает эту группу многообещающим лекарственным средством для лечения больных с хронической бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Балабокин И.И. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей// Журнал Им. Г.Н. Сперанского.- 2016. Т. 95. № 4. – С. 131-135.
2. Волкова Н.А., Бельтюков Е.К. Эффективность монтелукаста в достижении контроля над атопическими заболеваниями у детей дошкольного возраста// Российский аллергологический журнал.- 2015. -№1. С.49-52.
3. Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Григорьев И.П. Морфологическая диагностика. - СПб.: СпецЛит, 2013. – С. 127.
4. Ненашева Н.М. Целевая терапия бронхиальной астмы с помощью антагонистов лейкотриеновых рецепторов// Российский аллергологический журнал.-2013. -№5.-С. 46-54.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016.
6. Barbosa J.S., Almeida Paz F.A., Braga S.S. Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceuticals to technological formulations// Drug Delivery.-2016. – Vol. 23, №9.-P.3257-3265.
7. Global strategy for asthma management and prevention. Asthma 2016
8. Vargaftig B.B., Singer M. Leukotrienes mediate part of Ova-induced lung effects in mice via EGFR// American Physiological Society.-2003.- Vol. 285, № 4. – P.808-818.