

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ КАК АЛЬТЕРНАТИВА АНТИБИОТИЧЕСКОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Забокрицкий Н.А., Хошина Т.Г., Ларионов Л.П., Кривопалов С.А., Бакуринских А.А.
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Институт органического синтеза УрО
РАН, ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России

Трансдермальные терапевтические системы (TTS) представляют собой альтернативный способ назначения тех лекарств, которые не могут быть введены иначе, или их традиционный пероральный путь назначения является менее эффективным. Кожа обладает превосходным барьерным свойством, что ограничивает типы молекул, которые могут быть через нее введены. Тем не менее, для лекарств, обладающих этими свойствами, способ трансдермальной доставки препарата обеспечивает непрерывное дозирование на протяжении продолжительного периода времени. В TTS лекарственная молекула диффундирует из лекарственной формы в поверхность кожи, затем препарат проходит сквозь роговой слой и достигает эпидермиса, а потом и дермы, где васкулярная сеть переносит его молекулы к органам.

Трансдермальная доставка лекарств имеет несколько преимуществ. В сравнении с пероральным назначением возможность обеспечить более быстрое действие лекарств, возможность избежать проблем, связанных с пероральным приемом: инактивация или снижение активности лекарства в результате первого пассажа и желудочного метаболизма, а также связанные с этим неблагоприятные реакции, возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций, обеспечение постоянной концентрации препарата в крови, без колебаний концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций. Поиск новых эффективных препаратов-проводников привел российских исследователей к обоснованию возможности применения кремний- и титансодержащих (кремнийорганический глицерогидрогель – КГГ, тизоль, эфтидерм) органических веществ. Для лечения большинства инфекционных заболеваний кожной локализации традиционно используются химиотерапевтические антимикробные средства – антибиотики. Положительным моментом действия антибиотиков по сравнению с современными пробиотиками является то, что наиболее эффективные из антибиотиков оказывают свое действие гораздо быстрее последних. Это следует учитывать при лечении терминальных состояний. Существенные отрицательные последствия от применения антибиотиков известны: возникновение как местных, так и системных дисбактериозов, снижение иммунологической реактивности вследствие иммуносуппрессирующего действия антибиотиков, снижение эффективности из-за эффекта резистентности патогенной микрофлоры и т.д. Кроме того, эти препараты дороги и вводятся, как правило, парентерально, что создает определенные организационные проблемы. В отличие от антибиотиков пробиотики оказывают свое действие физиологически, не провоцируя иммуносупрессию, дисбактериозов и прочих негативных явлений. Более того, препараты можно применять после антибиотиков для коррекции этих осложнений. В тоже время одним из важнейших свойств пробиотических препаратов является их хорошо выраженное иммуномодулирующее действие. Так, в частности, пробиотические спорообразующие аэробные бациллы и молочнокислые бактерии способны стимулировать факторы клеточного и гуморального иммунитета, такие как: фагоцитарную активность нейтрофилов крови, легочных и перитонеальных макрофагов, повышать численность некоторых субпопуляций лимфоцитов (В-клеток, Т-хелперов и соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры), увеличивать в периферической крови содержание таких факторов, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10, индуцировать синтез эндогенного интерферона. В связи с вышесказанным перспективность включения пробиотиков в состав TTS очевидна.

Цель работы – экспериментально оценить выраженность иммуномодулирующего действия нового гелевого образца пробиотика Субплант на основе бактерий *Bacillus subtilis* двух видов штаммов, *Lactobacterium plantarum* и трех видов современных TTS – тизоля,

эпидерма и КГГ на некоторые показатели гуморального и клеточного иммунитета у лабораторных животных.

Материалы и методы исследования

Изучаемые препараты и гелевые образцы смешивали с таким расчетом, чтобы получить в конечном итоге лекарственную форму, содержащую в своем составе 1, 2, 10, 100 доз Субпланта (разовая терапевтическая доза Субпланта составляет $3,6 \pm 0,2$ и $8,2 \pm 0,7 \cdot 10^6$ кл/см³ B. Subtilis 9906, B. Subtilis 9907 и L. Plantarum 8P-A3 соответственно). Препарат сравнения – антибиотический ранозаживляющий гель – Левосин.

Для оценки изменений показателей иммунитета в эксперименте были использованы белые крысы линии подтипа Wistar в количестве 150 животных (по 30 в каждой группе), которым на предварительно выстриженный участок шерсти 4x4 см в течение 7 суток наносили испытуемые экспериментальные препараты.

Результаты исследований и их обсуждение

Гуморальный статус при оценке терапевтической эффективности испытуемых препаратов у животных оценивали путем определения следующих количественных показателей сыворотки крови: титра иммуноглобулинов А, Е, G, М, α -интерферона, рецепторного антагониста интерлейкина (РА ИЛ-1).

Полученные экспериментальные данные влияния лечения испытуемыми препаратами на количественное изменение показателей гуморального иммунитета при моделировании локализованной гнойной инфекции кожи у экспериментальных животных представлены в рис. 1-5.



Рис.1. Количественные изменения показателей гуморального иммунитета ($M \pm m$) при $p < 0,05$



Рис.2. Количественные изменения показателей гуморального иммунитета ($M \pm m$) при $p < 0,05$



Рис.3. Количественные изменения показателей гуморального иммунитета ($M \pm m$) при $p < 0,05$



Рис.4. Количественные изменения показателей гуморального иммунитета ($M \pm m$) при $p < 0,05$

Как видно из данных рис.1-5, в группе подопытных животных по сравнению с контрольной (интактной) группой животных, на 1-е сутки отмечается повышение уровня всех изучаемых показателей гуморального иммунитета. В большей степени возросла концентрация иммуноглобулина М (более чем в 2 раза), циркулирующих иммунных комплексов (более чем в 2 раза) и иммуноглобулина Е (в 4 раза), а также концентрация исследуемых цитокинов. Титр иммуноглобулина Е увеличился в 4 раза (до величины $0,93 \pm 0,04 \text{ мг} \cdot \text{см}^{-3}$).



Рис.5. Количественные изменения показателей гуморального иммунитета ($M \pm m$) при $p < 0,05$

Исследование количественного содержания цитокинов в сыворотке крови подопытных животных показало высокие значения титра α -интерферона и рецепторного антагониста интерлейкина-1 во всех без исключения группах экспериментальных животных.

Таким образом, исследования по оценке иммунного статуса подопытных животных получавших испытываемые гелевые препараты для наружного применения на основе Субиланта, позволит сделать заключение о наличии у них определенных иммуномодулирующих свойств.

Более выраженные эффекты отмечены для препарата на основе Субиланта и КГГ, что выявлено также при их сравнении с препаратом Левосином.

Заключение

Согласно полученным результатам, в доклинической оценке экспериментальных пробиотических препаратов на основе современных транскутанных проводников в TTS, их применение обеспечивает выраженный иммуномодулирующий эффект при местном применении исследуемых препаратов, что сопровождается влиянием на различные факторы клеточного и гуморального иммунитета и выражалось в стимуляции клеточного фагоцитоза, увеличении титра иммуноглобулинов А, Е, G, М и α -интерферона, активности Т- и В-клеточного звена иммунитета.

Таким образом, есть все основания рекомендовать предлагаемые экспериментальные пробиотические TTS для дальнейших расширенных клинических исследований как современную альтернативу решения проблемы антибиотической иммуносупрессии.

PROBIOTICAL THROUGH-LEATHER THERAPEUTIC SYSTEMS AS ALTERNATIVE ANTIBIOTICAL IMMUNOSUPPRESSION

Zabokritskiy N.A., Khonina T.G., Lartionov L.P., Krivopalov S.A., Bakurinskikh A.A.

The article is devoted to one of the major problems of a modern medical science and public health services - secondary immunosuppression to the conditions, resulting wide irrational use of antibiotics. The author offers alternative aspects of the decision of this question by an opportunity of replacement of antibiotics probiotics, and application of the last is offered in the nonconventional way - their inclusion in modern through-leather therapeutic systems. The results of experimental researches described in clause show expressed immunomodulatory action gels probiotical preparations on some factors humoral immunity.

Keywords: the probiotic, through-leather therapeutic systems, immunostimulation.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СРЕДСТВОМ ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ "ФЕМИВИТ"

**Забокрицкий Н.А., Бакуринских М.А., Коломиец О.В., Бакуринских А.Б., Гайсина Е.Ф.,
Кривошлов С.А.**

*ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, Институт иммунологии и физиологии УрО
РАН*

Использование в лечебной практике биопрепаратов из живых бактерий – медицинских иммунологических препаратов, антагонистически активных в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и не оказывающих отрицательного влияния на представителей нормальной микрофлоры – новое стратегическое направление в терапии и профилактике инфекционных болезней и патологических состояний, связанных с дисбиотическими процессами.

В настоящее время в России применяются микробные составы в виде суспензий, предназначенных для интравагинальной аппликации. Такие суспензии содержат живые культуры лактобацилл ("Фемиллакт"), смесь лактобацилл и бифидобактерий – *Lactobacillus plantarum*, *L. fermentum* и *Bacillus longum* [1-2].

Дисбиотические нарушения нормальной вагинальной микрофлоры у беременных приводит к невынашиванию беременности, преждевременным родам, а также к послеродовым инфекционным осложнениям как у матери, так и у новорожденного [3-4].