

С.Э. ЯРЕМЧУК*, М.Ю. МАКАРЧУК**, С.П. ВЕСЕЛЬСЬКИЙ**,
І.М. ВАРЕНЮК***, А.С. ПУСТОВАЛОВ***

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ «СИНУПРЕТ®» НА МИГОТЛИВИЙ ЕПІТЕЛІЙ ПРИ РИНИТІ

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України»*;
каф. фізіології людини та тварин КНУ ім. Т. Шевченка**;
каф. цитології, гістології та біології розвитку КНУ ім. Т. Шевченка***

На гострий риносинусит щорічно хворіє близько 10 % населення. В 90% випадків ця патологія викликана вірусами, які в свою чергу послаблюють імунітет і сприяють приєднанню бактеріальної інфекції [6]. Спектр інфекційно-запальної патології навколоносових пазух та його слизової оболонки включає гайморит, фронтит, етмоїдит і сфеноїдит, а в низці випадків спостерігаються їх поєднання із запальними захворюваннями легенів. Риносинусити тісно пов'язані з бронхолегеневою патологією, алергізацією організму та змінами в імунітеті. Їх частим наслідком є розвиток хронічного бронхіту, пневмонії, бронхіальної астми та ін. [7, 8].

Причиною виникнення гострого або хронічного риносинуситу є потрапляння в будь-який спосіб на слизову оболонку вірусів, патогенної мікрофлори або грибів. При гострому риносинуситі частіше виділяється монофлора (здебільшого *Streptococcus pneumoniae*, біля десятої частини – *Haemophilus influenzae*), а при хронічному – асоціація мікробів (*Prevotella spp*, *Streptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*; *Pseudomonas aeruginosa* та ін.). Також може бути присутньою грибкова мікрофлора або хламідійна інфекція [3, 4]. Для бактеріального запалення в навколоносових пазухах потрібні певні умови для розвитку мікрофлори. Перша відповідь слизової оболонки порожнини носа на вплив ушкоджуючого інфекційного або неінфекційного агента – запальна реакція з гіперсекрецією слизу. Ключовими моментами у патогенезі є надмірне утворення в'язкого слизу, порушення дренажу та аерації навколоносових пазух і пригнічення мукоциліарного кліренсу (просування слизу у бік природних вивідних отворів постійними коливальними рухами війок епітеліальних клітин). Накопичення слизу у дихальних шляхах при запальному процесі сприяє тривалому контакту вірусів або бактерій зі слизовою оболонкою навколоносових пазух, що спричиняє колонізацію патогенів, яка, в свою чергу, призводить до місцевозапальної реакції слизової

оболонки, тобто риносинуситу. Обструкція співустя пазухи за рахунок набряку слизової оболонки викликає зменшення рО₂ та збільшення концентрації СО₂ в пазусі, пригнічення мукоциліарної активності та бар'єрної функції слизової оболонки, розвиток гнійної інфекції. Створюється хибне коло патологічних процесів, оскільки запальний процес у пазусі зумовлює ще більшу обструкцію співустя.

Накопичення секрету не лише впливає на дренажну функцію пазух, порушуючи мукоциліарний бар'єр, а й пригнічує місцевий імунітет. Так, при хронічному риносинуситі порушуються майже всі ланки як клітинного, так і гуморального імунітету, виникає дефіцит імуноглобулінів класів А, G, М (особливо секреторного імуноглобуліну А), підвищується вміст імуноглобуліну Е, знижуються титр комплементу, концентрація Т-лімфоцитів периферичної крові, активність фагоцитозу, рівень інтерлейкінів [6]. В умовах застою секрету та зниження парціального тиску кисню в навколоносових пазухах створюються оптимальні умови для розвитку бактеріальної інфекції. У разі хронічного запалення в слизовій оболонці виникає дифузна метаплазія циліндричного епітелію в багат шаровий, позбавлений війок, і, як наслідок, практично припиняється мукоциліарний транспорт.

Лікування при синуситах є комплексним, воно спрямоване як на боротьбу з інфекційним агентом, так і на створення оптимальних умов для відтоку патологічного вмісту з пазух. Комплексна медикаментозна терапія має на меті забезпечити такий терапевтичний ефект, як розрідження секрету, поліпшення мукоциліарного кліренсу, ліквідація запального набряку слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, регенерація слизової оболонки дихальних шляхів та підвищення імунітету. Для цього застосовуються антибіотики, деконгестанти, мукоактивні препарати. Як секретолітичні або муколітичні засоби використовуються штучні препарати,

Морфометричні параметри нюхового епітелію у щурів різних експериментальних груп

Експериментальна група тварин	Висота нюхового епітелію, мкм	Площа перерізу ядер в'їчастих клітин, мкм ²	Площа перерізу келихоподібних слизових клітин, мкм ²
	M±m		
Контроль, 3-й день	40,11±1,99	24,60±1,32	126,52±13,00
Застуда, 3-й день	27,59±1,13*	17,45±0,75*	138,28±20,34
Застуда + препарат, 3-й день	35,84±1,60^	18,68±0,85*	164,36±13,70
Контроль, 14-й день	40,08±1,87	26,49±1,07	130,50±11,51
Застуда, 14-й день	28,82±0,95*	21,66±0,99*	175,26±12,42*
Застуда + препарат, 14-й день	34,77±2,07^	23,79±1,13	174,30±13,05*

*Примітка: * – p < 0,05 (порівняно з відповідним параметром у контрольній групі);
^ – p < 0,05 (порівняно з відповідним параметром у групі застуджених тварин)*

ацетилцистеїн (АЦЦ), амброксол, карбоцистеїн або фітотерапевтичні препарати, найвідомішим представником яких є «Синупрет®» [1, 7, 8].

«Синупрет®» відноситься до фармакотерапевтичної групи препаратів, які стимулюють відхаркування та застосовуються при кашлі і застудних захворюваннях. Показаннями для використання препарату є також гострі та хронічні запалення навколоносових пазух (синусити, гайморити); гострі та хронічні запалення дихальних шляхів, що супроводжуються утворенням в'язкого мокротиння (бронхіт, трахеїт). Згідно з інструкцією по використанню препарату, рослині компоненти, що входять до його складу, мають комплексну активність, яка проявляється у секретолітичній дії, усуненні бронхоконстрикції, у протизапальному, імуностимулюючому та противірусному ефекті. Під впливом препарату регулюється секреція і нормалізується в'язкість слизу, усувається мукостаз, полегшується відходження слизу та мокротиння. Крім того, зменшується набряк тканин., відновлюється дренаж і вентиляція навколоносових пазух, усувається закладання носа. Нормалізується захисна функція епітелію дихальних шляхів і виявляється імуностимулююча дія та підвищується ефективність антибіотикотерапії.

Мета: враховуючи все вищезазначене, метою цієї роботи було вивчення протекторного впливу на миготливий епітелій та ефективності фітопрепарату «Синупрет®» виробництва компанії «Біоноріка АГ» при гострому риніті в експерименті.

Матеріали та методи

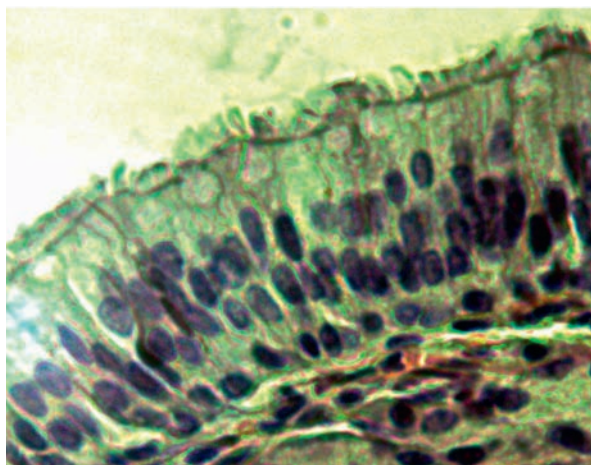
Дослідження проведені на 80 білих нелінійних щурах-самицях місячного віку з масою тіла на початку дослідження 150±20 г. Тварини

утримувалися у віварії в стандартних клітках. Режим освітлення у віварії був природним. Тварини отримували стандартний харчовий раціон і мали вільний доступ до води та їжі. Всі експерименти проводились відповідно до існуючих національних та міжнародних вимог і норм використання експериментальних тварин [2, 5].

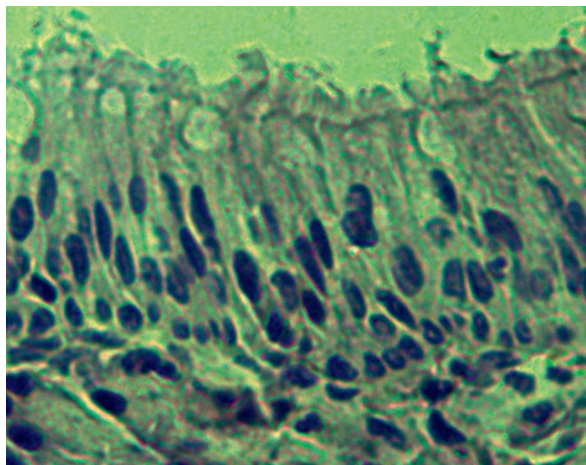
Тварини утримувалися на тижневому карантині у віварії, після чого виконувалась індивідуальна розмітка щурів спиртовим розчином пікринової кислоти. Тварини розподілялись на наступні експериментальні групи, які статистично не відрізнялися одна від одної: 1-а – контроль (17 тварин), 2-а – 19 тварин, які отримували фармзасіб «Синупрет®», 3-я – 19 тварин, у яких вироблявся гострий риніт, 4-а – 17 тварин, у яких викликався гострий риніт та які отримували фармзасіб «Синупрет®». Після розподілу на експериментальні групи створювалась експериментальна патологія у тварин відповідних груп та проводився відбір біоматеріалу у 1, 3 та 4-ї групах для гістологічного дослідження на 3-й та 14-й дні після розвитку патології.

У відповідності до мети роботи створювалась модель гострого неалергічного риніту шляхом викликання у щурів відповідних груп застудного захворювання. Для виклику застуди тварини вміщувались на 3 хв у плавальний басейн (скляний циліндр висотою 60 см, діаметром 50 см), на 2/3 заповнений водою, температура якої була 9°C, після чого їх на 5 хв ставили під протяг з метою примусового конвективного охолодження током повітря температурою 15°C, а потім повертали у клітку.

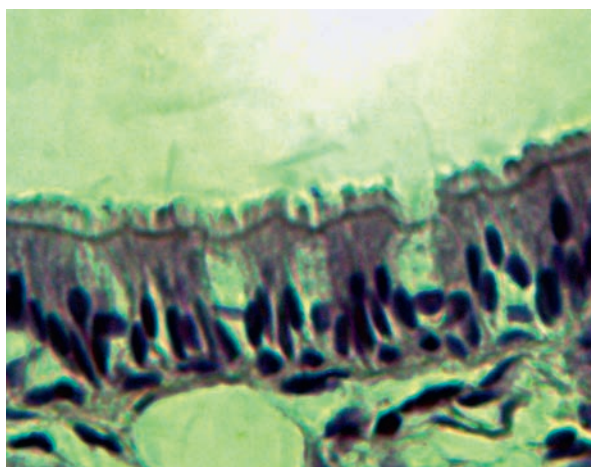
Для морфологічних досліджень брались ділянки нюхового епітелію і фіксувались у розчині формаліну з 10% концентрацією. Після того зразки заливались у парафін. В подаль-



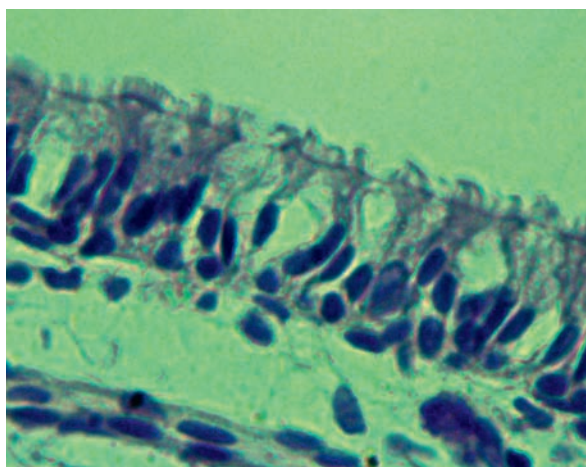
Контроль, 3-й день



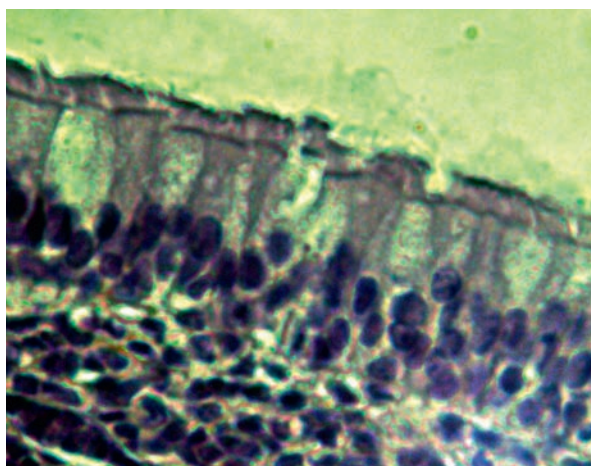
Контроль, 14-й день



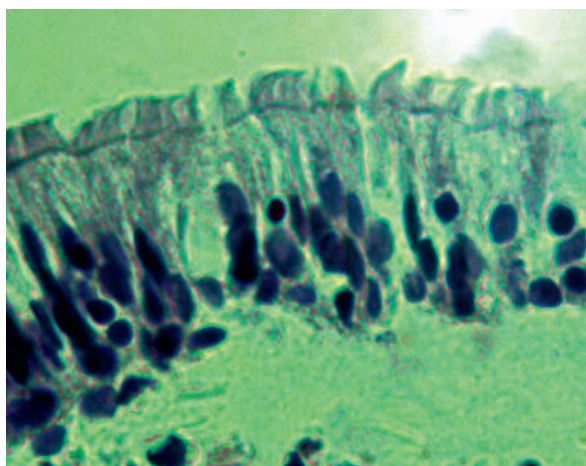
Застуда, 3-й день



Застуда, 14-й день



Застуда + препарат, 3-й день



Застуда + препарат, 14-й день

Мікрофотографії фрагментів нюхового епітелію у щурів різних експериментальних груп на 3-й та 14-й дні дослідження.

шому з використанням санного мікротому виготовлялись парафінові зрізи товщиною 5 мкм. Зрізи фарбувались залізним гематоксиліном та гематоксиліном Бемера-еозином. За допомогою морфометричної установки, яка скла-

далася з мікроскопу Primo Star (Carl Zeiss) та цифрової фотокамери Tucsen, робились цифрові мікрофотографії зрізів. На отриманих мікрофотографіях з використанням морфометричної комп'ютерної програми Image J вимірювалась

площа перерізу ядер війчастих клітин, площа перерізу келихоподібних слизових клітин і висота нюхового епітелію. Обробка отриманих даних здійснювалась шляхом порівняння кожного вимірюваного параметра у всіх дослідних групах з контрольною. Крім того, порівнювались експериментальні групи тварин із застудою, які отримували або не отримували фармакологічний засіб «Синупрет®».

Дані описової статистики вибірок, що їх одержано у хроматографічному та гістологічному дослідженнях, представлені у вигляді оцінка середнього \pm оцінка похибки середнього ($M \pm m$). Для визначення значущості різниць між вибірками використовували критерій Стьюдента (для двох незалежних груп).

Первинна обробка даних та їхньої статистичний аналіз виконувались за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення

Нюховий епітелій у тварин контрольних груп на 3-й та 14-й дні дослідження мав типову будову. Висота його клітин становила $40,11 \pm 1,99$ мкм та $40,08 \pm 1,87$ мкм, відповідно (таблиця, мікрофотографія).

Як видно з отриманих мікрофотографій, в складі нюхового епітелію контрольних тварин містяться війчасті епітеліоцити (площа перерізу їхніх ядер на 3-й та 14-й дні дослідження дорівнювала, відповідно, $24,60 \pm 1,32$ мкм² та $26,49 \pm 1,07$ мкм²), вставні епітеліоцити та келихоподібні слизові клітини (площа перерізу яких на 3-й та 14-й дні дослідження становила $126,52 \pm 13,00$ мкм² та $130,50 \pm 11,51$ мкм²) (таблиця, мікрофотографія).

За умов розвитку гострого неалергічного риніту на 3-й день після застудження тварин спостерігалось достовірне зменшення висоти нюхового епітелію до $27,59 \pm 1,13$ мкм, тобто на 31% порівняно з контролем, що свідчить про його часткову атрофію. При цьому також на 29% порівняно з контролем зменшувалась площа перерізу ядер війчастих клітин. Ядра цих клітин на отриманих мікрофотографіях виглядають темними, гіперхромними. Це вказує на зниження функціональної активності таких ядер. В той же час площа перерізу слизових келихоподібних клітин мала тенденцію до зростання, але достовірно не відрізнялася від цього параметру у контрольних тварин (таблиця, мікрофотографія).

У застуджених щурів, які протягом 3 днів від початку розвитку експериментальної патології отримували «Синупрет®», висота нюхового епітелію була не такою зменшеною, як в гру-

пі тварин, які не отримували даний препарат, і складала 89% від значень цього параметру у контролі. Це може свідчити про певний протекторний вплив фармзасобу на атрофію нюхового епітелію за умови розвитку експериментального неалергічного гострого риніту. Площа перерізу ядер війчастих клітин є достовірно нижчою на 24%, ніж у контрольних щурів, та не відрізняється від аналогічного показника у експериментальній групі тварин, які не одержували «Синупрет®». Площа перерізу слизових келихоподібних клітин, хоча й зростає на 30%, проте достовірно не відрізняється від цього параметру двох інших експериментальних груп (таблиця, мікрофотографія).

У застуджених тварин на 14-й день від початку виникнення експериментальної патології також було виявлено достовірне зменшення висоти нюхового епітелію до $28,82 \pm 0,95$ мкм, в той час як у контрольних щурів цей показник дорівнював $40,08 \pm 1,87$ мкм (таблиця, мікрофотографія), тобто був вищим на 28%. Це вказує на часткову атрофію нюхового епітелію за умови перебігу гострого неалергічного риніту. При цьому також зменшувалась на 18% площа перерізу ядер війчастих клітин. Ядра цих клітин на отриманих мікрофотографіях виглядають темними та гіперхромними, що дає підстави для твердження про зниження функціональної активності ядер війчастих клітин. При цьому площа перерізу слизових келихоподібних клітин зростає на 34%, що свідчить про їх гіпертрофію.

У застуджених тварин, які під час перебігу гострого неалергічного риніту (14 днів) отримували «Синупрет®», висота нюхового епітелію є лише на 13% меншою ($34,77 \pm 2,07$ мкм), ніж у контрольних тварин ($40,08 \pm 1,87$ мкм), проте була достовірно вищою, ніж у застуджених щурів, які не отримували зазначений препарат ($28,82 \pm 0,95$ мкм) (таблиця, мікрофотографія). Тобто, фармзасіб «Синупрет®» частково запобігає атрофії нюхового епітелію при перебігу неалергічного експериментального риніту, спричиненого застудою. Площа перерізу ядер війчастих клітин, хоча й є на 10% меншою, ніж у контрольній групі, але зниження цього параметру не є достовірним. Водночас слід відмітити тенденцію до зростання цього параметру порівняно з експериментальною групою тварин, які не отримували препарат (таблиця). Ядра клітин у щурів цієї групи є менш гіперхромними (мікрофотографія). Площа перерізу слизових клітин у них більша на 34%, ніж у контрольній групі, подібно до тварин, які не отримували даного фармакологічного засобу, тобто, має місце гіпертрофія слизових клітин.

Таким чином, за умови розвитку гострого неалергічного риніту як наслідку застуди використання фармзасобу «Синупрет®» виявляє певний протекторний вплив на атрофію нюхового епітелію та війчастих клітин. При цьому застосування даного препарату майже не змінює ступінь гіпертрофії келихоподібних клітин, які виробляють слиз.

1. Гарюк Г.И., Гарюк О.Г. Эффективность растительного многокомпонентного препарата «Синупрет®» в комплексной монотерапии больных острым и хроническим риносинуситом // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – №4. – С. 63-66.
2. Закон України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С. 230.
3. Мирошников О.Ф., Заболотный Д.И., Потапов Э.В. Иммуотропное действие тиотриазолина на клетки глоточной миндалины in vitro // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – № 1. – С. 29-32.
4. Пухлик С.М., Варешкина М.А., Лапина Ю.С. Методы лучевой диагностики синуситов // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. – № 3. – С. 229.

Висновки

Використання препарату «Синупрет®» при гострому риніті є ефективним, що підтверджено в ході експерименту. Доведено, що застосування препарату «Синупрет®» від самого початку захворювання перешкоджає розвитку деструкції війчастих клітин та атрофії нюхового епітелію.

5. European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. – (18.03.1986). – Strasburg, 1986. – 52 p.
6. Settipane RA, Charnock DR Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic // Clin Allergy Immunol. 2007;19:23-34.
7. Settipane, Russell A. Epidemiology of Vasomotor Rhinitis. World Allergy Organization Journal: June 2009 – Volume 2 – Issue 6 – pp.115-118.
8. Shaye Kivity, Kobi Sade, Fuad Abu-Arisha, Yehuda Lerman, Shmuel Kivity Epidemiology of bronchial asthma and chronic rhinitis in schoolchildren of different ethnic origins from two neighboring towns in Israel // Pediatric Pulmonology September. 2001 Volume 32, Issue 3. – P.217-221.

Надійшла до редакції 30.11.11.

© С.Э. Яремчук, М.Ю. Макаrchук, С.П. Весельский, I.M. Варенюк, А.С. Пустовалов, 2011

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «СИНУПРЕТ®» НА МЕРЦАТЕЛЬНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ ПРИ РИНИТЕ

*Яремчук С.Е., Макаrchук М.Ю., Весельский С.П.,
Варенюк И.М., Пустовалов А.С. (Киев)*
Резюме

Представлены результаты экспериментального исследования, целью которого была оценка протекторного действия препарата «Синупрет®» на мерцательный эпителий и эффективности его применения при остром рините. Установлено, что своевременное начало приема препарата предотвращает развитие дегенеративных изменений мерцательного эпителия слизистой оболочки носовой полости.

STUDY OF PROTECTIVE EFFECT OF «SINUPRET®» ON THE CILIATED EPITHELIUM DURING RHINITIS

*Yaremchuk S.E., Makarchuk M.Y., Veselsky S.P.,
Varenyuk I.M., Pustovalov A.S.*
S u m m a r y

The results of experimental studies to MDM was to evaluate the protective effect of «Sinupret®» on the ciliated epithelium and the efficiency of its use during acute rhinitis. It was established that prompt initiation of the drug prevents the development of degenerative changes in the ciliated epithelium of the mucous membrane of the nasal cavity.