

УДК 616.24-005.98:616-08-059

DOI: 10.37482/2687-1491-Z039

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МАТОЧНОГО МОЛОЧКА И ПРОПОЛИСА ПРИ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ У КРЫС

С.В. Копылова* ORCID: [0000-0002-5527-9075](https://orcid.org/0000-0002-5527-9075)

А.А. Анашкина** ORCID: [0000-0002-6013-8744](https://orcid.org/0000-0002-6013-8744)

Е.И. Ерлыкина** ORCID: [0000-0002-9333-248X](https://orcid.org/0000-0002-9333-248X)

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
(г. Нижний Новгород)

**Приволжский исследовательский медицинский университет
(г. Нижний Новгород)

Данное исследование нацелено на изучение физиологических эффектов ингаляционной терапии препаратом «Апингалин» (на основе маточного молочка пчел и прополиса) при экспериментальном отеке легких у крыс. Исследование проводилось на 120 белых крысах линии Wistar. Животные были разделены на 3 группы: интактная; контрольная (крысам моделировали отек легких путем внутрибрюшинного введения 0,5 мг/кг адреналина гидрохлорида); опытная (животным моделировали отек легких, а затем в течение 10 дней по 10 мин делали ингаляции препаратом «Апингалин»). В сыворотке крови крыс контрольной группы было выявлено уменьшение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, соотношения альбуминовой и глобулиновой фракций, увеличение концентраций креатинина, ионов Na^+ и K^+ по сравнению с интактными животными. В моче контрольных животных не зафиксировано статистически значимого изменения концентрации ионов Na^+ , концентрация ионов K^+ была ниже, чем у животных интактной группы. Зарегистрированы повышенное содержание молекул средней массы на эритроцитах и в плазме, а также сниженная концентрация данных молекул в моче у крыс контрольной группы по сравнению с данными интактных животных. После курса ингаляций препаратом «Апингалин» у крыс опытной группы нормализовалась активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови; концентрации креатинина в крови, ионов Na^+ и K^+ в крови и моче опытной группы животных восстановились до значений у интактных крыс. Также у животных опытной группы наблюдались уменьшение содержания молекул средней массы на эритроцитах и в плазме крови и значительное повышение концентрации молекул средней массы в моче по сравнению с контролем. Таким образом, исследование подтвердило, что курс ингаляций препаратом «Апингалин» при экспериментальном отеке легких у крыс снижает общий уровень эндогенной интоксикации. Это открывает широкие перспективы его использования в пульмонологии.

Ответственный за переписку: Копылова Светлана Вячеславовна, адрес: 603950, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 23; e-mail: gorelaya@mail.ru

Для цитирования: Копылова С.В., Анашкина А.А., Ерлыкина Е.И. Физиологические эффекты применения комплексного препарата на основе маточного молочка и прополиса при отеке легких у крыс // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 9, № 1. С. 16–24. DOI: 10.37482/2687-1491-Z039

Ключевые слова: прополис, маточное молочко пчел, «Апингалин», эндогенная интоксикация, отек легких, ингаляционная терапия.

Болезни органов дыхания в 2017 году стояли на первом месте в структуре первичной заболеваемости среди всего населения России – 66 %, при этом рост частоты патологий дыхательной системы по сравнению с 2014 годом – 24,8 %. По данным Министерства здравоохранения РФ, общая заболеваемость органов дыхания в 2017 году составила 351,6 на 1000 человек [1].

Эндогенная интоксикация (ЭИ), являясь следствием основного заболевания, существенно отягощает течение патологий легких и может приводить к хронизации [2] и осложнениям вплоть до летального исхода. Из данных литературы известно, что эндотоксикоз развивается при бронхите, пневмонии [3], бронхиальной астме, туберкулезе [4], раке легких [5] и других воспалительных и деструктивных заболеваниях бронхо-легочного аппарата [6]. На практике понятие эндотоксикоз применяется чаще всего реаниматологами, для которых это основополагающий фактор развития полиорганной и полисистемной недостаточности, определяющий в подавляющем числе случаев исход заболевания [7]. Для сокращения сроков выздоровления и улучшения качества жизни пациентов с заболеваниями легких необходимо снижать уровень ЭИ. Перспективными в этом направлении являются продукты пчеловодства, такие как маточное молочко и прополис. Они обладают антиоксидантной активностью [8], биостимулирующими свойствами [9, 10], положительно влияют на работу печени [11, 12], доказаны их эффективность и безопасность [13].

Для снижения уровня ЭИ при заболеваниях легких, не требующих реанимационных мер, на кафедре физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (ННГУ) был разработан препарат (патент

РФ 2174002 от 15.09.2000) – водно-спиртовая суспензия маточного молочка и прополиса с рабочим названием «Апингалин». Преимуществом данного препарата является возможность ингаляционного использования, при этом его частицы могут проникать в альвеолы, т. к. имеют размер от 2 до 5 мкм [14], поэтому «Апингалин» начинает воздействовать на первичный источник эндотоксикоза, а проникая в кровь, может способствовать улучшению общего состояния организма.

Цель настоящего исследования – изучение физиологических эффектов применения комплексного препарата на основе маточного молочка пчел и прополиса «Апингалин» при экспериментальном отеке легких у крыс.

Материалы и методы. Исследованы кровь и моча 120 крыс линии Wistar – самцов массой 150–200 г. Животных содержали в виварии, оборудованной согласно требованиям «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Исследования осуществляли в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 775), Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, от 18.03.1986 и федеральным законом от 27.12.2018 № 498-ФЗ «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» (ред. от 27.12.2019), согласно рекомендациям комиссии по биоэтике ННГУ им. Н.И. Лобачевского. Животные находились в одинаковых пластиковых клетках с поилками, получали полноценный экструдированный комбикорм и достаточное количество воды.

В качестве тяжелой легочной патологии была выбрана модель альвеолярного отека лег-

ких (ОЛ), вызванного адреналином [15]. Для этого части животных внутрибрюшинно вводили адреналин в дозе 0,5 мг/кг, возникновение патологии подтверждалось гистологически. Крысы были разделены на группы: интактная ($n = 40$); контрольная ($n = 40$) – крысам воспроизводили адреналовый ОЛ; опытная ($n = 40$) – животным моделировали ОЛ, а затем в течение 10 дней по 10 мин проводили ингаляции препаратом «Апингалин». Для приготовления «Апингалина» использовали прополис (ГОСТ 28886–90, ВФС 42-1084–81) и маточное молочко (ГОСТ 28888–90, ВФС 42-1291–83). Ингаляции осуществляли ультразвуковым ингалятором ИУП–01М (НПП «Салют», г. Нижний Новгород). Концентрация применяемой водно-спиртовой суспензии маточного молочка и прополиса составляла 0,38 мг/мл, объем суспензии на одну ингаляцию – 10 мл.

Забор крови проводили из подъязычной вены у наркотизированных крыс. С целью забора ночной порции мочи крыс помещали на ночь в камеру для сбора мочи.

Для выявления нарушений функциональной активности печени исследовали: активность аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) – на автоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology Inc., США); соотношение альбуминов и глобулинов в сыворотке крови – на установке для вертикального электрофореза в агарозном геле (Helicon, Москва). Состояние экскреторной функции почек оценивали путем определения концентрации креатинина в крови, содержания ионов Na^+ и K^+ в крови и моче на аппарате Stat Fax 3300 с использованием стандартных наборов для биохимического анализа.

Стадии ЭИ выявляли по концентрации молекул средней массы (МСМ) в плазме, моче и на эритроцитах [16], рассчитывали коэффициент эндогенной интоксикации [17, 18]: $\text{КЭИ} = (\text{МСМ}_{\text{пл}} + \text{МСМ}_{\text{эр}}) / \text{МСМ}_{\text{м}}$, где $\text{МСМ}_{\text{пл}}$ – суммарное количество МСМ в плазме; $\text{МСМ}_{\text{эр}}$ – суммарное количество МСМ на эритроцитах; $\text{МСМ}_{\text{м}}$ – суммарное количество МСМ в ночной порции мочи.

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли в программе BioStat 2008 (версия 5.5.0.0) при помощи t -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Полученные данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$). Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Исследование сыворотки крови контрольной группы крыс выявило уменьшение активности АСТ и АЛТ более чем в 6 раз по сравнению с данными интактных животных, что происходит при значительном повреждении гепатоцитов и снижении функциональной, в т. ч. детоксикационной, активности печени. Ранее нами было показано повреждение гепатоцитов по типу баллонной дистрофии при адреналиновой интоксикации у крыс [18]. Кроме того, соотношение альбуминовой и глобулиновой фракций в сыворотке крови контрольной группы крыс снизилось на 19,13 % по сравнению с показателями интактных животных (см. таблицу), что является доказательством значительного уменьшения функциональной активности печени у крыс с экспериментальным ОЛ.

При моделировании альвеолярного ОЛ у крыс в крови увеличились концентрации креатинина, ионов Na^+ и K^+ . При этом в моче не зафиксировано статистически значимого изменения концентрации Na^+ , тогда как концентрация K^+ оказалась снижена, что указывает на нарушение функции почек.

У крыс контрольной группы зарегистрировано повышенное содержание МСМ на эритроцитах (на 68,4 %) и в плазме (на 16,3 %). Параллельно с этим, в моче контрольных животных концентрация МСМ снизилась по сравнению с интактной группой почти в 3 раза. Такое распределение МСМ в организме соответствует III стадии ЭИ – фазе полного насыщения.

При высоком уровне интоксикации и декомпенсации регуляторных и защитных систем КЭИ увеличивается, в исследуемом случае КЭИ у крыс с ОЛ возрос почти в 3,5 раза

**ВЛИЯНИЕ КУРСА ИНГАЛЯЦИЙ ПРЕПАРАТОМ «АПИНГАЛИН»
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК
И УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ОТЕКОМ ЛЕГКИХ ($M \pm m$)**

**EFFECT OF THE INHALATION COURSE USING APINGALIN PREPARATION
ON THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION
AND ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER AND KIDNEYS
IN RATS WITH EXPERIMENTAL PULMONARY OEDEMA ($M \pm m$)**

Показатель	Группа		
	Интактная ($n = 40$)	Контрольная ($n = 40$)	Опытная ($n = 40$)
МСМпл, усл. ед.	10,68±0,20	12,42±0,85*	3,40±0,25**
МСМэр, усл. ед.	13,06±1,27	22,00±1,36*	15,50±0,26"
МСМм, усл. ед.	21,18±1,28	8,84±0,31*	25,88±1,96**
КЭИ, усл. ед.	1,12±0,04	3,89±0,19*	0,73±0,03**
Альбумины/глобулины, усл. ед.	1,15±0,05	0,93±0,04*	1,12±0,06"
АЛТ, ед./л при 30 °С	50,50±0,55	8,22±0,10*	65,20±3,56**
АСТ, ед./л при 30 °С	125,50±10,08	20,47±0,89*	149,83±18,46**
Креатинин, $\cdot 10^{-6}$, моль/л	11,15±1,41	36,33±9,61*	19,25±2,16**
Na ⁺ в крови, $\cdot 10^{-3}$, моль/л	139,00±6,26	168,11±1,23*	137,20±1,56"
Na ⁺ в моче, $\cdot 10^{-3}$, моль/24 ч	6,00±0,11	6,67±0,67	6,33±0,33
K ⁺ в крови, $\cdot 10^{-3}$, моль/л	3,88±0,32	1,06±0,09*	3,24±0,05"
K ⁺ в моче, $\cdot 10^{-3}$, моль/24 ч	41,67±0,33	12,33±0,33*	35,33±1,67**

Примечание. Установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – по отношению к интактной группе; " – по отношению к контрольной группе.

(см. таблицу), что свидетельствует о нарушении детоксикации и выведения МСМ из организма. Вместе с тем повышение концентрации МСМ, печеночная недостаточность и правожелудочковая сердечная недостаточность, вызванные токсической дозой адреналина, вероятно, становятся причиной затруднения экскреторной функции почек.

Таким образом, при моделировании альвеолярного ОЛ замыкается «порочный круг», универсальный для ЭИ любой этиологии: повышение содержания эндогенных токсинов приводит к нарушению их выведения и детоксикации; это задерживает токсины в организме, усиливая ЭИ.

После ингаляций препаратом «Апингалин» у крыс опытной группы нормализовалась ак-

тивность АСТ и АЛТ в крови, соотношение альбуминов и глобулинов статистически значимо ($p > 0,05$) не отличалось от такового у интактных животных, что указывает на сохранение функциональной активности гепатоцитов. Концентрации креатинина, ионов Na⁺ и K⁺ в крови и моче опытной группы животных восстановились до уровня у интактных крыс.

Вместе с тем у животных опытной группы происходило снижение общей токсичности крови: показано уменьшение концентрации МСМ на эритроцитах на 49,8 %, в плазме – в 3 раза по сравнению с контролем. Параллельно наблюдалось значительное повышение уровня МСМ в моче (в 3 раза по сравнению с контролем), что соответствует I стадии развития ЭИ – латентной. КЭИ снизился до 0,73 усл. ед., что

свидетельствует о повышенном выведении МСМ и снижении уровня ЭИ организма крыс после курса ингаляций «Апингалином».

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что препарат на основе прополиса и маточного молочка пчел «Апингалин» воздействует на различные звенья формирования ЭИ. После введения животным опытной группы адреналина у них, как и у контрольной группы, развился ОЛ, однако курс ингаляций «Апингалином» значительно снизил его проявления.

Ранее нами было показано, что курсовое применение препарата «Апингалин» у крыс приводило к появлению в просвете альвеол макрофагов [19]. Это способствовало очищению большинства альвеол от жидкости, восстановлению газообмена в них, а следовательно, и энергетического баланса всего организма.

Антиоксиданты, входящие в состав ингаляционного средства «Апингалин», способствовали ингибированию свободнорадикальных реакций [20–23], что снижало активность перекисного окисления липидов. Таким образом, ингаляции «Апингалина» уменьшают выброс первичных токсинов из альтерированных легких в кровь.

Показано, что маточное молочко пчел при выбранной нами экспериментальной модели, проявляя защитный эффект в отношении ткани печени, опосредованно повышает концентрацию белков-переносчиков токсинов в плазме, в частности альбумина. Можно предположить, что поступившие в кровь токсины взаимодействовали с переносчиками и доставлялись к системам детоксикации и выведения (почкам и печени). При этом системы транспорта не были перегружены, могли нормально выполнять свои функции, что снижало общую токсичность плазмы и, соответственно, уменьшало вероятность образования вторичных эндотоксинов.

Входящие в состав «Апингалина» вещества могут временно заменить недостающие в организме аминокислоты (глицин, аланин, аргинин, валин, гистидин, γ -аминомасляная кислота и т. д.), альбумины и глобулины, углево-

ды, липиды и нуклеиновые кислоты, сложные эфиры холина, аскорбиновую кислоту и другие органические соединения [24]. Таким образом, применение данного средства уменьшает интенсивность катаболических процессов в организме.

Ингаляции изучаемым препаратом, по-видимому, ослабляют напряжение регуляторных и защитных систем благодаря синергическому эффекту многочисленных компонентов. Особую роль здесь, вероятно, играют γ -аминомасляная кислота (ГАМК) маточного молочка и фенетиловый эфир кофейной кислоты (CAPE) – активный компонент прополиса. С одной стороны, ГАМК, обуславливая повышение частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора, усиливает тормозное влияние и угнетение межнейронной передачи в соответствующих отделах ЦНС. С другой стороны, в исследованиях M.S. Lee показано, что фенетиловый эфир кофейной кислоты может индуцировать экспрессию белка *c-fos* [25]. Мы предполагаем, что по принципу отрицательной обратной связи через ингибирование транскрипции гена *c-fos* приходит в норму активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижается уровень кортикостерона и, следовательно, не образуются вторичные эндотоксины.

Таким образом, наблюдаемый терапевтический эффект препарата «Апингалин» достигается путем одновременного сбалансированного воздействия на различные этапы образования эндогенных токсинов.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что при моделировании адреналового ОЛ у крыс наблюдается снижение функциональной (детоксикационной) активности печени, что выражается в уменьшении активности АСТ и АЛТ, соотношения альбуминовой и глобулиновой фракций сыворотки крови. На нарушение функции почек указывают увеличение концентраций креатинина, ионов Na^+ и K^+ в крови, повышенное содержание МСМ на эритроцитах и в плазме на фоне низкой концентрации K^+ и МСМ в моче по срав-

нению с показателями в группе интактных животных. Курс ингаляций препаратом на основе прополиса и маточного молочка пчел «Апингалин» приводит к нормализации активности АСТ и АЛТ в крови; соотношение альбуминов и глобулинов, концентрации креатинина, ионов Na^+ и K^+ , концентрации МСМ в крови и моче

опытной группы после курса ингаляций не отличаются от таковых у интактных животных, что свидетельствует о купировании процесса ЭИ и разрыве «порочных кругов ЭИ», а также улучшении общего состояния организма.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В., Титова И.А., Харьков Т.Л., Чумарина В.Ж., Шубочкина Е.М. Здравоохранение в России. 2017: стат. сб. / Росстат. М., 2017. 170 с.
2. Бадыхов И.И., Попова Н.И., Годовалов А.П., Шестакова А.В., Энс М.А. Выраженность эндогенной интоксикации при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы // Всероссийская научно-практическая конференция «Боткинские чтения», 11–12 мая 2017 г.: сб. тез. СПб.: Человек и его здоровье, 2017. С. 19–20.
3. Котельников В.Н., Карпенко А.А., Ким А.П., Гельцер Б.И. Ультраструктурные АСМ-маркеры эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии // Современ. технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 2. С. 53–60. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.06
4. Джугостран В., Антина В. Мониторинг эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких // Смолен. мед. альм. 2016. № 4. С. 30–32.
5. Bel'skaya L.V., Kosenok V.K., Massard G. Endogenous Intoxication and Saliva Lipid Peroxidation in Patients with Lung Cancer // Diagnostics. 2016. Vol. 6, № 4. Art. № 39. DOI: [10.3390/diagnostics6040039](https://doi.org/10.3390/diagnostics6040039)
6. Thangavel J., Samanta S., Rajasingh S., Barani B., Xuan Y.T., Dawn B., Rajasingh J. Epigenetic Modifiers Reduce Inflammation and Modulate Macrophage Phenotype During Endotoxemia-Induced Acute Lung Injury // J. Cell Sci. 2015. Vol. 128, № 16. P. 3094–3105. DOI: [10.1242/jcs.170258](https://doi.org/10.1242/jcs.170258)
7. Бородин Е.А., Егоршина Е.В., Самсонов В.П. Биохимия эндотоксикоза. Механизмы развития и оценка степени тяжести при воспалительных заболеваниях легких. Благовещенск: АГМА, 2003. 129 с.
8. Zeitoun R., Najjar F., Wehbi B., Khalil A., Fayyad-Kazan M., Dagher-Hamalian C., Faour W.H., El-Makhour Y. Chemical Composition, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity Evaluation of the Lebanese Propolis Extract // Curr. Pharm. Biotechnol. 2019. Vol. 20, № 1. P. 84–96. DOI: [10.2174/1389201020666190206201241](https://doi.org/10.2174/1389201020666190206201241)
9. Pasupuleti V.R., Sammugam L., Ramesh N., Gan S.H. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits // Oxid. Med. Cell. Longev. 2017. Vol. 2017. Art. № 1259510. DOI: [10.1155/2017/1259510](https://doi.org/10.1155/2017/1259510)
10. Дубцова Е.А. Состав, биологические свойства меда, пыльцы и маточного молочка и возможность их применения в лечебном питании // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2009. № 3. С. 36–41.
11. Badr G., Sayed E.A., Waly H., Hassan K.A., Mahmoud M.H., Selamoglu Z. The Therapeutic Mechanisms of Propolis Against CCl_4 -Mediated Liver Injury by Mediating Apoptosis of Activated Hepatic Stellate Cells and Improving the Hepatic Architecture Through PI3K/AKT/mTOR, TGF- β /Smad2, Bcl2/BAX/P53 and iNOS Signaling Pathways // Cell. Physiol. Biochem. 2019. Vol. 53, № 2. P. 301–322. DOI: [10.33594/000000140](https://doi.org/10.33594/000000140)
12. Izuta H., Chikaraishi Y., Shimazawa M., Mishima S., Hara H. 10-Hydroxy-2-Decenoic Acid, a Major Fatty Acid from Royal Jelly, Inhibits VEGF-Induced Angiogenesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cell // Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2009. Vol. 6, № 4. P. 489–494. DOI: [10.1093/ecam/nem152](https://doi.org/10.1093/ecam/nem152)
13. Mathivanan V., Shah G.N., Manzoor M., Selvisabhanayakam M.G.M. A Review on Propolis – as a Novel Folk Medicine // Indian J. Sci. 2013. Vol. 2, № 3. P. 23–30.
14. Ошевенский Л.В., Горелая С.В., Сокольский С.С. К технологии препарата апингалин // Вестн. Нижегород. ун-та им. Н.И. Лобачевского. Сер.: Биология. 1999. № 1. С. 88–91.
15. Попов В.Г., Тополянский В.Д. Отек легких. М.: Медицина, 1975. 166 с.
16. Уракова Т.Ю., Лысенкова Н.С. Эндогенная интоксикация и адаптационные возможности у пациентов с ожирением // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. 2009. № 5. С. 39–45.

17. Химкина Л.Н., Пантелева Г.А., Копытова Т.В. Коррекция эндоинтоксикационного синдрома при хронических дерматозах // Эксперим. и клин. дерматокосметология. 2005. № 6. С. 61–64.
18. Копылова С.В., Власова К.М., Анашкина А.А. Воздействие токсической дозы адреналина на морфофункциональное состояние печени // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2017. Т. 61, № 2. С. 67–71. DOI: [10.25557/0031-2991.2017.02.67-71](https://doi.org/10.25557/0031-2991.2017.02.67-71)
19. Крылов В.Н., Копылова С.В., Старателева Ю.А., Смирнов В.П. Действие комплексного препарата на основе маточного молочка пчел и прополиса при отеке легких у крыс // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып. 55. С. 91–94.
20. Castaldo S., Capasso F. Propolis, an Old Remedy Used in Modern Medicine // Fitoterapia. 2002. Vol. 73, suppl. 1. P. 3–5. DOI: [10.1016/s0367-326x\(02\)00185-5](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(02)00185-5)
21. Cavuşoğlu K., Yapar K., Oruç E., Yalçın E. The Protective Effect of Royal Jelly on Chronic Lambda-Cyhalothrin Toxicity: Serum Biochemical Parameters, Lipid Peroxidation, and Genotoxic and Histopathological Alterations in Swiss Albino Mice // J. Med. Food. 2011. Vol. 14, № 10. P. 1229–1237. DOI: [10.1089/jmf.2010.0219](https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0219)
22. Cemek M., Aytelek F., Büyükkuroğlu M.E., Karaca T., Büyükbelen A., Yılmaz F. Protective Potential of Royal Jelly Against Carbon Tetrachloride Induced-Toxicity and Changes in the Serum Sialic Acid Levels // Food Chem. Toxicol. 2010. Vol. 48, № 10. P. 2827–2832.
23. Киселева В.А., Рябков А.Н., Бабешина Л.Г. 4.3. Изучение влияния маточного молочка и апикомпозиций с его включением на течение токсического тетрахлорметанового гепатита // Киселева В.А., Рябков А.Н., Бабешина Л.Г. Фармакология природных антиоксидантов растительного и животного происхождения. Орехово-Зуево: Гос. гуманитар.-технол. ун-т, 2014. С. 135–145.
24. Крылов В.Н., Агафонов А.В., Кривцов Н.И., Лебедев В.И., Бурмистрова Л.А., Ошевенский Л.В., Сокольский С.С. Теория и средства апитерапии / Рос. акад. с.-х. наук, Нижегород. гос. ун-т им. Н.И. Лобачевского [и др.]. М.: Комильфо, 2007. 296 с.
25. Lee M.S., Kim Y.H., Park W.S., Ahn W.G., Park O.K., Kwon S.H., Morita K., Shim I., Her S. Novel Antidepressant-Like Activity of Propolis Extract Mediated by Enhanced Glucocorticoid Receptor Function in the Hippocampus // Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2013. Vol. 2013. Art. № 217853. DOI: [10.1155/2013/217853](https://doi.org/10.1155/2013/217853)

References

1. Oksenoit G.K., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogryzko E.V., Titova I.A., Khar'kova T.L., Chumarina V.Zh., Shubochkina E.M. *Zdravookhranenie v Rossii. 2017* [Healthcare in Russia. 2017]. Moscow, 2017. 170 p.
2. Badykov I.I., Popova N.I., Godovalov A.P., Shestakova A.V., Ens M.A. Vyrzhenost' endogennoy intoksikatsii pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh bronkholegochnoy sistemy [The Severity of Endogenous Intoxication in Inflammatory Bronchopulmonary Diseases]. *Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Botkinskie chteniya"* [All-Russian Research-to-Practice Conference "Botkin Readings"]. St. Petersburg, 2017, pp. 19–20.
3. Kotel'nikov V.N., Karpenko A.A., Kim A.P., Gel'tser B.I. Ul'trastrukturnye ASM-markery endogennoy intoksikatsii pri vnebol'nichnoy pnevmonii [Ultrastructural AFM Markers of Endogenous Intoxication in Community-Acquired Pneumonia]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 53–60. DOI: [10.17691/stm2017.9.2.06](https://doi.org/10.17691/stm2017.9.2.06)
4. Dzhugostran V., Antipa V. Monitoring endogennoy intoksikatsii u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Monitoring Endogenous Intoxication in Patients with Pulmonary Tuberculosis]. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*, 2016, no. 4, pp. 30–32.
5. Bel'skaya L.V., Kosenok V.K., Massard G. Endogenous Intoxication and Saliva Lipid Peroxidation in Patients with Lung Cancer. *Diagnostics*, 2016, vol. 6, no. 4. Art. no. 39. DOI: [10.3390/diagnostics6040039](https://doi.org/10.3390/diagnostics6040039)
6. Thangavel J., Samanta S., Rajasingh S., Barani B., Xuan Y.T., Dawn B., Rajasingh J. Epigenetic Modifiers Reduce Inflammation and Modulate Macrophage Phenotype During Endotoxemia-Induced Acute Lung Injury. *J. Cell Sci.*, 2015, vol. 128, no. 16, pp. 3094–3105. DOI: [10.1242/jcs.170258](https://doi.org/10.1242/jcs.170258)
7. Borodin E.A., Egorshina E.V., Samsonov V.P. *Biokhimiya endotoksikoza. Mekhanizmy razvitiya i otsenka stepeni tyazhesti pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh legkikh* [Biochemistry of Endotoxiosis. Mechanisms of Development and Assessment of the Severity of Inflammatory Lung Diseases]. Blagoveshchensk, 2003. 129 p.

8. Zeitoun R., Najjar F., Wehbi B., Khalil A., Fayyad-Kazan M., Dagher-Hamalian C., Faour W.H., El-Makhour Y. Chemical Composition, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity Evaluation of the Lebanese Propolis Extract. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 84–96. DOI: [10.2174/1389201020666190206201241](https://doi.org/10.2174/1389201020666190206201241)
9. Pasupuleti V.R., Sammugam L., Ramesh N., Gan S.H. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2017, vol. 2017, Art. no. 1259510. DOI: [10.1155/2017/1259510](https://doi.org/10.1155/2017/1259510)
10. Dubtsova E.A. Sostav, biologicheskie svoystva meda, pyl'tsy i matochnogo molochka i vozmozhnost' ikh primeneniya v lechebnoy pitanii [Composition and Biological Properties of Honey, Pollen and Royal Jelly and Their Potential Use in Medical Nutrition]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2009, no. 3, pp. 36–41.
11. Badr G., Sayed E.A., Waly H., Hassan K.A., Mahmoud M.H., Selamoglu Z. The Therapeutic Mechanisms of Propolis Against CC14-Mediated Liver Injury by Mediating Apoptosis of Activated Hepatic Stellate Cells and Improving the Hepatic Architecture Through PI3K/AKT/mTOR, TGF- β /Smad2, Bcl2/BAX/P53 and iNOS Signaling Pathways. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2019, vol. 53, no. 2, pp. 301–322. DOI: [10.33594/000000140](https://doi.org/10.33594/000000140)
12. Izuta H., Chikaraishi Y., Shimazawa M., Mishima S., Hara H. 10-Hydroxy-2-Decenoic Acid, a Major Fatty Acid from Royal Jelly, Inhibits VEGF-Induced Angiogenesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2009, vol. 6, no. 4, pp. 489–494. DOI: [10.1093/ecam/nem152](https://doi.org/10.1093/ecam/nem152)
13. Mathivanan V., Shah G.N., Manzoor M., Selvisabhanayakam M.G.M. A Review on Propolis – as a Novel Folk Medicine. *Indian J. Sci.*, 2013, vol. 2, no. 3, pp. 23–30.
14. Oshevskiy L.V., Gorelaya S.V., Sokol'skiy S.S. K tekhnologii preparata apingalin [On the Technology of Apingalin Preparation]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. Ser.: Biologiya*, 1999, no. 1, pp. 88–91.
15. Popov V.G., Topolyanskiy V.D. *Otek legkikh* [Pulmonary Oedema]. Moscow, 1975. 166 p.
16. Urakova T.Yu., Lysenkova N.S. Endogennaya intoksikatsiya i adaptatsionnye vozmozhnosti u patsientov s ozhireniem [Endogenic Intoxication and Adaptable Possibilities at Patients with Obesity]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2009, no. 5, pp. 39–45.
17. Khimkina L.N., Panteleeva G.A., Kopytova T.V. Korrektsiya endointoksikatsionnogo sindroma pri khronicheskikh dermatozakh [Correction of Endointoxication Syndrome in Chronic Dermatoses]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*, 2005, no. 6, pp. 61–64.
18. Kopylova S.V., Vlasova K.M., Anashkina A.A. Vozdeystvie toksicheskoy dozy adrenalina na morfofunktsional'noe sostoyanie pecheni [Exposure to Toxic Dose of Adrenaline on the Functional State of the Liver]. *Patologicheskaya fiziologiya i ekspertim'naya terapiya*, 2017, vol. 61, no. 2, pp. 67–71. DOI: [10.25557/0031-2991.2017.02.67-71](https://doi.org/10.25557/0031-2991.2017.02.67-71)
19. Krylov V.N., Kopylova S.V., Starateleva Yu.A., Smirnov V.P. Deystvie kompleksnogo preparata na osnove matochnogo molochka pchel i propolisa pri oteke legkikh u kryss [Effect of the Complex Medication Made of Bee Royal Jelly and Propolis at Pulmonary Edema of Rats]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 2015, no. 55, pp. 91–94.
20. Castaldo S., Capasso F. Propolis, an Old Remedy Used in Modern Medicine. *Fitoterapia*, 2002, vol. 73, suppl. 1, pp. 3–5. DOI: [10.1016/s0367-326x\(02\)00185-5](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(02)00185-5)
21. Cavuşoğlu K., Yapar K., Oruç E., Yalçın E. The Protective Effect of Royal Jelly on Chronic Lambda-Cyhalothrin Toxicity: Serum Biochemical Parameters, Lipid Peroxidation, and Genotoxic and Histopathological Alterations in Swiss Albino Mice. *J. Med. Food*, 2011, vol. 14, no. 10, pp. 1229–1237. DOI: [10.1089/jmf.2010.0219](https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0219)
22. Cemek M., Aymelek F., Büyükkuroğlu M.E., Karaca T., Büyükben A., Yılmaz F. Protective Potential of Royal Jelly Against Carbon Tetrachloride Induced-Toxicity and Changes in the Serum Sialic Acid Levels. *Food Chem. Toxicol.*, 2010, vol. 48, no. 10, pp. 2827–2832.
23. Kiseleva V.A., Ryabkov A.N., Babeshina L.G. 4.3. Izuchenie vliyaniya matochnogo molochka i apikompozitsiy s ego vklucheniem na techenie toksicheskogo tetrakhlorometanovogo gepatita [Study of the Influence of Royal Jelly and Honey Compositions Containing It on the Course of Hepatitis Caused by Tetrachloromethane]. Kiseleva V.A., Ryabkov A.N., Babeshina L.G. *Farmakologiya prirodnykh antioksidantov rastitel'nogo i zhivotnogo proiskhozhdeniya* [Pharmacology of Natural Animal and Plant Antioxidants]. Orekhovo-Zuevo, 2014, pp. 135–145.
24. Krylov V.N., Agafonov A.V., Krivtsov N.I., Lebedev V.I., Burmistrova L.A., Oshevskiy L.V., Sokol'skiy S.S. *Teoriya i sredstva apiterapii* [Theory and Means of Apitherapy]. Moscow, 2007. 296 p.

25. Lee M.S., Kim Y.H., Park W.S., Ahn W.G., Park O.K., Kwon S.H., Morita K., Shim I., Her S. Novel Antidepressant-Like Activity of Propolis Extract Mediated by Enhanced Glucocorticoid Receptor Function in the Hippocampus. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013, vol. 2013. Art. no. 217853. DOI: [10.1155/2013/217853](https://doi.org/10.1155/2013/217853)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z039

*Svetlana V. Kopylova** ORCID: [0000-0002-5527-9075](https://orcid.org/0000-0002-5527-9075)

*Anastasiya A. Anashkina*** ORCID: [0000-0002-6013-8744](https://orcid.org/0000-0002-6013-8744)

*Elena I. Erlykina*** ORCID: [0000-0002-9333-248X](https://orcid.org/0000-0002-9333-248X)

*National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

**Privolzhsky Research Medical University
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF USING A COMPLEX PREPARATION BASED ON ROYAL JELLY AND PROPOLIS IN PULMONARY OEDEMA IN RATS

This paper aimed to study the physiological effects of inhalation therapy using Apingalin (based on royal jelly and propolis) in experimental pulmonary oedema in rats. The research involved 120 Wistar albino rats that were divided into 3 groups: intact; control (with pulmonary oedema induced by 0.5 mg/kg adrenaline); experimental (with induced pulmonary oedema followed by a 10-minute inhalation of Apingalin during the course of 10 days). In the blood serum of the control group of rats, a decrease in the activity of aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) was detected; the ratio of albumin to globulin fractions decreased; the concentrations of creatinine, Na⁺ and K⁺ ions increased, compared to the intact animals. In the urine of the control group, no statistically significant changes in the concentration of Na⁺ were found; the concentration of K⁺ was lower than that in the intact rats. An elevated content of medium-weight molecules on erythrocytes and in the plasma was recorded, as well as decreased concentrations of these molecules in the urine of the control group, compared with the intact animals. After a course of Apingalin inhalations, the rats in the experimental group demonstrated normalized activity of AST and ALT in the blood; the concentrations of creatinine in the blood as well as Na⁺ and K⁺ in the blood and urine were restored to the levels of the intact rats. In addition, the experimental group showed a decrease in the content of medium-weight molecules on erythrocytes and in the blood plasma, as well as a significant increase in the concentration of medium-weight molecules in the urine, compared with the control. Thus, a course of Apingalin inhalations in experimental pulmonary oedema in rats reduces the level of endogenous intoxication. This opens up wide prospects for its use in pulmonology.

Keywords: *propolis, royal jelly, Apingalin, endogenous intoxication, pulmonary oedema, inhalation therapy.*

Поступила 06.03.2020

Принята 18.10.2020

Received 6 March 2020

Accepted 18 October 2020

Corresponding author: Svetlana Kopylova, *address:* prosp. Gagarina 23, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; *e-mail:* gorelaya@mail.ru

For citation: Kopylova S.V., Anashkina A.A., Erlykina E.I. Physiological Effects of Using a Complex Preparation Based on Royal Jelly and Propolis in Pulmonary Oedema in Rats. *Journal of Medical and Biological Research*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 16–24. DOI: 10.37482/2687-1491-Z039