

Гострий запальний процес: можливості біорегуляційної корекції

Гострий запальний процес являє собою універсальну відповідь організму на велику кількість різноманітних тригерів: інфекційні агенти, травми, рани, оперативні втручання здатні спричинити запалення.

Зазвичай у природному перебігу запалення виділяють три фази (альтерація, ексудація, проліферація), однак існує інший підхід, прихильники якого розрізняють тільки дві основні фази – ініціацію та розрешення. Початок запальної реакції однаковий для різних тригерів і характеризується появою запального інфільтрату, набряком тканин (рис. 1), які спричинені збільшенням кровотоку, зростанням проникності мікросудин й індукуються вивільненням прозапальних ліпідних медіаторів, включаючи лейкотрієни та простагландини [13]. Повне розрешення гострого запалення є найоптимальнішим підсумком цієї реакції.

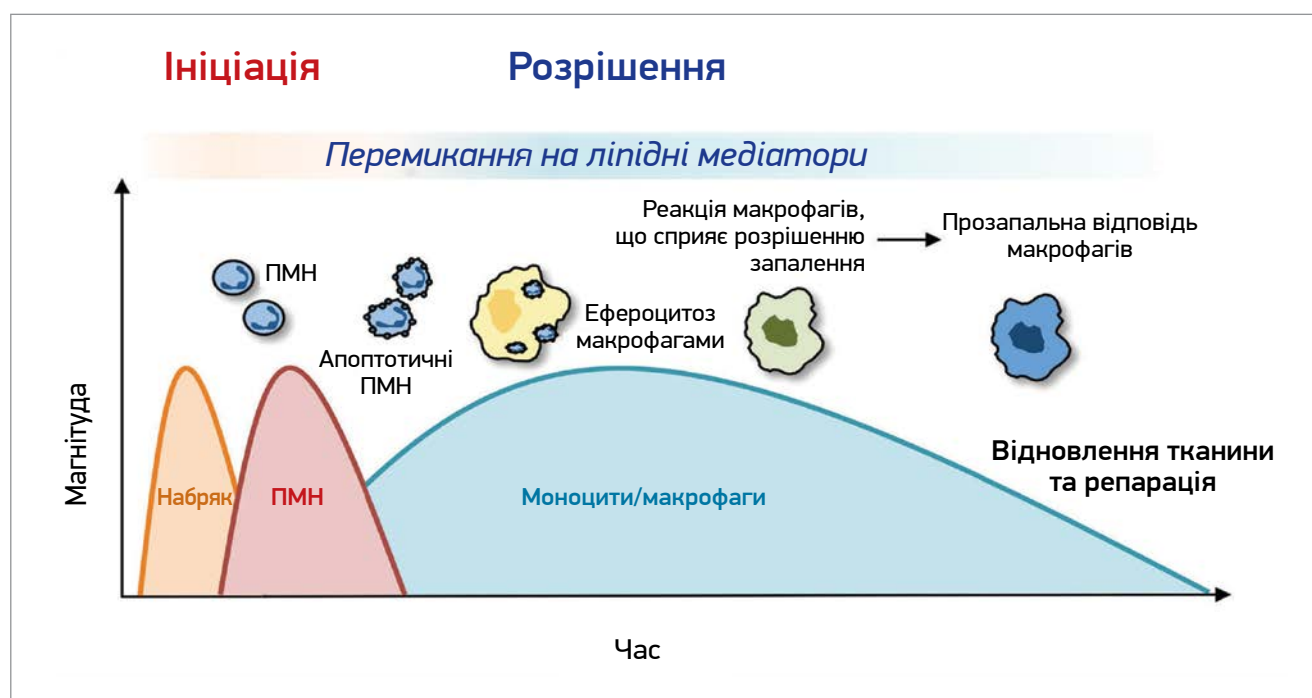


Рис. 1. Послідовність розрешення гострого запалення [13]

Примітка: ПМН – поліморфноядерні нейтрофіли.

Набряк і порушення лімфодренажу

Ключову роль у розсмоктуванні запального інфільтрату відіграє лімфатична система, яка транспортує імунні клітини та протизапальні/запальні цитокіни. Підтримання активного функціонального стану лімфатичної системи розглядають як запоруку швидкого відновлення лімфатичного дренажу та розрешення запалення, запобігання виникненню набряків [7]. Зазвичай лімфатичні судини відводять рідину, яка екстрагується з кровоносних судин і містить макромолекули, макрофаги, лімфоцити, завдяки чому інтерстиційний тиск не підвищується [12]. Запальний інфільтрат механічно перешкоджає просуванню лімфи, при цьому найвиразніший лімфостаз спостерігають за травм, ран, оперативних втручань, коли порушується цілісність / видаляється велика кількість лімфатичних судин. В умовах недостатнього лімфогенезу/лімфовідтоку виникає лімфедема, підвищується інтерстиційний тиск у тканинах, розвивається хронічне запалення, значно затримується загоєння рани [12]. Оптимальним способом нівелювання патологічного процесу вважають призначення лімфодренажних засобів, здатних посилювати лімфо- й ангиогенез із метою відведення екстравазованої рідини з нових судин, профілактики надмірної лімфедеди, зменшення популяції прозапальних клітин [12].

Розрешення запалення

Критично важливим для трансформації ініціальної фази запалення у фазу розрешення є тимчасове переключення на ліпідні медіатори, які синтезуються лейкоцитами. На ранніх стадіях гострого запалення прозапальні ліпідні цитокіни (лейкотрієни та простагландини, які

виробляються з арахідонової кислоти під дією ключових ферментів 5-ліпоксигенази та циклооксигенази – ЦОГ) генеруються резидентними клітинами в ушкодженій тканині; у відповідь на дію ліпідних медіаторів з'являються поліморфноядерні нейтрофіли (ПМН), які не тільки інфільтрують тканини, поглинають і руйнують патогени, але й додатково посилюють продукцію прозапальних медіаторів. Потім ПМН піддаються апоптозу з одночасним перемиканням із вивільнення прозапальних цитокінів на медіатори, що сприяють розсмоктуванню (наприклад, резолвіни), сигналізуючи таким чином макрофагам про очищення апоптотичних клітин. Цей процес фагоцитозу мертвих клітин або клітин, які гинуть, називають ефероцитозом. Окрім сприяння ефероцитозу прорезорбтивні ліпідні медіатори зупиняють подальше залучення ПМН і стимулюють появу прорезорбтивних макрофагів, що є важливим для тканинного відновлення [13]. На відміну від прозапальних ліпідних медіаторів спеціалізовані медіатори, котрі сприяють розрешенню процесу, як-от ліпоксини, резолвіни, марезини або протектини, утворюються з арахідонової, ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот, які координують наступну фазу розсмоктування [12, 13]. За їх допомогою гострий запальний процес самообмежується та згодом припиняється [12, 13].

Класичний і альтернативний підходи до розрешення запалення

Класичний підхід до нівелювання запалення ґрунтується на пригніченні активності прозапальних медіаторів завдяки нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП) без додаткового впливу на ексудат і цитокіни, що сприяють розрешенню запалення. Поширені гастроінтестинальні, ниркові, серцево-судинні побічні дії НПЗП зумовили пошук інших дієвих способів лікування

запалення. Альтернативний погляд, заснований на вищеписаних патофізіологічних особливостях запального процесу, спрямований на зменшення набряку, покращення лімфодренажу, лімфоангіогенезу та посилення синтезу медіаторів, що сприяють розрешенню запалення. Із цієї метою використовують біорегуляційні препарати Лімфоміозот Н і Траумель С (фірма-виробник – Biologische Heilmittel Heel GmbH).

Лімфоміозот Н

Нині не існує фармакологічних препаратів, здатних повністю відновити лімфатичні судини, особливо після хірургічних втручань і травм, одужання від яких часто супроводжується розвитком фіброзної тканини, котра пригнічує лімфатичну регенерацію, спричиняючи тим самим розвиток вторинної лімфедеди та хронічного запалення. Покращити лімфодренажну функцію за різноманітних патологічних станів можна за допомогою біорегуляційного препарату Лімфоміозот Н.

Механізм дії. Офіційно зареєстрований у державному реєстрі лікарських засобів Лімфоміозот Н містить у своєму складі 16 компонентів: 11 рослинного походження, 1 – тваринного, 3 мінеральні й 1 гормональний компонент, комбінація котрих надає цьому засобу протизапальну, протинабрякову, лімфодренажну, дезінтоксикаційну дію [5]. Механізми дії Лімфоміозоту Н залишаються остаточно не з'ясованими, але вважають, що йому притаманний різнобічний спектр впливу. Перший механізм дії Лімфоміозоту Н пов'язують із його здатністю модулювати та прискорювати перебіг усього запального процесу, в тому числі репараційних змін [7]. Друге пояснення підкреслює протизапальні властивості Лімфоміозоту Н завдяки інгібуванню прозапальних цитокінів ранньої фази (інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6) і активації синтезу оксиду азоту, активних форм кисню, фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), підвищенню регуляції ядерного фактора κ B (NF- κ B) – важливого транскрипційного фактора, що бере участь у регуляції транскрипції генів, які кодують прозапальні цитокіни. Третій потенційний механізм дії Лімфоміозоту Н асоціюють зі впливом на екстрацелюлярний матрикс, зменшенням набряку та покращенням репаративних процесів [1, 11]. Можливо, саме комбінація всіх перелічених властивостей сприяє відновленню цілісності лімфатичних судин, покращенню лімфодренажу та прискоренню розрешення запалення. «Лімфоміозот Н може стати новим системним/місцевим засобом для лікування ран і відновлення шкіри, здатним покращити швидкість і якість репаративних процесів, запобігти виникненню хронічного запалення та протидіяти утворенню фіброзних рубців», – стверджують учені [7].

Доказова база. Ефективність і безпечність Лімфоміозоту Н підтверджено результатами експериментальних і клінічних досліджень. Одна з фундаментальних робіт щодо Лімфоміозоту Н представлена німецькими дослідниками під керівництвом А. Keim [7]. Експериментальним тваринам, яким у лабораторних умовах штучно спричиняли підшкірний набряк хвоста з наступним хірургічним завданням поверхневої рани в цій ділянці без антисептичного закриття, внутрішньом'язово вводили розчин Лімфоміозоту (5, 25 або 50 мкл) або фізіологічного розчину (контроль) протягом 10-15 діб із наступним 20-добовим спостереженням та евтаназією піддослідних тварин (рис. 2).

Доведено, що Лімфоміозот Н, впливаючи на запальні та репаративні шляхи, зменшує набряк і прискорює швидкість закриття хірургічної рани, регулює запальний процес, сприяє відновленню тканин і створенню «безрубцевого матриксного мосту, через який здатні вільно проходити мігрувальні клітини й накопичена інтерстиційна рідина» [7, 13].

У клінічних дослідженнях профілактичне застосування Лімфоміозоту Н запобігало розвитку постопераційної лімфедеди, особливо значний ефект констатували за умови раннього прийому препарату порівняно з використанням на тлі появи лімфедеди або хронічного

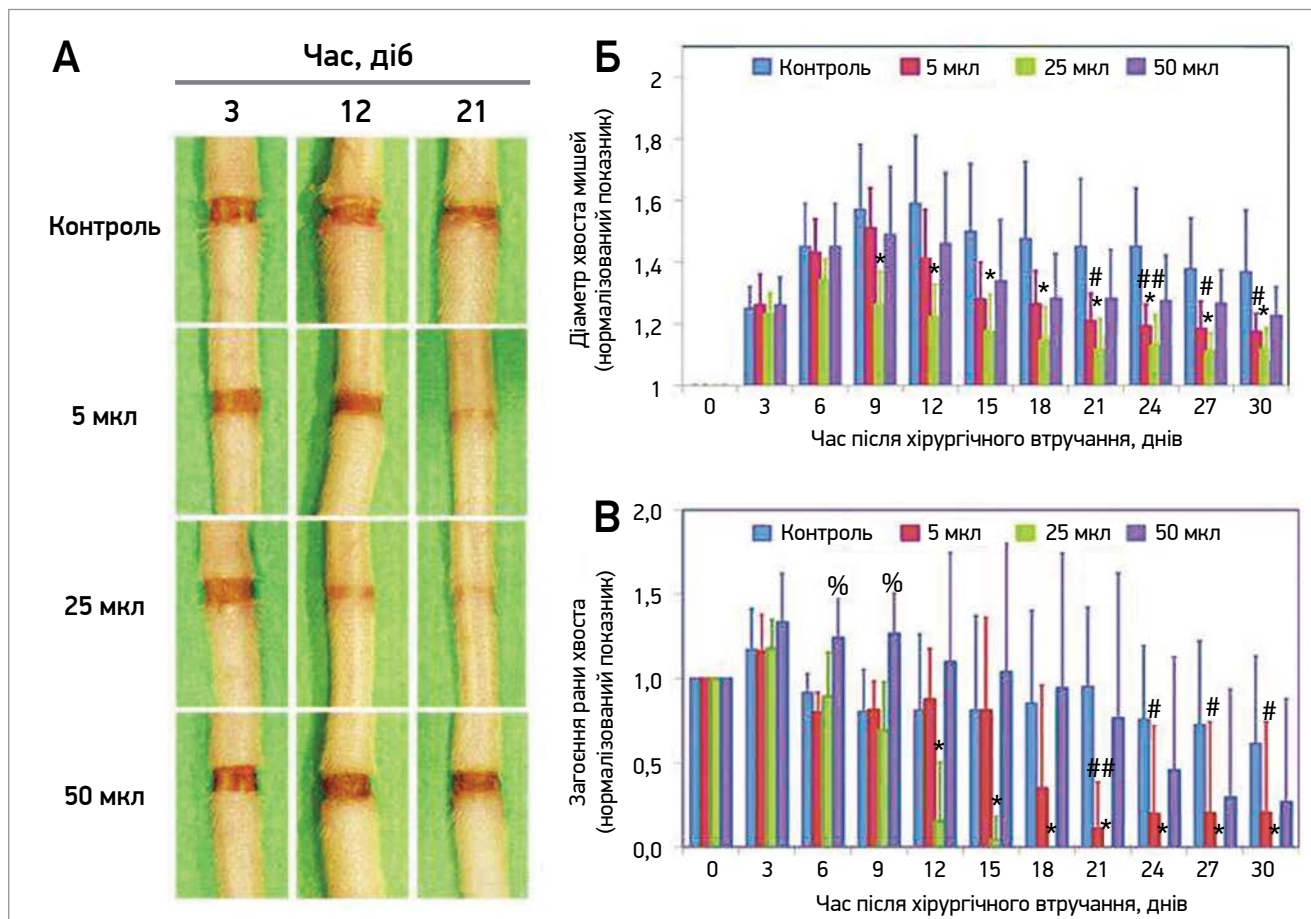


Рис. 2. Лімфоміозот Н зменшує набряк тканин і сприяє загоєнню ран [7]

Примітки: А – динаміка нівелювання набряків і загоєння рани на тлі застосування Лімфоміозоту Н порівняно з контролем на 3-тю, 12-ту та 21-шу добу після поранення. Динаміка зменшення набряку (Б) та загоєння рани (В) хвоста протягом 30 діб. * Вірогідна різниця між 5 мкл Лімфоміозоту Н та контролем. # Вірогідна різниця між 25 мкл Лімфоміозоту Н та контролем. ## Вірогідна різниця між 50 мкл Лімфоміозоту Н та контролем.

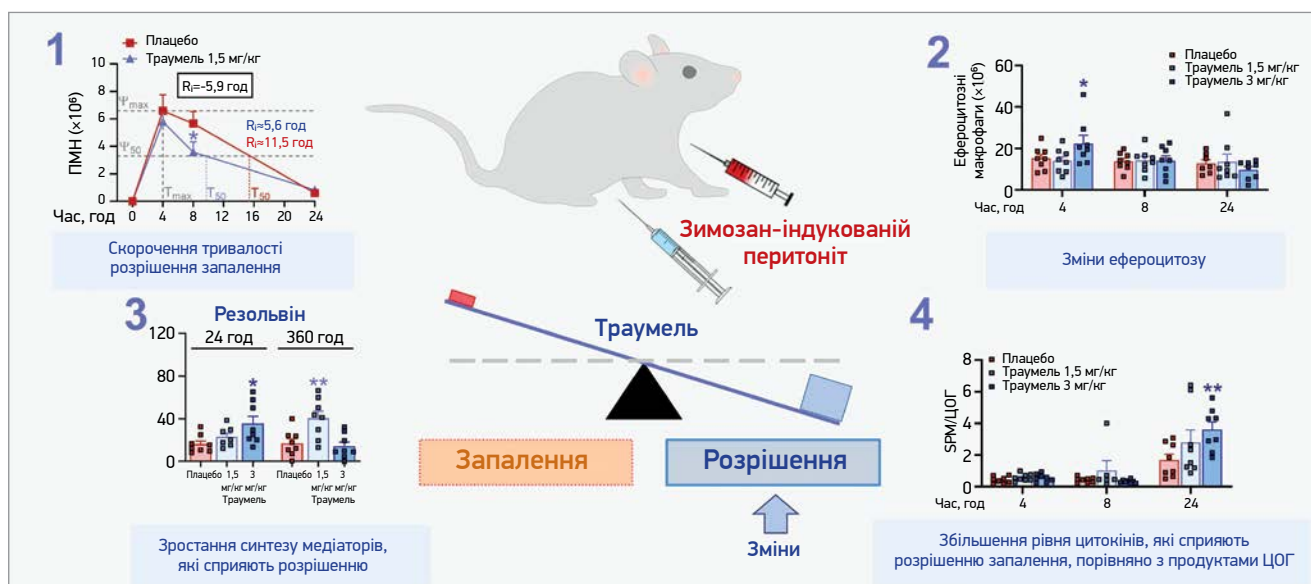


Рис. 3. Профілактичне інтрапарієтальне введення Траумелю С сприяє розрешенню запального процесу при зимозан-індукованому перитоніті порівняно з плацебо [15]

Примітки: 1 – введення препарату Траумель С сприяє зменшенню кількості ПМН, скорочуючи тим самим тривалість періоду розрешення; 2 – Траумель С посилює ефероцитоз; 3 – зменшення синтезу ліпідних медіаторів, які прискорюють розрешення запалення; 4 – збільшення кількості медіаторів, що прискорюють розрешення запалення, порівняно з метаболітами ЦОГ.

запалення [7, 12]. Призначення Лімфоміозоту Н пацієнтам, що перенесли мастектомію з приводу раку молочної залози та страждали на лімфедему верхньої кінцівки, сприяло нівелюванню набряку: через 1 місяць прийому 29,5% (95% довірчий інтервал (ДІ) 15,0-43,9) хворих не мали ознак лімфедми, через 3 та 6 міс такого позитивного результату досягли 31,5% (95% ДІ 13,2-49,9) та 41,2% (95% ДІ 17,6-64,9) пацієнток [2]. Комбінація Лімфоміозоту Н з α -ліпоевою кислотою дала змогу швидко нівелювати набряки нижніх кінцівок, зменшити больовий синдром у пацієнтів із діабетичною невротією порівняно з плацебо та монотерапією біорегуляційним засобом [6].

Траумель С

Інший біорегуляційний засіб, Траумель С, також є багатокомпонентним препаратом, який складається з 14 активних речовин рослинного й мінерального походження, що потенціюють дію одна одної та зумовлюють широкий спектр дії препарату: протизапальний, анагетичний, протинабряковий, кровоспинний, регенерувальний та імуномодулювальний ефекти [7].

Механізм дії. Основний протизапальний ефект препарату Траумель С пояснюється його здатністю блокувати синтез прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β , ІЛ-8 і ФНП- α на 70, 65 і 50% відповідно; зазначений ефект спостерігається протягом 24-72 годин ($p < 0,01$) [10]. Нещодавно опубліковано експериментальну роботу, в якій лабораторним мишам перед інтрапарієтальним введенням зимозану

(що використовували для провокування штучного перитоніту) вводили Траумель С або плацебо (рис. 3) [15]. Застосування біорегуляційного препарату сприяло зменшенню прозапальних цитокінів і скороченню тривалості періоду розрешення запалення порівняно з плацебо [15]. Траумель С активував синтез медіаторів, які сприяють розрешенню запального процесу [9], посилював ефероцитоз, забезпечував інгібування запалення та його розрешення; завдяки таким властивостям Траумель С «може мати терапевтичний потенціал як стимулятор розрешення запалення» [15].

Доказова база. У багатьох рандомізованих і нерандомізованих дослідженнях доведено ефективність препарату Траумель С у лікуванні запальних захворювань суглобів, травматичних ушкоджень м'язів і зв'язок [4, 14]. Продемонстровано здатність Траумелю С нівелювати запальний процес у разі гострого середнього отиту, риносинуситу, аденоїдиту [8]. У ході рандомізованого контрольованого дослідження протизапальний і протинабряковий ефекти препарату Траумель С визнані порівняними з такими еталонного НПЗП – диклофенаку [3]. Ці дані підтвердили результати мережевого метааналізу, в якому доведено зіставність протизапальної дії диклофенаку та Траумелю С [4]. Протизапальна, анагетична та протинабрякова активність препарату Траумель С у загоєнні постопераційної рани після видалення третього моляра визнана зіставною з такою дексаметазону (в усіх випадках $p > 0,05$) [16]. Траумель С, як і дексаметазон ($p > 0,05$), сприяв

доброму відкриванню рота через 72 год і 7 днів після видалення третього моляра [16].

Висновки

Гостре запалення різноманітного генезу асоціюється з порушенням лімфовідтоку та збільшенням синтезу прозапальних цитокінів. Замість НПЗП, спрямованих на пригнічення активності прозапальних цитокінів, гомотопічний спосіб корекції запалення (Лімфоміозот Н і Траумель С) спрямований на зменшення набряку, покращення лімфодренажу, лімфоангіогенезу та посилення синтезу медіаторів, що сприяють розрешенню запалення. Комплексне застосування багатокомпонентних біорегуляційних препаратів Лімфоміозот Н і Траумель С чинить патогенетичний вплив на запальний процес, покращуючи лімфатичний дренаж, знижуючи тканинний набряк, зменшуючи активність запалення та сприяючи репаративним процесам. Лімфоміозот Н і Траумель С, препарати виключно природного походження, демонструють достатню клінічну ефективність, відмінну переносимість, майже повну відсутність побічних ефектів завдяки унікальній технології їхнього виготовлення.

Література

- Alderfer L., Wei A., Hanjaya-Putra D. Lymphatic tissue engineering and regeneration. *J. Biol. Eng.* 2018; 12 (32). doi: 10.1186/s13036-018-0122-7.
- Forner-Cordero. A prospective evaluation of lymphomyosot in the maintenance treatment of breast cancer-related lymphedema (2009).
- González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2013; 67 (10): 979-989. doi: 10.1111/ijcp.12219.
- Hoch M., Smita S., Cesnulevicius K., et al. Network analyses reveal new insights into the effect of multicomponent Tr14 compared to single-component diclofenac in an acute inflammation model. 2023. doi: 10.1186/s12950-023-00335-0.
- https://www.heel-russia.ru/media/movies/heel_russia/new_detox_booklet_heel_rus_2021_a5_28pp_final.pdf
- <https://www.semanticscholar.org/paper/LYMPHOMYOSOT-%C2%AE-AND-ALPHA-LIPOIC-ACID-Possibilities/d4eccc068cd177efc47e4dd437b2f8478673b0dd>
- Keim A.P., Slis J.R., Mendez U., Stroup E.M., Burmeister Y., Tsolaki N., Gailing O., Goldman J. The multicomponent medication lymphomyosot improves the outcome of experimental lymphedema. *Lymphat. Res. Biol.* 2013 Jun; 11 (2): 81-92. doi: 10.1089/lrb.2012.0024.
- Kovalenko S.L., Lazareva L.A., Azamatova S.A. Effektivnost' preparatov bioregulyatsionnoi meditsiny pri lechenii eksudativnogo srednego otita, sopryazhennogo s rinosinusitom i adenoiditom [Efficacy of bioregulative drugs in the treatment of otitis media with effusion associated with rhinosinusitis and adenoiditis]. *Vestn. Otorinolaringol.* 2023; 88 (3): 13-20. doi: 10.17116/otorino20228803113.
- Pilat C., Frech T., Wagner A., Krüger K., Hillebrecht A., Pons-Kühnemann J., Scheibelhut C., Bödeker R.H., Mooren F.C. Exploring effects of a natural combination medicine on exercise-induced inflammatory immune response: a double-blind RCT. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015 Aug; 25 (4): 534-42. doi: 10.1111/sms.12265.
- Porozov S., Cahalon L., Weiser M., Branski D., Lider O., Oberbaum M. Inhibition of IL-1beta and TNF-alpha secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel S. *Clin. Dev. Immunol.* 2004 Jun; 11 (2): 143-9. doi: 10.1080/10446670410001722203.
- Ratiani L., Terunashvili G., Sanikidze T. Antiinflammatory activity of lymphomyosot during chronic diseases. *Georgian Med. News.* 2012 Apr; 205: 73-82.
- Renò F., Sabbatini M. Breaking a vicious circle: lymphangiogenesis as a new therapeutic target in wound healing. *Biomedicine.* 2023 Feb 21; 11 (3): 656. doi: 10.3390/biomedicine11030656.
- Sansbury B.E., Spite M. Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. *Circ. Res.* 2016 Jun 24; 119 (1): 113-30. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307308.
- Van Haselen R. An integrative review of the evidence on the antihomotoxic medication Traumeel. 1-29.
- Jordan P.M., van Goethem E., Müller A.M., Hemmer K., Gavioli V., Baillif V., Burmeister Y., Krömmelbein N., Dubourdeau M., Seilheimer B., Werz O. The natural combination medicine Traumeel (Tr14) improves resolution of inflammation by promoting the biosynthesis of specialized pro-resolving mediators. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Nov 3; 14 (11): 1123. doi: 10.3390/ph14111123.
- Souza G.M., Fernandes I.A., Pinheiro M.L.P., Falci S.G.M. Comparative effectiveness of the homeopathic preparation Traumeel S in third molar extraction surgery: a preliminary triple-blind clinical trial. *Homeopathy.* 2021 Nov; 110 (4): 229-235. doi: 10.1055/s-0041-1725038.