

Имупрет как фитоиммуномодулятор и адаптоген

О.Ф. Мельников, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии и иммунологии, **О.Г. Рыльская**, к.м.н., заведующая отделом клинической аллергологии, **А.В. Цимар**, **Н.А. Пелешенко**, ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», г. Киев

Лечебные свойства многих растений были известны давно, однако обоснованные схемы получения сырья, его обработки, принципы создания стандартизованных препаратов и механизмы их терапевтического влияния начали подробно изучаться лишь в последние десятилетия.

→ Одним из основных механизмов действия многих фитопрепаратов с комплексным влиянием на патологические процессы является их способность в той или иной степени изменять характер иммунологических реакций – реализовывать иммуностимулирующий или иммуномодулирующий эффект, что может быть ключевым в ходе мероприятий по иммунореабилитации (Г.Н. Дранник и соавт., 1994). Известно, что многие противовоспалительные препараты растительного происхождения, воздействуя на патологический очаг или патологические нарушения, возникающие в результате воспалительного процесса, могут неспецифически активировать реакции иммунитета.

Следует признать, что оценка иммунотропности фитопрепаратов далека от объективности: в ряде случаев рекомендации базируются на устаревших сведениях либо на данных исследований, дизайн которых не соответствовал критериям доказательной медицины (например, заключение об иммуномодулирующих свойствах препарата

может основываться только на изучении ферментативной активности нейтрофилов).

Фитопрепарат Имупрет («Бионорика») является стандартизированной по содержанию кверцетина и других флавоноидов смесью экстрактов 7 растений: корня алтея, цветов ромашки, травы хвоща полевого, листьев ореха, травы тысячелистника, коры дуба и травы одуванчика. Иммуномодулирующие свойства приписывались первым трем компонентам; данная гипотеза основывалась на оценке фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов крови (Geith et al., 1991).

Клинические исследования показали, что Имупрет является одним из эффективных препаратов с противовоспалительным действием, применяющимся преимущественно в отоларингологии (Ю.В. Митин, 2001; С.Э. Яремчук, 2002; В.В. Березнюк, 2002). В настоящее время доступны данные испытаний, свидетельствующие о том, что прием препарата больными с острыми респираторными инфекциями, хроническими заболеваниями глотки способствовал существенному



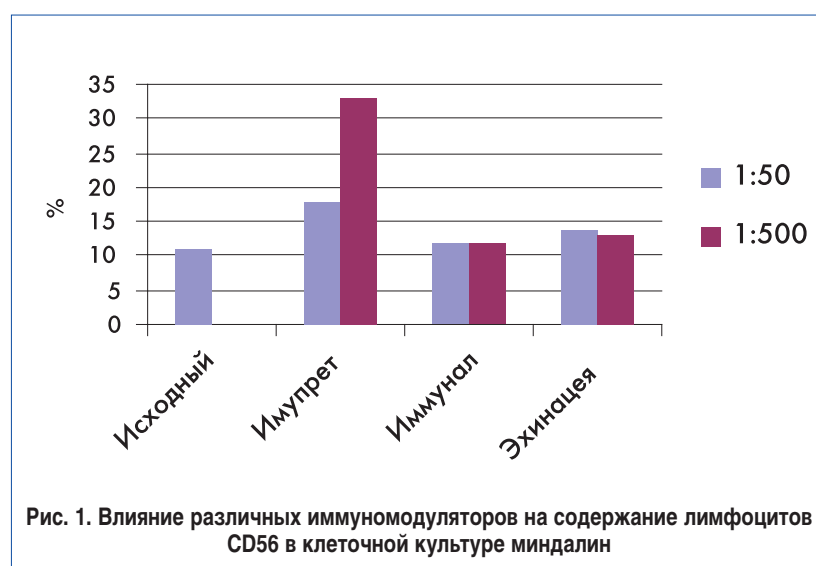
О.Ф. Мельников

Д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии и иммунологии ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», г. Киев

улучшению ряда показателей иммунитета (Л.С. Овчаренко и соавт., 2005), в частности, увеличивалось количество клеток с экспрессией поверхностного антигена CD4. Ранее также было показано, что препарат способен модулировать иммунный ответ клеточных культур миндалин при культивировании *in vitro* (О.Ф. Мельников, О.Г. Рыльская, 2005).

Таблица 1. Активность ЕЦК миндалин человека <i>in vitro</i> на фоне приема различных фитопрепаратов					
Группы	Число проб	Деструктивная активность клеток (% разрушения мишеней) при различных разведениях фитопрепаратов			
		Исходный уровень	Разведение 1:50	Разведение 1:500	Разведение 1:1000
Имупрет	10	10,5±1,5	19,9*±1,7	28,5*±4,5	14,6±2,8
Протефлазид	10		19,6*±2,1	14,6±2,2	8,9±1,2
Иммунал	10		14,2±2,1	15,3±3,5	10,8±2,2
Контроль	12		11,6±2,3		

*Различия статистически достоверны по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).



Отсутствие достаточного количества исследований, посвященных изучению иммуномодулирующих свойств препарата Имупрет, обусловило необходимость дальнейшего научного поиска в этом направлении и оценки влияния фитосредства на течение иммунологических реакций в норме, а также в клинических и лабораторных условиях при иммунодефицитных состояниях.

Первые работы проводились в условиях *in vitro* на клеточных культурах небных и глоточной миндалин пациентов с хроническим тонзиллитом; также изучались клинические эффекты препарата в ЛОР-практике и экспериментальных работах. В исследованиях *in vitro* сравнивали

иммуномодулирующее влияние Имупрета на клетки миндалин с таковым других фитопрепаратов, таких как Иммунал (Lek, Словения), Протефлазид («Экофарм», Украина), Эхинацея композитум (Heel).

В экспериментах *in vitro* изучалось влияние фитопрепаратов в различных разведениях на содержание лимфоцитов CD56 (естественных цитотоксических клеток – ЕЦК). Их функциональную активность оценивали по влиянию на деструкцию клеток-мишеней с низкой метаболической активностью (в частности, эритроцитов цыплят), а также на основании активности фагоцитоза на стадии захвата частиц латекса.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Имупрет

и в меньшей мере Протефлазид повышали уровень экспрессии тканевых лимфоцитов CD56 (рис. 1), при этом Имупрет проявлял активность в более широком диапазоне разведений.

Действие Иммунала относительно увеличения числа клеток CD56 недостоверно (Л.В. Ковальчук, 2003).

Препарат Имупрет не оказывал угнетающего влияния на фагоцитарную активность, стимулирующий эффект обеспечивали Имупрет и Иммунал в разведении 1:500 и 1:50 соответственно, Протефлазид не увеличивал активность фагоцитоза (рис. 2). Также было установлено повышение активности ЕЦК на фоне приема Имупрета (табл. 1).

Полученные результаты позволяют предположить, что иммуномодулирующая активность Имупрета *in vitro* связана преимущественно с влиянием растительных компонентов препарата на филогенетически древние клеточные механизмы неспецифической защиты: ЕЦК и фагоциты, обеспечивающие эти клеточные механизмы, в значительной степени формирующие противоопухолевую и противовирусную резистентность организма (Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова, 2005; Ortadlo et al., 1991). В свете этих данных применение Имупрета может рекомендоваться как лечебное и профилактическое при множестве патологических состояний

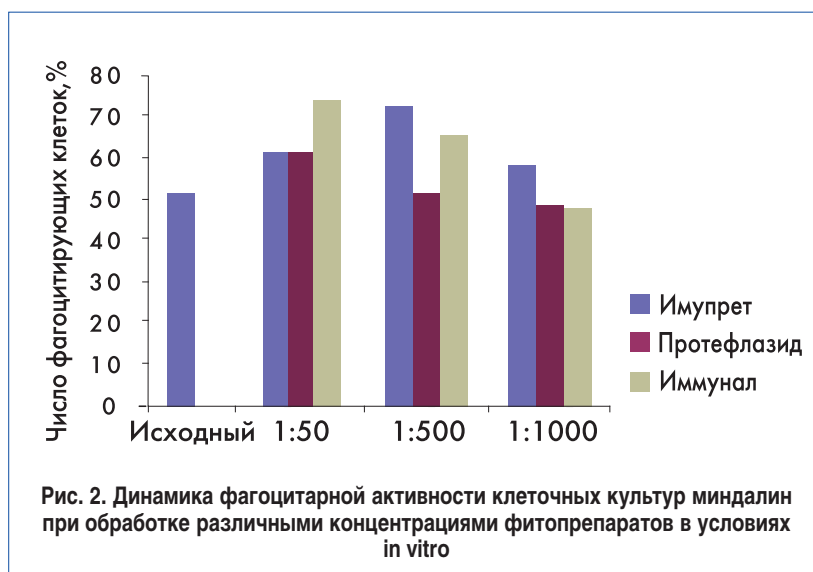
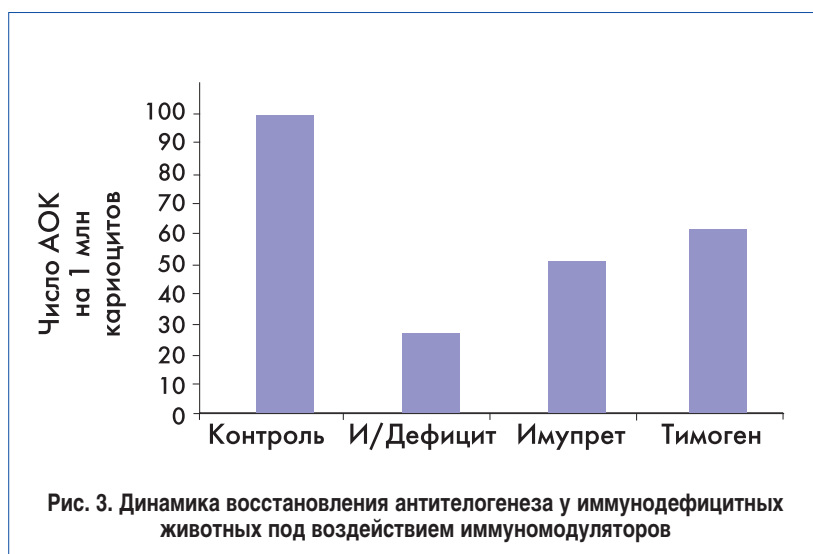


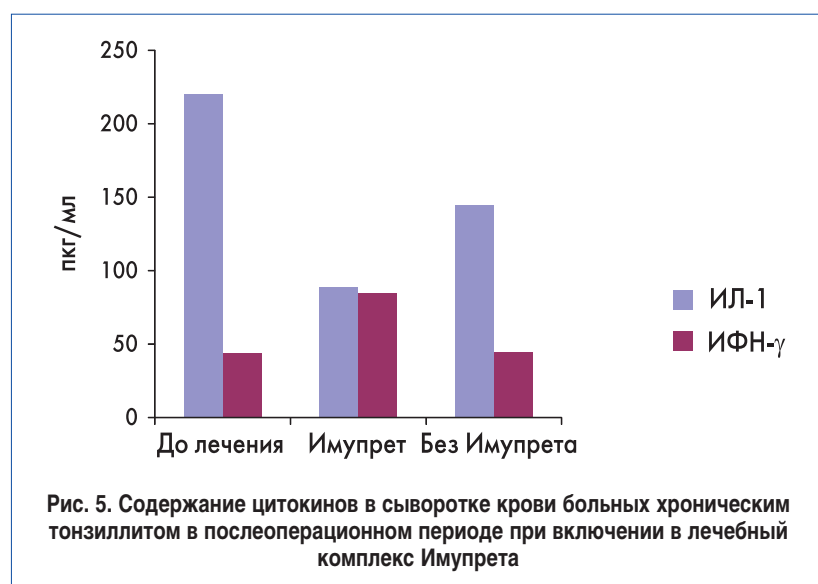
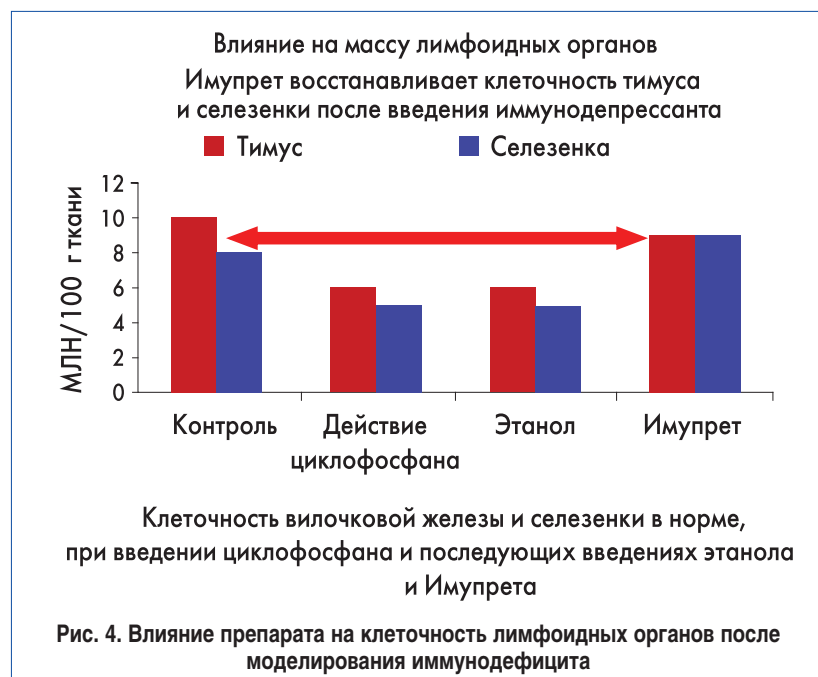
Таблица 2. Влияние фитопрепаратов на антителогенез в селезенке и активность ЕЦК крови у здоровых животных

Группы	Число животных	Антителогенез (число антителообразующих клеток на 1 млн ядросодержащих клеток, М (среднее))	Естественная цитолитическая активность клеток крови (% деструкции ксеногенных эритроцитов, М (среднее))
Норма	11	100,0	25,0
Имупрет	10	155,0*	50,0*
Иммунал	9	110,0	32,0
Тимоген	10	165,0*	45,0*



и не должно ограничиваться терапией воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. По выраженности иммуномодулирующего влияния на тканевые лимфоциты и клетки других типов *in vitro* Имупрет существенно превосходил препараты сравнения.

В пользу наличия у данного средства иммуномодулирующих свойств свидетельствуют исследования, проведенные в условиях *in vivo* на лабораторных крысах линии Вистар и оценивавшие синтез антител, активность естественных киллеров и клеточность лимфоидных органов. Данные параметры изучались в группах здоровых грызунов и животных, имеющих иммунодефицит. Данное патологическое состояние моделировали однократным внутрибрюшинным введением циклофосфамида в дозе 50 мг/кг. С целью изучения антителогенеза животных иммунизировали эритроцитами барана, затем в течение 5 дней вводили препарат перорально в соответствии с рекомендациям фирмы-производителя, после чего в селезенке животных определяли клетки-антителопродуценты методом локального гемолиза в геле (Jerne, Nordin, 1963), в крови – активность ЕЦК в отношении эритроцитов цыплят спектрофотометрическим методом (О.Ф. Мельников, Т.А. Заяц, 1969). Активность Имупрета сравнивалась с таковыми Иммунала и Тимогена, животные группы контроля получали в течение указанного времени физиологический раствор. Было установлено, что Имупрет усиливал антителогенез в селезенке животных (табл. 2), имел иммуномодулирующую активность, сопоставимую с таковой Тимогена, и демонстрировал преимущества в отношении иммуномодулирующего эффекта в сравнении с животными, получающими Иммунал, и грызунами группы контроля.



Определение активности ЕЦК у данной категории экспериментальных животных также свидетельствовало о выраженной тенденции к увеличению их деструктивной активности под действием Имупрета и Тимогена у здоровых животных (табл. 2).

Препарат Имупрет восстанавливал антителогенез у иммунодефицитных животных, при этом его иммунореабилитационная активность

была сопоставима с действием Тимогена (рис. 3).

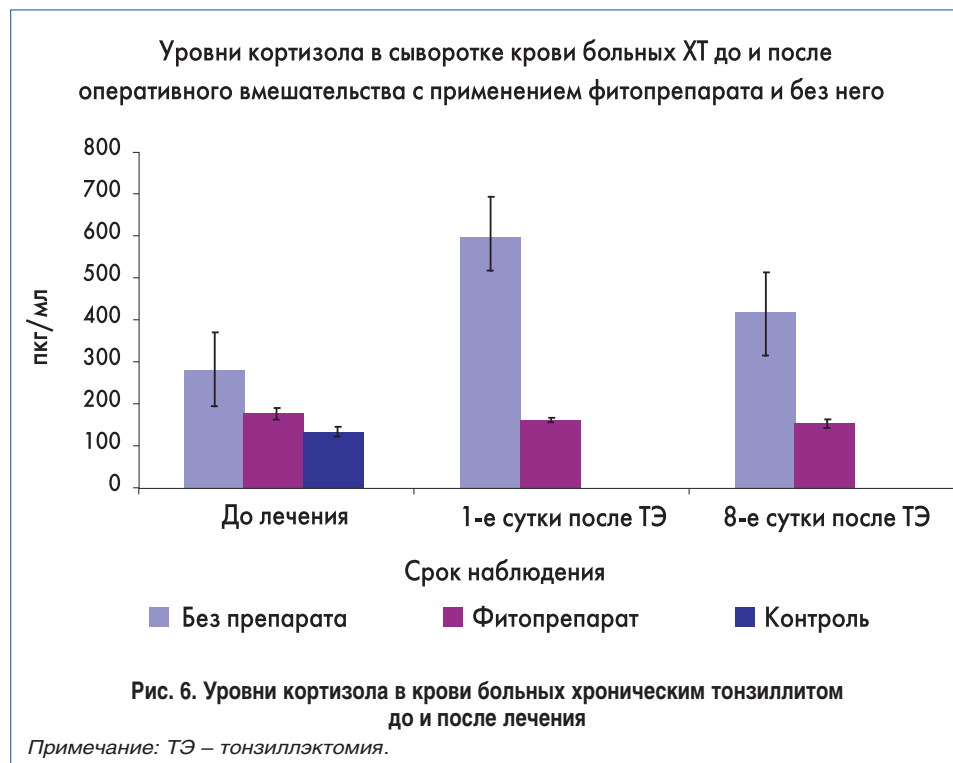
Определение клеточности лимфоидных органов (тимуса и селезенки) у различных групп животных – здоровых, имеющих иммунодефицит, получающих и не получающих Имупрет, – показало, что прием фитокомплекса способствовал восстановлению клеточности тимуса и селезенки (рис. 4). Данный факт свидетельствует о его

способности воздействовать на ключевые параметры иммунитета, однако предполагает осторожность в назначении пациентам с гиперпластическими состояниями (гипертрофией лимфоидной ткани, лимфаденопатией).

Наряду с экспериментальными были проведены клинко-иммунологические исследования по определению уровня активности ЕЦК крови больных, содержания в сыворотке крови лактоферрина и некоторых цитокинов (интерферона гамма – ИФН γ , интерлейкина-1 – ИЛ-1) до и после операции (тонзиллэктомии, аденотомии) при приеме Имупрета в послеоперационном периоде. Исходный уровень активности ЕЦК крови был снижен у половины обследуемых (52 человека) и составлял в среднем 18,5%, что почти в 2 раза ниже уровня значений у практически здоровых доноров. Включение в комплексную терапию препарата Имупрет способствовало повышению активности ЕЦК ($M \sim 27,5\%$), снижению уровня лактоферрина, нормализации уровней ИЛ-1, повышению содержания в сыворотке ИФН γ (рис. 5).

Применение препарата при хирургическом лечении больных хроническим тонзиллитом способствовало снижению уровня кортизола в крови (рис. 6), что позволяет предположить наличие у данного фитокомплекса адаптогенных свойств.

Проведенные исследования как *in vitro*, так и *in vivo* свидетельствуют об иммуномодулирующем влиянии фитопрепарата, что проявляется воздействием на врожденный (естественную цитотоксическую активность и фагоцитоз) и приобретенный (антителогенез) иммунитет. Это подтверждает целесообразность использования Имупрета как иммуномодулятора в терапии инфекционно-воспалительных



заболеваний и вторичных иммунодефицитов различного генеза. Вместе с тем конкретные механизмы влияния препарата на процессы иммуногенеза требуют дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

Представленные результаты испытаний с учетом полученных ранее данных об иммунореабилитационном влиянии Имупрета у животных с химически индуцированным иммунодефицитом (О.Ф. Мельников и соавт., 2006)

ническим тонзиллитом стимулирует процессы иммунореабилитации и адаптации. ■

Список литературы находится в редакции.

Новое об известном

Грудное вскармливание повышает интеллект 90% детей

По данным ученых из Национальной академии наук (Новая Зеландия), известная корреляция между повышением уровня интеллекта ребенка и грудным вскармливанием достоверна только при наличии у ребенка определенной версии гена FADS2, помогающего расщеплять жирные кислоты материнского молока.

На протяжении всего XX века проводились активные дискуссии о том, зависит ли уровень IQ ребенка в большей степени от наследственности или же от внешних факторов, в частности от способа вскармливания. Moffitt и соавт. удалось выявить, что оба этих фактора имеют значение.

Почти 90% обследованных Moffitt детей были носителями «полезной» С-аллели FADS2, при этом грудное вскармливание у них способствовало повышению уровня IQ. У других 10% детей, у которых которых была только G-аллель гена, такого преимущества грудного вскармливания отметить не удалось. Исследователи обратили внимание на этот ген, поскольку он кодирует фермент, превращающий поступающие с пищей жирные кислоты в ненасыщенные жирные кислоты, накапливающиеся в мозге в течение нескольких месяцев после рождения. Таким образом, материнское молоко содержит необходимые для развития мозга вещества, но максимально использовать их могут только дети с определенными генами.

Источник: PNAS Early Edition: doi/10.1073/pnas.0704292104