

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

Имупрет как фитоиммуномодулятор и адаптоген

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 иммуноотропности 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 существенно 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).

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 Имунал (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, при этом Имупрет проявлял активность в более широком диапазоне разведений.

Действие Имунала относительно увеличения количества клеток CD56 недостаточно (Л.В. Ковальчук, 2003).

Препарат Имупрет не оказывал угнетающего влияния на фагоцитарную активность, стимулирующий эффект обеспечивали Имупрет и Имунал в разведении 1:500 и 1:50 соответственно,

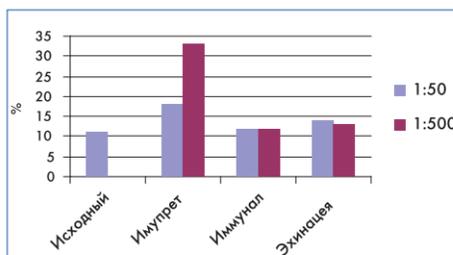


Рис. 1. Влияние различных иммуномодуляторов на содержание лимфоцитов CD56 в клеточной культуре миндалин

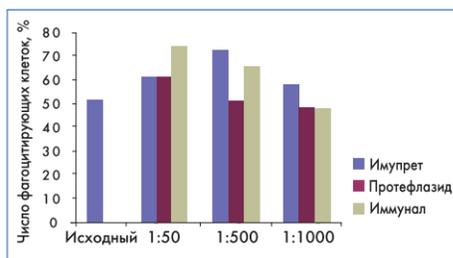


Рис. 2. Динамика фагоцитарной активности клеточных культур миндалин при обработке различными концентрациями фитопрепаратов в условиях *in vivo*

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 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 внутривенным введением циклофосфида в дозе 50 мг/кг. С целью изучения антителогенеза животных иммунизировали эритроцитами барана, затем в течение 5 дней вводили препарат перорально в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя, после чего в селезенке животных определяли клетки-антителопродукторы 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 Имунала 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 Имунал, 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).

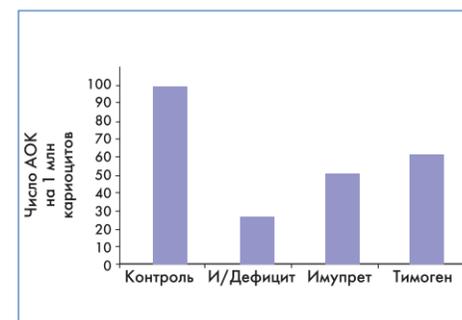


Рис. 3. Динамика восстановления антителогенеза у иммунодефицитных животных под воздействием иммуномодуляторов

Группы	Количество 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
Имунал	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).

Группы	Количество животных	Антителогенез (количество 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*
Имунал	9	110,0	32,0
Тимоген	10	165,0*	45,0*

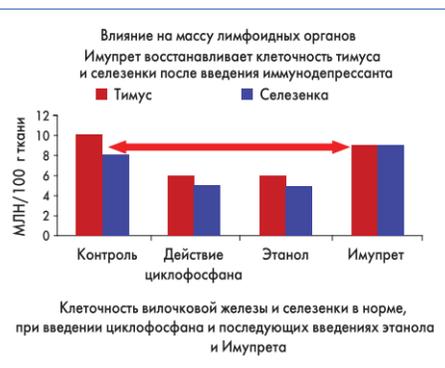


Рис. 4. Влияние препарата на клеточность лимфоидных органов после моделирования иммунодефицита

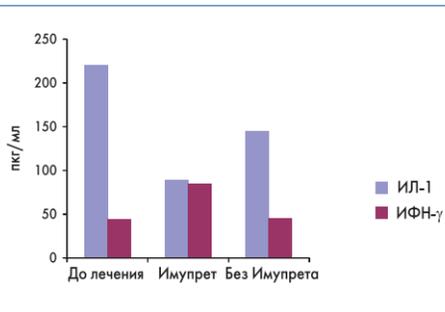


Рис. 5. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим тонзиллитом в послеоперационном периоде при включении в лечебный комплекс Имупрета

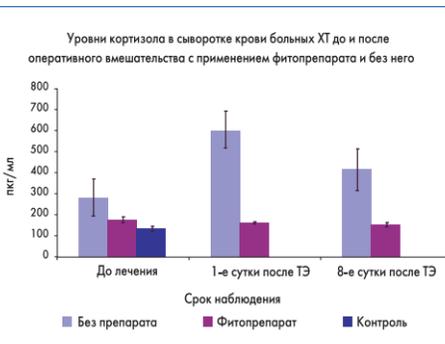


Рис. 6. Уровни кортизола в крови больных хроническим тонзиллитом до и после лечения
Примечание: ТЭ – тонзиллэктомия.

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 клинико-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 (М~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) свидетельствуют о том, что указанный растительный препарат является эффективным иммуномодулятором с выраженным дозозависимым эффектом.

Выводы

1. Имупрет является фитоиммуномодулятором широкого спектра действия с выраженным дозозависимым влиянием.
2. Имупрет оказывает положительное воздействие на клеточность и массу тимуса и других органов иммунитета.
3. Применение препарата Имупрет после хирургических вмешательств у больных хроническим тонзиллитом стимулирует процессы иммунореабилитации и адаптации.

Список литературы находится в редакции. Medical Nature, 2013, № 2.



Bionorica®

Захворювання органів дихання?

Імупрет®

7 рослинних компонентів



-  перешкоджає поширенню інфекції¹
-  зміцнює імунітет²
-  захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день, діти з 1 до 2 років по 5 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Противопоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.

2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгону Н *in vitro* (О. Мельников, О.Рильська), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).

3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.С. №UA/6909/01/01 від 26.07.12. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 26.07.12.

ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.