

С.Є. Яремчук, к.м.н., ГУ «Інститут оториноларингології ім. О.І. Коломійченка НАМН України»; І.М. Варенюк, к.б.н., кафедра цитології, гістології та біології розвитку; А.С. Пустовалов, к.б.н., кафедра фізіології людини та тварин Київського національного університету ім. Тараса Шевченка

# Дослідження ефективності використання препарату Синупрет при експериментальному гострому риніті

**Гострий риніт відноситься до найбільш розповсюдженої патології у світі. Навряд чи знайдеться хоча б одна доросла людина, яка за своє життя не стикалася б із цією патологією. Це захворювання проявляється чотирма основними симптомами: виділеннями з носа, утрудненням носового дихання, чханням і печією у порожнині носа, які здатні до зворотного розвитку. Звідси виникає одвічне питання – лікувати риніт чи ні?**

Якщо залишити це на першій погляд легке захворювання без належної уваги, то запальний процес може прогресувати, зокрема перетворитись у риносинусит – запалення слизової оболонки порожнини носа й навколоносових пазух. При риногенному синуситі, який розвивається на тлі гострої респіраторної інфекції, основним проявом якої є риніт, відбувається процес проникнення інфекції з порожнини носа в навколоносові пазухи. Патологічно це захворювання розглядають як ускладнення застудного захворювання, оскільки набряк слизової оболонки та нежить призводять до блокади навколоносових пазух і розвитку запального процесу у придаткових пазухах носа.

Таким чином, у переважній більшості випадків ускладненням гострої респіраторної вірусної інфекції є запалення навколоносових пазух, а риногенний фактор розвитку синуситу вважають основним [1].

На гострий риносинусит хворіють близько 10% населення [2, 3]. Спектр інфекційно-запальної патології навколоносових пазух і слизових оболонок носа включає гайморит, фронтит, етмоїдит і сфеноїдит, а в деяких випадках спостерігають їх поєднання із запальними захворюваннями легенів. Риносинусити тісно пов'язані з бронхолегеневою патологією, алергізацією організму і змінами в імунитеті. Часто їх наслідком є розвиток хронічного бронхіту, пневмонії, бронхіальної астми тощо.

Причиною розвитку гострого або хронічного риносинуситу є потрапляння на слизові оболонки вірусів, патогенних бактерій або грибів. При гострому бактеріальному риносинуситі

частіше виділяють монофлору (здебільшого *Streptococcus pneumoniae*, близько десятої частини – *Haemophilus influenzae*), а при хронічному – асоціацію мікробів (*Prevotella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*; *Pseudomonas aeruginosa* та ін.). Також може бути присутньою грибова мікрофлора або хламідійна інфекція [4, 5]. Для бактеріального запалення у навколоносових пазухах потрібні певні умови для розвитку мікрофлори. Перша відповідь слизової оболонки носа на вплив пошкоджувального інфекційного або неінфекційного агента – запальна реакція з гіперсекрецією слизу.

Ключовими моментами у патогенезі є надмірне утворення в'язкого слизу, порушення дренажу й аерації навколоносових пазух і пригнічення мукоциліарного кліренсу (просування слизу в бік природних вивідних отворів постійними коливальними рухами війок епітеліальних клітин).

Накопичення слизу в дихальних шляхах при запальному процесі сприяє тривалому контакту вірусів або бактерій зі слизовою оболонкою навколоносових пазух, що спричиняє колонізацію патогенами, яка, у свою чергу, призводить до місцевої запальної реакції слизової оболонки, тобто риносинуситу. Обструкція сполучення синуса за рахунок набряку слизової оболонки призводить до зниження рівня  $pO_2$  та збільшення концентрації  $CO_2$  у пазусі, пригнічення мукоциліарної активності та бар'єрної функції слизової оболонки, розвитку гнійної інфекції. Створюється хибне коло патологічних процесів, оскільки запальний процес у синусі зумовлює ще більшу обструкцію співусть.

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, знижується титр комплементу, концентрація Т-лімфоцитів периферичної крові, активність фагоцитозу, рівень інтерлейкінів [1]. В умовах застою секрету та зниження парціального тиску кисню в навколоносових пазухах створюються оптимальні умови для розвитку бактеріальної інфекції. У разі хронічного запалення у слизовій оболонці виникає дифузна метаплазія циліндричного епітелію в багаточаровий, позбавлений війок, як наслідок, майже припиняється мукоциліарний транспорт.

Лікування синуситів комплексне, 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 такі терапевтичні ефекти, як розрідження секрету, поліпшення мукоциліарного кліренсу, ліквідацію запального набряку слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, регенерацію слизової оболонки дихальних шляхів і підвищення імунітету. Для цього застосовують антибіотики, деконгестанти, мукоактивні препарати. Як секретолітичні, або муколітичні, засоби використовують штучні препарати, такі як ацетилцистеїн, амброксол, карбоцистеїн, або фітотерапевтичні

препарати, відомим представником яких є Синупрет<sup>®</sup> [2, 3, 6].

Синупрет<sup>®</sup> відносять до фармакотерапевтичної групи препаратів, які стимулюють відхаркування, їх застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Показаннями для застосування препарату також є гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити); гострі та хронічні запалення дихальних шляхів, що супроводжуються утворенням в'язкого мокротиння (бронхіт, трахеїт). Згідно з інструкцією з використання препарату рослинні компоненти, що входять до його складу, мають комплексну активність, яка виявляється у секретолітичній дії, усуненні бронхоконстрикції, протизапальному, імуностимулюючому та противірусному ефектах. 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 закладеність носа, нормалізується захисна функція епітелію дихальних шляхів, виявляється імуностимулююча дія та підвищується ефективність антибіотикотерапії.

На кафедрі фізіології людини та тварин КНУ ім. Тараса Шевченка проведено дослідження з вивчення ефективності фітопрепарату Синупрет<sup>®</sup> компанії «Біонорика АГ», при гострому риніті в експерименті.

Дослідження проведено на 80 білих щурах-самцях місячного віку.

Тварин розподілили на експериментальні групи, які статистично не відрізнялися одна від одної: перша – контроль (17), друга – тварини, які отримували Синупрет<sup>®</sup> (19), третя – тварини, у яких вироблявся гострий риніт (19), четверта – тварини, у яких вироблявся гострий риніт і які отримували Синупрет<sup>®</sup> (17). Після розподілу на групи створювали



## «БИОНОРИКА» ИНФОРМИРУЕТ

### Фитониринг – совершенная связь природы и технологий

**«Бионорика», компания с более чем 75-летней историей, сегодня входит в число ведущих мировых производителей растительных лекарственных средств.**

Благодаря философии фитониринга «Бионорика» снабдила новую область фармацевтики будущего доказательной базой. Под фитонирингом понимается изучение и дальнейшее развитие растительных действующих веществ с помощью инновационных технологических процессов и современных методов исследования. Применение отборного растительного сырья в изготовлении лекарственных препаратов обеспечивает повышение качества продукции от партии к партии. Директивы ВОЗ Good Agricultural and Collection Practices строго соблюдаются на всех этапах производства.

Процесс осуществляется в соответствии со строгими нормами и подвергается постоянному контролю в целях обеспечения высочайшего качества препаратов. «Бионорика» направляет свои усилия на то, чтобы подтвердить эффективность, безопасность и качество растительных

препаратов путем проведения исследований, пользующихся международным признанием. Предприятие сотрудничает с учеными и врачами разных специальностей из 490 университетов и клиник по всему миру с целью дальнейшего раскрытия потенциалов природы. Инвестиции в научные исследования и разработки составляют 15% оборота компании, что превосходит средний уровень по отрасли.

#### Синупрет<sup>®</sup>: контролируемое производство

Производство препарата Синупрет<sup>®</sup>, стандартизованного лекарственного средства для лечения насморка и синусита, состоящего из 5 лекарственных растений, строго контролируется.

Для обеспечения сырьевой базы необходимого качества на долгосрочной основе компания «Бионорика» инвестирует значительные средства

в проекты по планомерному контролируемому выращиванию лекарственных растений. Четкое следование принципам концепции устойчивого развития предполагает соблюдение экологических требований и социальную ответственность. Например, для обеспечения снабжения корнем горечавки желтой, используемого в изготовлении препарата Синупрет<sup>®</sup>, был инициирован проект по выращиванию данного растения во французской провинции Овернь. В этом регионе с давних времен собирается дикорастущая горечавка желтая, корень которой благодаря его муколитическим свойствам применяется в изготовлении препарата. Компании «Бионорика» удалось убедить местных жителей, занимавшихся сбором горечавки, в преимуществах контролируемого выращивания. Таким образом обеспечивается сохранение генетических ресурсов и высокое качество сырья.



#### Растительные экстракты не взаимозаменяемы

Особое значение компания «Бионорика» придает сохранению всего комплекса веществ, содержащихся в растении, при производстве экстракта. Для этого были разработаны и запатентованы инновационные высокотехнологические производственные процессы. Ноу-хау каждого процесса

експериментальну патологію у тварин відповідних груп і проводили відбір біоматеріалу (першої, третьої та четвертої груп) для гістологічного дослідження на 3 і 14-й день після створення патології.

### Результати

Нюховий епітелій у тварин контрольних груп на 3-й і 14-й день дослідження мав типову будову.

Як видно з отриманих мікрофотографій (рис.), до складу нюхового епітелію контрольних тварин входять війчасті епітеліоцити, вставні епітеліоцити та келихоподібні слизові клітини.

За умов розвитку гострого неалергічного риніту на третій день після застуди у тварин (рис., група 3, 3-й день) спостерігалось вірогідне зменшення висоти нюхового епітелію 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, які на отриманих мікрофотографіях виглядають темними, гіперхромними. Це свідчить про зниження функціональної активності таких ядер. Водночас площа перерізу слизових келихоподібних клітин мала тенденцію до зростання, але вірогідно не відрізнялася від цього параметру в контрольних групах тварин.

У застуджених тварин, які протягом трьох днів від початку розвитку експериментальної патології отримували Синупрет® (рис., група 4, 3-й день), висота нюхового епітелію була не такою зменшеною, як у застуджених щурів, які не отримували цей препарат, і становила 89% від значень цього параметру в контролі. Це може свідчити про певний протекторний ефект препарату на атрофію нюхового епітелію за розвитку експериментального неалергічного гострого риніту. Площа перерізу ядер війчастих клітин достовірно нижча на 24%, ніж у щурів контрольних груп, і не відрізняється від аналогічного показника у застуджених тварин, які не одержували Синупрет®. Площа перерізу слизових келихоподібних клітин хоча й зростає на 30%, проте вірогідно не відрізняється від цього параметру двох інших експериментальних груп (рис.).

У застуджених тварин (рис., група 3, 14-й день) на 14-й день від початку

створення експериментальної патології також було знайдено достовірне зменшення висоти нюхового епітелію, тоді як у щурів контрольних груп цей параметр (рис., група 1, 14-й день) був вищим на 28%. Це свідчить про часткову атрофію нюхового

зростає на 34%, що свідчить про гіпертрофію цих клітин.

У застуджених тварин, які протягом усього перебігу гострого неалергічного риніту (14 днів) отримували Синупрет® (рис., група 4, 14-й день), висота нюхового епітелію на 13% менша, ніж у тва-

Водночас слід відмітити тенденцію до зростання цього параметра порівняно з експериментальною групою тварин, які не отримували препарат. Ядра клітин у тварин цієї групи менш гіперхромні (рис.). Площа перерізу слизових клітин вища на 34%, ніж у контрольній групі, подібно до тварин, які не отримували цього фармакологічного засобу, тобто має місце гіпертрофія слизових клітин.

Таким чином, за умов розвитку гострого неалергічного риніту як наслідку застуди використання препарату Синупрет® виявляло певний протекторний ефект на атрофію нюхового епітелію та війчастих клітин щурів. При цьому застосування цього препарату майже не змінювало ступінь гіпертрофії келихоподібних клітин, які виробляють слиз.

### Висновки

1. У результаті гістологічного дослідження слизової оболонки носа тварин показано, що за умов розвитку неалергічного риніту використання препарату Синупрет® з початку захворювання перешкоджало розвитку деструкції війчастих клітин, майже не змінювало ступінь гіпертрофії келихоподібних клітин, які виробляють слиз.

2. Синупрет® виявляв протекторний ефект на атрофію нюхового епітелію.

3. Використання препарату Синупрет® при лікуванні експериментального гострого риніту було ефективним і безпечним для слизової оболонки носа.

### Література

- Koga H., Inoue Y., Taira K. et al. Laboratory and clinical studies on TE-031 (A-56268). *Chemotherapy (Tokyo)* 1988; 36 (Suppl. 3) – P. 698-714.
- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: АстроПринт, 1999. – 604 с.
- Пухлик С.М., Варешкина М.А., Лапина Ю.С. Методы лучевой диагностики синуситов // *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб.* – 2007. – № 3. – С. 229.
- Заболотний Д.І. Сучасні методи консервативного лікування хворих гострим і хронічним ексудативним синуситом // *Журнал ушних, носових і горлових хвороб.* – 1989. – № 6. – С. 3-9.
- Мирошникова О.Ф., Заболотний Д.І., Потапов Э.В. Иммунотропное действие тиотриазолина на клетки глоточной миндалины in vitro // *Журнал ушних, носовых и горловых хвороб.* – 2002. – № 1. – С. 29-32.
- Гарюк Г.И., Гарюк О.Г. Эффективность растительного многокомпонентного препарата Синупрет в комплексной монотерапии больных острым и хроническим риносинуситом // *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб.* – 2004. – № 4. – С. 63-66.

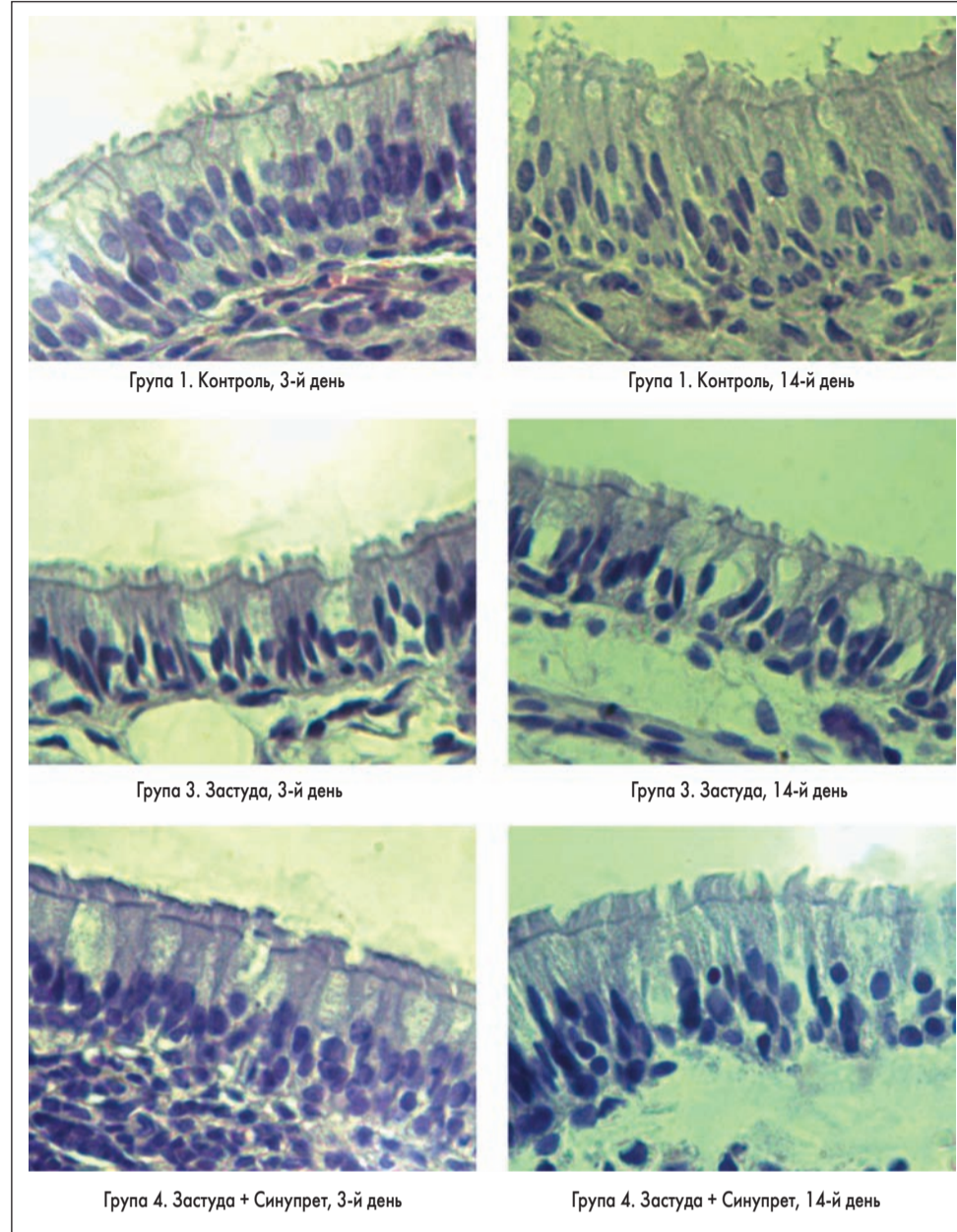


Рис. Мікрофотографії фрагментів нюхового епітелію щурів різних експериментальних груп на 3-й і 14-й день дослідження

епітелію за 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

рин контрольних груп, проте достовірно вища, ніж у застуджених щурів, які не отримували вищевказаний препарат (рис.), тобто Синупрет® частково запобігає атрофії нюхового епітелію при перебігу неалергічного експериментального риніту, викликаного застудою. Хоча площа перерізу ядер війчастих клітин на 10% менша, ніж у контрольній групі, зниження цього параметру є недостовірним.

екстракції зафіксовано в собственній номенклатурі компанії «Бионорика» (BNO), що гарантує стабільно високе качество екстракта. Примером этого является специальный экстракт BNO из травы тимьяна, применяемый при производстве препарата Бронхипрет®. В результате шадящего процесса экстракции растительного сырья создается жидкий экстракт, который подвергается фильтрации и концентрации. В вакуумной сушке проводится удаление остаточного экстрагента. Благодаря очень низким температурам в экстракте сохраняются термолабильные летучие вещества, такие как тимол. Разработанный компанией технологический процесс получил Германскую премию за инновации. Экстракт подвергается лабораторному тестированию. При наличии всех компонентов и соответствии критериям качества экстракт получает знак качества BNO 1018.

### Бронхипрет® – рациональное средство для терапии бронхита

Фитопрепараты активно используются при кашле и остром бронхите. В этой связи хорошо зарекомендовал себя экстракт тимьяна в комбинации с экстрактом плюща или экстрактом корня

первоцвета. В форме сиропа от кашля, капель или таблеток, покрытых оболочкой, препарат Бронхипрет® позволяет эффективно бороться с кашлем. Мокрота разжижается, что облегчает откашливание, воспалительный процесс купируется, снимается бронхоспазм, и облегчается дыхание.

### Плющ и тимьян: синергетическое действие

И экстракт тимьяна, и экстракт плюща, входящие в состав препарата Бронхипрет®, оказывают противовоспалительное и спазмолитическое действие. При комбинации экстрактов эти эффекты усиливаются. Недавно была проанализирована молекулярная основа этого синергетического действия. Компоненты тимьяна связываются с  $\beta_2$ -рецепторами альвеол и клетками мышц бронхов, активируя их. Под воздействием циклического аденозинмонофосфата (сАМФ), выступающего в качестве медиатора, мышцы расслабляются, бронхи расширяются и дыхание облегчается. Кроме того, благодаря медиатору сАМФ активируется выработка сурфактанта, который разжижает мокроту, что облегчает ее отделение и улучшает поступление кислорода в альвеолы. При комбинации

с плющом действие тимьяна усиливается, поскольку сапонин  $\alpha$ -гедерин повышает число  $\beta_2$ -рецепторов на клетках, продлевая их активность. Благодаря этому активирующий сигнал тимьяна усиливается.

### Эффективность растительной терапии в педиатрии

1234 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, страдающих острым неосложненным бронхитом и проходивших лечение в амбулаторных условиях, в течение 10 дней получали сироп из тимьяна и плюща в дозировке, соответствующей возрасту (O. Marzian, 2007). Уже на 4-й день показатели по шкале симптомов бронхита уменьшились вдвое. Переносимость препарата в 96,5% случаев оценивалась как «хорошая» и «очень хорошая». Таким образом, препарат Бронхипрет® может эффективно применяться в педиатрии.

### Исследования подтверждают эффективность препарата Бронхипрет®

Эффективность препарата Бронхипрет® в форме сиропа из тимьяна и плюща (ТЕ) и в форме таблеток, покрытых оболочкой, из тимьяна



и первоцвета (ТР) была подтверждена в ходе 2 рандомизированных двойных слепых исследований, в каждом из которых приняли участие более 360 взрослых пациентов, страдающих бронхитом (B. Kemmerich et al., 2006; B. Kemmerich, 2007). При приеме 3 раза в день данные растительные препараты позволили значительно