

О.А. Федорова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Фитоиммунокоррекция в формате современных медицинских технологий и стандартов. Имупрет — опыт и перспективы клинического применения

## Введение

Попытки современной медицины анонсировать достижение победы над инфекционными болезнями оказались несостоятельными. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, в XXI в. роль инфекционных агентов в развитии различных патологических состояний в организме человека будет лишь возрастать. Этому свидетельствует возникновение и быстрый рост в XX в. числа новых, ранее неизвестных, инфекционных заболеваний: ВИЧ/СПИДа, респираторного хламидиоза, ротавирусного гастроэнтерита, легионеллеза, геморрагической лихорадки и многих других — всего более 50 новых нозологических форм (Катарбаев А.К. и соавт., 2013).

Проблема инфекционных заболеваний с их высокой контагиозностью, быстрым распространением с охватом значительного числа населения, эпидемической напряженностью и необходимостью проведения своевременных противоэпидемических мероприятий остается одной из актуальнейших в мире, в том числе и в Украине. По-прежнему в нозологической структуре заболеваемости населения лидируют заболевания органов дыхания, львиную долю которых составляют острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и их осложнения вирусной и вирусно-бактериальной природы — трахеит, бронхит, пневмония. Высокая заболеваемость ОРВИ с развитием тяжелых, нередко летальных, осложнений среди взрослого и детского населения в периоды сезонного подъема представляет серьезную медико-социальную и экономическую проблему, в спектре которой — перенатальная нагрузка на учреждения здравоохранения, обеспечение карантинных мероприятий, экономические потери вследствие временной нетрудоспособности населения.

По данным официальной статистики, ежегодно в Украине ОРВИ заболевают 10–16 млн человек — 20–35% всего населения страны. Экономический ущерб от временной потери трудоспособности составляет около 500 млн грн. в год.

Не менее актуальной проблемой является хронизация инфекционно-воспалительных процессов с формированием различных хронических заболеваний инфекционного, инфекционно-аллергического, аутоиммунного характера.

Все больше научных данных свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в развитие ряда хронических заболеваний, инструменты лечения и профилактики которых в рамках аллопатической (традиционной) медицины существенно ограничены. В этом контексте представляется особенно актуальным обозначить иммунную систему в качестве ключевого звена в модулировании риска развития хронической патологии. На этом фоне знаковым становится повышенный интерес к применению иммуномодуляторов естественного происхождения, созданных из активных субстанций лекарственных растений, с целью предупреждения и лечения целого ряда хронических заболеваний (Haddad P.S. et al., 2005).

Для более глубокого понимания потенциала и механизмов воздействия фитопрепаратов на состоятельность иммунного ответа организма приводим краткий обзор основных принципов организации иммунной системы, ключевых звеньев терапевтического воздействия и стратегии поддержания ее равновесного состояния.

## Врожденный и приобретенный иммунитет — баланс кооперации и автономии

По сложности организации иммунная система уступает лишь центральной нервной системе, хотя в эволюционном аспекте является более древней (Соорег E.L., 2004). Иммунную систему в организме человека часто концептуализируют как взаимодействие двух основных составляющих — врожденного и приобретенного иммунитета, согласованно функционирующих в обеспечении защиты организма от агрессии инфекционных агентов.

Врожденный иммунитет является наследственно обусловленным и представлен как у беспозвоночных, так и позвоночных животных. Он не является специфическим, то есть не имеет «иммунной памяти», не транслируется и не отвечает на изменение внешних факторов. Система врожденного иммунитета непосредственно реагирует на широкий спектр микроорганизмов посредством воздействия на рецепторы микробных агентов, состоящие из высокоспецифических молекул, таких как липополисахариды клеточной стенки грам-

отрицательных бактерий и липотейховые кислоты грамположительных бактерий. Фактически клетки врожденной иммунной системы представляют первую линию защиты в системе иммунного контроля организма. Основные клетки, участвующие в идентификации и спонтанном лизисе агрессивных мишеней — вирус-инфицированных клеток, опухолевых клеток, стволовых клеток и эмбриональных клеток — это естественные киллеры (Hackett J.Jr. et al., 1986; Krishnaraj R., 1992; Kutza J., Murasko D.M., 1994). Эти клетки формируются из стволовых клеток костного мозга и в дальнейшем локализуются преимущественно в селезенке. Незначительную их часть определяют в таких второстепенных локусах, как лимфатическая ткань кишечника и бронхов. Естественные киллеры по своей морфологии являются лимфатическими клетками (гранулярными лимфоцитами) и для полноценной реализации своих функций нуждаются в кооперации с клетками макрофагально/моноцитарного роста.

В молодом и пожилом возрасте естественные киллеры качественно и количественно слабо представлены в организме, максимальная выраженность их функций у млекопитающих приходится на репродуктивный период жизни. Кроме того, существует обратная зависимость между повышением или снижением пула клеток естественных киллеров и развитием опухолевого роста (Dussault I., Miller S.C., 1994; 1995; 1996).

В отличие от этого, приобретенный, или специфический, иммунитет формируется в результате взаимодействия с внешними факторами и характеризуется такими свойствами, как индукция, иммунная память и трансляция. Адаптивный иммунный ответ является центральным механизмом, обеспечивающим способность организма к элиминации бактериальной, вирусной и паразитарной инфекции. Выяснение механизма данного ответа — ключ к пониманию таких феноменов, как аллергическая реакция, аутоиммунные процессы, эффекты вакцинации, развитие злокачественных новообразований, а также отторжение трансплантатов. Физиология приобретенного иммунитета открыта достаточно давно, хорошо изучена и детально изложена в классических работах (Roitt I.M., Delves P.J. (Eds), 1998). Клетки, участвующие в адаптивном ответе организма, включают формирующиеся в тимусе

цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы (существующие в подтипах Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub>), образующиеся в костном мозгу В-лимфоциты и целый ряд вспомогательных клеток (дендритные клетки, макрофаги, стромальные стволовые клетки). Лимфоидная ткань представлена во всех тканях и органах; лимфоциты с некоторыми вспомогательными клетками циркулируют в системе, представленной селезенкой, лимфатическими узлами, специфической лимфоидной тканью в кишечнике (пейеровыми бляшками и аппендиксом), бронхах и орофарингеальной зоне (аденоиды и миндалины). Эти «второстепенные опорные пункты» служат в качестве клоно-генерирующих станций для Т- и В-лимфоцитов при взаимодействии с определенными антигенами (вирусного, бактериального или паразитического происхождения).

Таким образом, армия идентичных и антигенспецифичных лимфоцитов избирательно направляется на агрессивный антиген, обеспечивая тем самым его элиминацию. Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры) разрушают вирусинфицированные клетки путем прямого контакта с ними, индуцируя клеточный цитолиз. В то же время клетки подтипа Th<sub>1</sub> «активируют» соответствующие вспомогательные клетки, и именно они обеспечивают цитолитический взрыв. Th<sub>1</sub>-лимфоциты являются мишенью для вируса СПИДа, и на этапе тотального повреждения данных клеток вирусом иммунодефицита (в запущенной стадии заболевания) активация оппортунистических инфекций приводит к гибели всего организма.

Th<sub>2</sub>-лимфоциты активируют В-лимфоциты, в чьей компетенции — продукция антител к агрессивным антигенам с последующей их деструкцией и элиминацией.

Врожденный и приобретенный иммунитет — в высшей степени интегрированные и взаимосвязанные системы (Hoebe K. et al., 2004). Кроме ассистентских функций по отношению к системе приобретенного иммунитета, врожденный иммунитет обеспечивает раннюю нейтрализацию и клиренс инфекционных патогенов и разрешение воспалительного ответа. Центральным механизмом внешней и внутренней коммуникации между системами врожденного и приобретенного иммунитета являются цитокины — растворимые сигнальные молекулы небольшого размера. Цитокины играют ключевую роль в селекции, инициации и модуляции адекватного иммунного ответа. Особенности цитокиновой сигнальной сети являются сложная организация (с эффектами синергизма и антагонизма) и избыточность (параллелизм), суммарно обеспечивающие скорость и гибкость системы, необходимые для эффективного иммунного ответа.

Ослабление или гиперактивация иммунной системы могут стать причиной развития ряда патологических состояний. Например дефекты приобретенного иммунитета могут способствовать развитию хронического инфекционного процесса, несмотря на предыдущий контакт организма с антигеном, снижению толерантности к собственным органам и тканям с развитием органоспеци-

фических аутоиммунных процессов, а также к дефектам распознавания и элиминации измененных клеток организма, способствующих в итоге развитию опухолевого роста. Вместе с тем гиперактивированная система врожденного иммунитета может стать причиной развития хронического инфекционного процесса вследствие неэффективного клиренса патогена или развития хронического воспаления в результате неэффективной регуляции или неэффективного разрешения воспалительного ответа. Хроническое воспаление может способствовать обширной неспецифической деструкции прилегающих тканей. Таким образом, воспаление и иммунная система находятся в теснейшей связи (Haddad P.S. et al., 2005). Кроме того, данные многочисленных исследований свидетельствуют о ключевой роли воспаления в развитии таких хронических заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет, нейродегенеративные болезни и злокачественные новообразования. Подтверждена также связь дисфункции иммунной системы с развитием таких патологических состояний, как хроническая боль, тревожные и депрессивные расстройства (преимущественно в качестве последствий выраженного воспалительного процесса). Такая разнонаправленность воздействия иммунной системы на состояние организма является следствием ее эволюции в качестве защитного механизма с одной стороны, и сенсорного органа — с другой (Blalock J.E., 1984).

Отметим, что иммунная система осуществляет свои важнейшие защитные функции в тесном координированном взаимодействии с нервной и эндокринной системами (Haddad J.J. et al., 2002; Takeda K., Okumura K., 2004).

### Маркеры иммунной активности и эффективности иммуномодуляторов

С учетом сложности организации иммунной системы, в контексте оценки ее состояния и эффективности проводимой иммуномодуляции, особую важность приобретает вопрос идентификации надежных маркеров. Установлено, что показатель активности естественных киллеров, являющихся связующим звеном между системами врожденного и приобретенного иммунитета, идентифицирован в качестве надежного параметра оценки иммунотоксичности в исследованиях препаратов (U.S. FDA, 2002). Оценка цитокинового звена может служить надежным маркером оценки эффективности терапевтической интервенции (Kelley D.S. et al., 1997; 1998).

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 (Дранник Г.Н. и соавт., 1994).

Несмотря на информативность экспериментальных исследований, клинические испытания по-прежнему остаются для ученых и клиницистов золотым стандартом в оценке эффективности применения препаратов натурального/растительного происхождения.

Во многочисленных отечественных и зарубежных экспериментальных и клинических исследованиях получены убедительные данные, подтверждающие клиническую эффективность ряда иммуномодуляторов растительного происхождения. Особого внимания клиницистов в этой связи заслуживает препарат Имупрет («Бионорика СЕ», Германия) — эталонный фитоиммуномодулятор, профиль безопасности и спектр терапевтического воздействия которого позволили ему прочно закрепиться в ряду наиболее эффективных препаратов растительного происхождения для применения как у детей, так и у взрослых. Беспрецедентный опыт продолжительного (на протяжении десятилетий!) успешного клинического применения препарата Имупрет наглядно демонстрирует потенциал современных фармацевтических технологий и биоактивных субстанций лекарственных растений.

### Фитониринг — инновационная технологическая концепция компании «Бионорика»

Компания «Бионорика СЕ», являясь одной из известнейших фармацевтических компаний Европы, в течение более 78 лет направляет усилия на разработку и производство высокоэффективных фармацевтических препаратов из лекарственных растений на основе современных биотехнологий. Специалистами компании созданы препараты, ставшие эталоном фитофармакологии. Препараты Синупрет®, Имупрет (ранее — Тонзилгон® Н), Мастодинон®, Бронхипрет® и многие другие олицетворяют высокую, признанную во всем мире, репутацию компании.

Деятельность компании «Бионорика СЕ» направлена на максимально полное выявление и удовлетворение потребностей, связанных с улучшением состояния здоровья и борьбой с наиболее разрушительными для организма человека заболеваниями. Четко сформулированная стратегия позволила успешно достичь поставленных целей путем сочетания технологических возможностей современной фармацевтической отрасли с потенциалом, заложенным в неисчерпаемой сокровищнице природы — лекарственных растениях.

Следуя политике концентрации усилий по разработке современных препаратов с уникальными характеристиками в важнейших, общественно-значимых областях медицины, осуществляя постоянные инвестиции в систему менеджмента качества и совершенствования технологий производства, компания стремится к достижению приоритетной стратегической цели — обеспечению потребителей качественными

ми и эффективными лекарственными средствами по приемлемым ценам.

Компания основана в 1933 г. в Нюрнберге (Германия) квалифицированным немецким инженером Йозефом Поппом. Его описание активных ингредиентов лекарственных трав легло в основу создания современных фитотерапевтических препаратов. Первым разработан препарат Синупрет® для борьбы с воспалением околоносовых пазух. Основные вехи становления, организационного и биотехнологического развития компании представлены в табл. 1.

Логотип компании — зеленый лист, окруженный синим кругом, — символизирует философию качества бренда: научно доказанную эффективность и безопасность препаратов растительного происхождения. Впервые упаковку снабдили голографической печатью оригинальности. В настоящее время «Бионорика СЕ» является признанным международным лидером в области фитомедицины.

### Терапевтические свойства натуральных биоактивных компонентов препарата Имупрет

Фитоиммунотерапевтический Имупрет, по праву входящий в «созвездие» продуктов компании «Бионорика СЕ», 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. Комбинированный препарат растительного происхождения содержит активные компоненты с различными точками приложения, что соответствует концепции комплексной целевой терапии. Применение комбинированных препаратов обеспечивает более выраженный и сбалансированный клинический эффект в сравнении с лекарственной монотерапией. Основные фармакологические свойства растительных составляющих препарата Имупрет проявляются в иммуномодулирующем, противовирусном, антибактериальном, противовоспалительном, ранозаживляющем, пролиферативном и вяжущем эффектах.

**Полисахариды *Althaeae radix* (корень алтея)** представлены слизистым веществом, в состав полисахаридной фракции слизи входят остатки галактозы, глюкозы, арабинозы, рамнозы и галактуроновой кислоты. Корень алтея обладает противокашлевым и иммуностимулирующим действием и широко применяется при респираторных заболеваниях. Внутриведочное введение лабораторным животным полисахаридной фракции, выделенной из водного экстракта *Althaeae radix*, в дозе 50 мг/кг массы тела способствовало подавлению интенсивности и частоты кашля, индуцированного механическим раздражением ларингофарингеальной и трахеобронхиальной слизистой оболочкой. Отмечают более выраженную противокашлевую активность полисахаридной фракции в сравнении

с активностью преноксдиазина, применяемого в дозе 30 мг/кг. Кроме того, водный экстракт *Althaeae radix* обладает иммуностимулирующими свойствами в отношении моноцитов человека *in vitro*. Внутриведочное введение слизистых полисахаридов мышам в дозе 10 мг/кг способствовало повышению в 2,2 раза фагоцитарной активности макрофагов. Введение мышам полисахаридов корня алтея одновременно с иммунизацией эритроцитами барана или после нее способствовало увеличению в 2–3 раза количества антителообразующих клеток в селезенке и относительной массы селезенки, усилению в 3 раза интенсивности фагоцитоза эритроцитов барана, стимуляции интенсивности клеточной реакции гиперчувствительности замедленного типа (Nosal'ova G., 1992).

***Taraxaci herba* (трава одуванчика лекарственного)** содержит каротиноиды (тараксантин, лютеин, флавоксантин), инулин, сесквитерпеновые лактоны, три-терпеновые спирты, витамин С, холин, никотиновую кислоту, сапонины, железо, кальций, марганец (24%) и фосфор. Подтверждено иммуномодулирующее влияние *Taraxaci herba* на неспецифический, гуморальный и клеточный иммунный ответ мышей с иммунодепрессией, вызванной ожогами, с восстановлением параметров иммунной системы (Luo Z.H., 1993). Отмечено восстановление функциональной активности перитонеальных макрофагов мышей после токсического действия кадмия (Do Monte F.H. et al., 2004).

***Chamomillae flores* (цветки ромашки)** обладают противовоспалительным, противоаллергическим, спазмолитическим, антибактериальным, противовирусным, противовослевающим, антиоксидантным и другими свойствами. В состав *Chamomillae flores* входят терпеноиды (хамазулен, бисабол, сесквитерпены), флавоноиды (апигенин, лютеолин, кверцетин) и другие биологически активные вещества, определяющие широкий спектр фармакологической активности растения. Бисабол подавляет развитие индометацинового, стресс- и алкоголь-индуцированного язвенного заболевания, а также способствует ускорению заживления язв. Флавоноиды обуславливают противовоспалительное и спазмолитические свойства *Chamomillae flores*, также *in vitro* подтверждена их иммуности-

мулирующая активность (Fritz W.R., Fintelmann V., 2000).

***Equiseti herba* (трава хвоща)** содержит аскорбиновую кислоту (до 0,19%), каротин, сапонин эквизетонин (около 5%), флавоноиды (кверцетин, изокверцетин, кемпферол, лютеолин, эквизетин), жиры, никотин, кремниевую (до 25%), аконитовую, яблочную, щавелевую кислоты, горечи, дубильные и смолистые вещества, минеральные соли, фенолкарбоновые кислоты, β-ситостерол. Выделенный из растения 5-глюкозидиллютеолин проявляет антимикробные и противовоспалительные свойства. При карагеноиндуцированном воспалении у крыс экстракт в дозе 50 мг/кг уменьшал отек лапы на 2 и 4 ч. Трава хвоща полевого проявляет выраженный иммуномодулирующий эффект: при ее применении верифицированы достоверное повышение (до показателей физиологической нормы) уровня В-лимфоцитов в периферической крови, некоторое повышение уровня Т-лимфоцитов, нормализация хелперно-супрессорного соотношения за счет повышения содержания Т-хелперов и снижения Т-супрессоров в крови (Do Monte F.H. et al., 2004).

***Juglandis folia* (листья грецкого ореха)** содержат дубильные вещества, эфирное масло, гидроюглон, быстро окисляющийся в юглон, обладающий бактерицидным действием, каротин, витамины С, РР, В<sub>1</sub>, альдегиды, алкалоиды, флавоноиды, кумарины, антоцианы, хиноны. Из листьев грецкого ореха дистилляцией выделяют 26 терпеноидных веществ: 21 монотерпен, 2 сесквитерпена, 1 дитерпен и 2 компонента — производных терпеноидов. Листья грецкого ореха обладают бактерицидным, тонизирующим, противовоспалительным действием.

***Achillea millefolium* (трава тысячелистника)** содержит горький гликозид ахиллеин, эфирное масло, в состав которого входят азулены, сложные эфиры, туйон, цинеол, кариофиллен, камфора, муравьиная, изо-валериановая, уксусная кислоты, флавоноиды. В траве также содержатся дубильные вещества, смолы, каротин, витамины С, К, фитонциды, инулин, алкалоиды и другие вещества. Растение обладает противовоспалительными, кровоостанавливающим, бактерицидным, спазмолитическим, противоаллергическим, противовослевающим и желчегонным действием. Спазмолитическое действие связано с содержащимися

Таблица 1 Основные этапы становления и развития компании «Бионорика»

Год	Основные этапы
1933	Основание компании в Нюрнберге, создание препаратов Синупрет® и Тонзилгон® Н (Имупрет)
1979	Компания, созданная как «Бионорика АГ» (Bionorica AG), стала одной из первых фармацевтических компаний, проводящих исследования лекарственных растений по двойному слепому методу
1997	Компания стандартизировала весь производственный процесс — от селекции семян до возделывания культур и экстракции биоактивных субстанций — при обеспечении высокого уровня качества. Открыто представительство в Москве. Продолжен курс на расширение и проведение интенсивных исследований в области выращивания растений, аналитической методологии, фармакологии и токсикологии, а также клинических испытаний
2001	«Бионорика АГ» становится открытой акционерной компанией. Взаимосвязь между растениями (phyto) и современными технологиями (engineering) нашла свое выражение в новом девизе компании: «Бионорика АГ» — фитониринговая компания (phytoengineering company). Открыто представительство в Киеве
2010	«Бионорика АГ» изменяет свою юридическую форму как европейская компания — Societas Europaea — в настоящее время называется «Бионорика СЕ» (Bionorica SE), с главным офисом в Ноймаркте (Германия)

в растении флавоноидами и составляющими компонентами эфирного масла. Также установлено, что экстракт травы тысячелистника проявляет выраженную антифунгальную активность в отношении *Trichophyton ajelloi* и *Microsporum gypseum*.

*Quercus cortex* (кора дуба) содержит 10–20% дубильных веществ — производных галловой и эллаговой кислот, 13–14% пентозанов, до 6% пектиновых веществ, кверцетин, катехины, слизь, крахмал и флорафен. Комплекс биологически активных веществ коры дуба обладает вяжущим, противовоспалительным и противомикробным действием. Противомикробное и противопаразитарное действие обусловлено как производными галловой кислоты, так и катехинов. Кверцетин является одним из наиболее мощных антиоксидантов, обладающих также противовоспалительным и противоопухоточным эффектом вследствие блокады выработки гистамина, серотонина и лейкотриенов. Кроме того, он способствует стабилизации клеточных мембран, снижению проницаемости капилляров. Добавление в пищу кверцетина способствует значительному сокращению продолжительности заболеваний верхних дыхательных путей. В экспериментальных исследованиях добавление в культуру клеток водного экстракта *Quercus cortex*, содержащего эллаговую кислоту, способствовало повышению выживаемости тимоцитов у мышей.

### Данные экспериментальных и клинических исследований

Противовоспалительный эффект препарата Имупрет, преимущественно применяемого в оториноларингологии, подтвержден в ряде клинических исследований.

Первые работы проводили в условиях *in vitro* на клеточных культурах небных и глоточной миндалин пациентов с хроническим тонзиллитом. Также изучены клинические эффекты препарата в ЛОР-практике и экспериментальных работах. Выраженное стимулирующее действие препарата Имупрет на антителообразование и иммунные реакции клеточного типа подтверждено в ряде экспериментальных исследований отечественных и зарубежных авторов (Мельников О.Ф., Рыльская О.Г., 2005; Melnikov O.F., Zabolotny D.I., 2007).

Формируется также новейшая убедительная доказательная база относительно благоприятного воздействия препарата на состояние иммунитета, в частности на повышение экспрессии поверхностного антигена CD<sub>4</sub> и модулирование иммунного ответа клеточных культур миндалин при культивировании *in vitro* (Мельников О.Ф. и соавт., 2013).

Ограниченное количество исследований, посвященных изучению иммуномодулирующих эффектов препарата Имупрет, послужило стимулом для дальнейшего научного поиска в оценке характера воздействия фитопрепарата на иммунологические реакции как в норме, так и в условиях иммунодефицита.

В исследованиях *in vitro* сравнивали иммуномодулирующее влияние препарата на клетки миндалин с таковым других фитопрепаратов, таких как Иммунал («Лек», Словения), Протефлазид® («Экофарм», Украина), Эхинацея композитум С («Neel», Германия). В экспериментах *in vitro* изучали влияние фитопрепаратов в различных разведениях на содержание лимфоцитов CD56 (естественных киллеров). Их функциональную активность оценивали по степени воздействия на деструкцию клеток-мишеней с низкой метаболической активностью (в частности эритроцитов цыплят), а также по уровню активности фагоцитоза на стадии захвата частиц латекса. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Имупрет и в меньшей степени Протефлазид® способствовали повышению уровня экспрессии тканевых лимфоцитов CD56, при этом Имупрет проявлял активность в более широком диапазоне разведений. Воздействие препарата Иммунал на увеличение числа клеток CD56 недостоверно (Мельников О.Ф. и соавт., 2013). Имупрет не оказывал угнетающего воздействия на фагоцитарную активность, стимулирующий эффект обеспечивали Имупрет и Иммунал в разведении 1:500 и 1:50 соответственно; Протефлазид® не повышал активности фагоцитоза.

Установлено также повышение активности естественных киллеров на фоне приема препарата Имупрет. Полученные результаты позволяют предположить, что иммуномодулирующая активность препарата *in vitro* обусловлена преимущественно воздействием растительных компонентов на филогенетически древние клеточные механизмы неспецифической защиты: естественные киллеры и фагоциты, обеспечивающие данные клеточные механизмы и в значительной степени формирующие противоопухолевую и противовирусную резистентность организма (Ortado J.R., 1991; Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., 2005). По выраженности иммуномодулирующего воздействия на тканевые лимфоциты и клетки других типов *in vitro* Имупрет существенно превосходил препараты сравнения (табл. 2).

Полученные данные значительно расширяют потенциал клинического применения препарата Имупрет, который можно рекомендовать в качестве эффективного лечебного и профилактического средства при множестве патологических состояний, не ограничиваясь терапией воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Имуномодулирующие свойства препарата подтверждены результатами исследования, проведенного в условиях *in vivo* на лабораторных крысах линии Вистар, в ходе которого оценивали синтез антител, активность естественных киллеров и точность лимфоидных органов. Эти параметры изучали в группах здоровых грызунов и животных с иммунодефицитом. 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 клеточные антителопродукторы методом локального гемолиза в геле, в крови — активность естественных киллеров в отношении эритроцитов цыплят спектрофотометрическим методом. Активность препарата Имупрет сравнивали с таковой препаратов Иммунал и Тимоген, животные группы контроля получали в течение указанного времени физиологический раствор. Установлено, что Имупрет способствовал усилению антителогенеза в селезенке животных, проявлял иммуномодулирующую активность, сопоставимую с таковой препарата Тимоген, и демонстрировал преимущества в отношении иммуномодулирующего эффекта в сравнении с животными, получающими Иммунал, и грызунами группы контроля (Мельников О.Ф. и соавт., 2013).

Степень активности естественных киллеров у данной категории экспериментальных животных также свидетельствовала о выраженной тенденции к повышению их деструктивной активности под действием препаратов Имупрет и Тимоген у здоровых животных. Применение препарата Имупрет способствовало восстановлению антителогенеза у иммунодефицитных животных, при этом его иммунореабилитационная активность была сопоставима с действием препарата Тимоген.

Недостаточность иммунитета может быть обусловлена инволюцией лимфоидной ткани — в первую очередь вилочковой железы, развивающейся под воздействием различных факторов: возраста, токсического, радиационного и ионизирующего воздействий (Ковальчук Л.В., 1982; Самбур М.Б., 1994). Указанное положение обусловило целесообразность изучения воздействия препарата на степень восстановления массы и клеточности вилочковой железы в норме и при иммунодефицитных состояниях.

Результаты оценки клеточности лимфоидных органов (тимуса и селезенки) у различных групп животных — здоровых, имеющих иммунодефицит, получающих и не получающих препарат Имупрет, — продемонстрировали, что применение фитоконцентрации способствовало восстановлению клеточности тимуса и селезенки. Это свидетельствует о способности препарата воздействовать на ключевые параметры иммунитета, однако предполагает осторожность при применении у пациентов с гиперпластическими состояниями (гипертрофией лимфоидной ткани, лимфаденопатией).

Наряду с экспериментальными проведены клинико-иммунологические исследования по определению уровня активности естественных киллеров, содержания лактоферрина и некоторых цитокинов (интерферона гамма — ИФН-γ, интерлейкина (ИЛ)-1) в плазме крови больных до и после оперативного вмешательства (тонзиллэктомии, аденотомии) при приеме препарата Имупрет в послеоперационный период. Исходный уровень активности естественных киллеров крови был снижен у половины (n=52) обследуемых и составлял в среднем

**Таблица 2** Сравнительная характеристика активности естественных киллеров миндалин *in vitro* на фоне применения фитоиммунomodуляторов (модифицировано по: Мельников О.Ф. и соавт., 2013)

Фитопрепарат	Количество проб	Деструктивная активность естественных киллеров (% разрушения мишеней) в различных разведениях фитопрепаратов			
		Исходный уровень	Разведение		
			1:50	1:500	1:1000
Имупрет	10		19,9±1,7	28,5±4,5	14,6±2,8
Протефлазид®	10	10,5±1,5	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	

Достоверность различий между показателями до и после лечения (p<0,05).

18,5%, что почти в 2 раза ниже уровня значений у практически здоровых доноров. Включение в комплексную терапию препарата Имупрет способствовало повышению активности естественных киллеров (M≈27,5%), снижению уровня лактоферрина, нормализации уровня ИЛ-1, повышению содержания ИФН-γ в плазме крови (Мельников О.Ф. и соавт., 2013). Полученные результаты демонстрируют повышение массы и, особенно, клеточности тимуса, функциональной активности иммунокомпетентных клеток, участвующих в процессах антителиобразования и клеточной реактивности, на фоне применения препарата.

В ходе клинического применения препарата у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу хронического тонзиллита, отмечено снижение уровня кортизола в крови, что позволяет предположить наличие у данного фитокомплекса адаптогенного эффекта. Проведенные исследования как *in vitro*, так и *in vivo* свидетельствуют об иммуномодулирующем эффекте фитопрепарата, что проявляется воздействием на врожденный (естественную цитотоксическую активность и фагоцитоз) и приобретенный (антителогенез) иммунитет. Это подтверждает целесообразность применения препарата в качестве иммуномодулятора в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний и вторичных иммунодефицитных состояний различного генеза.

### Применение препарата Имупрет в педиатрии

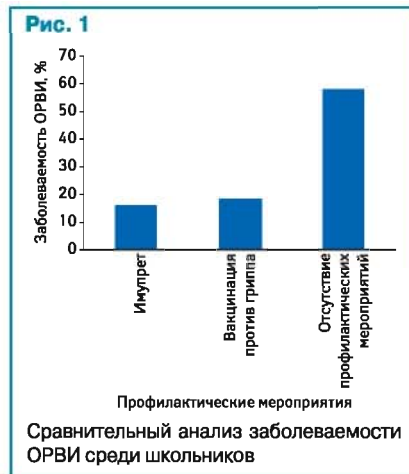
#### Лечение и профилактика ОРВИ

Широкий спектр терапевтических свойств препарата Имупрет, в частности выраженный синергизм противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта, а также безопасный клинический профиль обусловили его активное применение в педиатрической практике. Препарат заслуженно снижал репутацию эффективного натурального средства в лечении часто болеющих детей (ЧБД), детей с ослабленным иммунитетом, заболеваниями верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит), а также с целью профилактики ОРВИ, осложнений и рецидивов ОРВИ на фоне ослабленного иммунитета.

Так, результаты пилотного исследования, проведенного в Российском государственном университете имени Н.И. Пирогова (Москва), с участием 325 учащихся школ в возрасте 6–11 лет подтверждают, что профилактический эффект применения

препарата Имупрет по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 25 дней сопоставим с таковым при проведении противогриппозной вакцинации с использованием тривалентной субъединичной вакцины, прошедшей сезонную актуализацию (Риммеле М., 2011). Применение препарата по указанной схеме способствовало не только существенному сокращению продолжительности ОРВИ в сравнении с группой вакцинированных школьников и группой контроля (без проведения профилактических мероприятий) — 4,6; 5,3 и 7 дней соответственно, но и снижению показателей сезонной заболеваемости среди детей: 16; 19 и 58% соответственно (рис. 1, 2).

Имупрет можно применять уже на ранних этапах ОРВИ — препарат обеспечивает эффективный лизис патогенных микроорганизмов вследствие повышения активности фагоцитов в >2 раза, что подтверждает его влияние на врожденный иммунитет. В этот период его применяют 5 раз в сутки в возрастных дозировках. Затем переходят на 3-разовый прием в течение 2–4 нед, что способствует выработке ИЛ-6, играющего существенную роль в защите организма от чужеродных агентов, и повышению защитных функций организма. Активные вещества дуба, входящие в состав препарата, оказывают прямое противовирусное действие, в том числе против вируса гриппа. Поскольку ОРВИ выступает триггером в обострении такой распространенной патологии детского возраста, как хронический тонзиллит, эффективная профилактика ОРВИ имеет существенное значение также в профилактике обострений хронического тонзиллита.



### Профилактика и лечение респираторных инфекций у ЧБД

К группе ЧБД относят детей с частыми и длительно текущими респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них. Критерием включения в группу ЧБД в возрасте младше 3 лет является частота эпизодов острой респираторной инфекции ≥6, 4–5 лет — ≥5, старше 5 лет — ≥4 раз в год. Среди этиологических факторов острой респираторной инфекции у ЧБД ведущую роль играют вирусные инфекции (Юрьев К.Л., 2008).

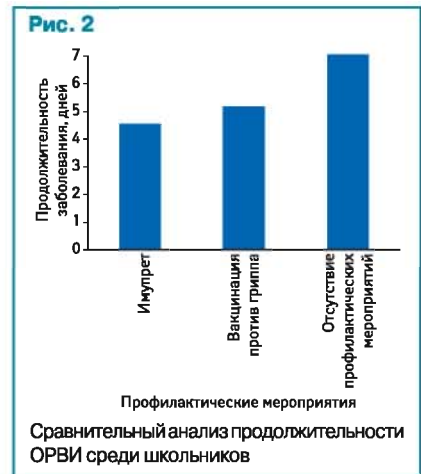
В комплексном клинико-лабораторном исследовании Г.И. Смирновой (2001) Тонзилгон® Н (Имупрет) применяли для лечения 50 ЧБД в возрасте 2–14 лет.

Лечебно-профилактический эффект препарата изучали в динамике в течение 12 мес. Применение препарата оказывало существенный эффект на течение воспалительного процесса в носоглотке с уменьшением воспаления и отека, боли в горле, улучшением состояния тканей миндалин, облегчением течения респираторной инфекции и профилактикой развития осложнений в виде евстахиита и/или отита. Таким образом, опыт клинического применения препарата Имупрет у ЧБД подтверждает его высокую эффективность при назофарингите, остром и хроническом тонзиллите и фарингите.

### Консервативное лечение при хроническом тонзиллите

Результаты международных аналитических исследований демонстрируют, что хронический тонзиллит у детей остается одним из приоритетных направлений современной оториноларингологии. Хронический тонзиллит в детском возрасте в США составляет 20–30% всех случаев заболеваний, вызванных *Streptococcus pyogenes*. В отдельных европейских государствах (Нидерланды) заболеваемость детей тонзиллитом не имеет тенденции к снижению и продолжает оставаться ведущей (Чистик Т., 2013).

По данным зарубежных и отечественных авторов, распространенность хронического тонзиллита среди детского населения



составляет 15–63% (Чистик Т., 2013). В Российской Федерации, к примеру, распространенность хронического тонзиллита в 2008 г. составила 19,4 на 1000 детского населения. Хронический тонзиллит выявляют с высокой частотой в различных возрастных группах. Среди детей в возрасте 2–3 лет заболеваемость данной патологией составляет 1–2%, в дошкольном возрасте — 5%, в старшей возрастной группе — 7,9–14,4%. У новорожденных и детей грудного возраста хронический тонзиллит не развивается, поскольку для его формирования требуется продолжительное время, кроме того лимфоидный аппарат у новорожденных развит недостаточно (Дрынов Г.И., 2013).

Хронический тонзиллит представляет собой активный, с периодическими обострениями, хронический очаг инфекции в небных миндалинах, для которого характерно развитие общей инфекционно-аллергической реакции. Инфекционно-аллергическая реакция обусловлена хронической интоксикацией из тонзиллярного очага инфекции, усиливающейся при обострении процесса. В ряде случаев инфекционно-аллергические проявления способствуют развитию системных заболеваний, таких как ревматизм, ревматоидный артрит, гломерулонефрит и др. Хронический тонзиллит — многофакторный иммунопатологический процесс. Наличие лимфогенных связей небных миндалин с отдаленными органами на уровне межклеточных отношений в создании и регуляции иммунного барьера объясняет распространенность токсических, метаболических, иммунореактивных, аллергических и других патогенных факторов (Чистик Т., 2013).

Особый интерес для практической педиатрии представляет проблема хронического тонзиллита в группе ЧБД — данная патология в указанной группе в структуре других заболеваний составляет до 40% случаев (Дрынов Г.И., 2013).

Развитие хронического тонзиллита в данной группе детей представляет также особый научный интерес, поскольку повторные респираторные заболевания способствуют, с одной стороны, формированию иммунитета ребенка, с другой — формированию хронических заболеваний рото- и носоглотки, бронхов, легких (бронхиальной астмы, аденоидита, тонзиллита, синусита, обструктивного бронхита, рецидивирующего ларинготрахеита), способствуют повышенной сенсibilизации организма и формированию функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем (Дрынов Г.И., 2013). Иммунотерапия при хроническом тонзиллите у детей является перспективным направлением. Однако применению иммуномодуляторов у детей с хроническим тонзиллитом посвящены лишь единичные публикации.

Опубликованы данные последних клинических исследований, подтверждающие эффективность препарата Имупрет в качестве средства профилактики ОРВИ и обострений хронического тонзиллита у детей при длительной терапии. Так, в одном из ис-

следований лечение препаратом Имупрет проводили 162 детям с хроническим тонзиллитом в возрасте 3–15 лет в течение 6 мес. В течение 1 года наблюдения у 55 (33,95%) пациентов установлена высокая эффективность терапии с применением препарата Имупрет; у 76 (46,91%) детей лечение оценено как эффективное, у 23 (14,21%) — как умеренно эффективное; лишь у 8 (4,93%) пациентов отсутствовала положительная динамика или отмечено ухудшение течения заболевания. Выявленные позитивные изменения в иммунном статусе после курса терапии носили стойкий характер и коррелировали с эффективностью терапии — чем выше эффективность терапии, тем интенсивнее был прирост уровня IgG в плазме крови. Достоверное повышение абсолютных и относительных значений лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-супрессоров отмечено только при хорошем и отличном результатах лечения. У 81% детей отменено решение о проведении тонзиллэктомии (Дрынов Г.И., 2013).

Влияние препарата на гуморальное звено иммунитета — IgG, а также на субпопуляции лимфоцитов подтверждает его выраженное иммуномодулирующее действие при инфекциях верхних дыхательных путей как вирусного, так и бактериального генеза. Отсутствие обострений хронического процесса или снижение тяжести и частоты обострений свидетельствует о высоком клиническом потенциале долгосрочной терапии с применением препарата Имупрет, которая в ряде случаев может стать альтернативой тонзиллэктомии (Дрынов Г.И., 2013).

Возможность проведения эффективной консервативной терапии при хроническом тонзиллите является актуальной проблемой современной педиатрии вследствие существования групп детей, оперативное лечение которым не может быть проведено по объективным причинам (наличие противопоказаний) или является нежелательным (дети с особой формой лимфатического диатеза). Применение препарата Имупрет в качестве альтернативы тонзиллэктомии является в указанных случаях эффективным вариантом консервативного лечения.

### Имупрет в комплексной терапии при острых кишечных инфекциях

Спектр клинического применения препарата Имупрет продолжает расширяться — в одном из последних исследований установлена его эффективность при острой кишечной инфекции (ОКИ) бактериальной и вирусной этиологии у детей. В ходе исследования и оценки клинического эффекта препарата у 116 детей (основная группа — 56 детей, контрольная группа — 60 детей) в возрасте 0–14 лет с ОКИ установлено уменьшение тяжести клинических проявлений и продолжительности болезни (в среднем на 2–3 дня) в сравнении с детьми контрольной группы. Этиология ОКИ включала эшерихоз, сальмонеллез, шигеллез и ОКИ, индуцированную условно-патогенной флорой. Дети основной группы получали Имупрет в возрастной дозировке 5 раз

в сутки: дети грудного возраста — по 5 капель; дошкольники — по 10 капель; младшие школьники — по 15 капель; старшие школьники — по 20 капель. У 21 (37,5%) больного течение болезни закончилось полным выздоровлением, 35 (62,5%) детей выписаны с улучшением. В контрольной группе 41 (73,2%) ребенок выписан с улучшением, случаев полного выздоровления за период наблюдения в контрольной группе не зарегистрировано. За период лечения не выявлено побочных эффектов препарата и аллергических реакций. Отмечено сохранение его высокой эффективности на протяжении всего курса терапии (Катарбаев А.К. и соавт., 2013). Таким образом, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства препарата позволяют рекомендовать его применение в педиатрической практике в острый период кишечной инфекции (Катарбаев А.К. и соавт., 2013).

### Имупрет в современных схемах терапии при хроническом тонзиллите у взрослых

Хронический тонзиллит с полным основанием можно назвать заболеванием XX в., успешно переступившим рубеж XXI в. и по-прежнему составляющим одну из основных проблем не только оториноларингологии, но и многих других клинических дисциплин, в патогенезе которых главную роль играют аллергия, очаговая инфекция и дефицитные состояния местного и системного иммунитета (Чистик Т., 2013).

Рецидивирующий тонзиллит, протекающий с повышенной температурой тела, следует относить к хронической форме. При локальном обследовании выявляют грубые изменения в миндалинах — они гипертрофированы, при надавливании шпателью появляются жидкие гнойные выделения. Местные признаки характеризуются также субэпителиальными гнойными фолликулами, сращением с дужками и треугольной складкой, увеличением и болезненностью при пальпации отдельных групп регионарных лимфатических узлов. При простой форме возможны сопутствующие заболевания, не имеющие единой этиологической и патогенетической основы с хроническим тонзиллитом. Токсико-аллергические формы I и II проявляются тонзиллогенной интоксикацией со слабостью, недомоганием, быстрой утомляемостью, болью в суставах и сердце, которые усугубляются после любого острого респираторного заболевания (Чистик Т., 2013).

Располагаясь на перекрестке респираторного и пищеварительного трактов, небные миндалины являются составной частью иммунной системы и представляют основной орган в системе лимфоидного глоточного кольца, вследствие чего хроническая патология небных миндалин остается в современной клинической практике актуально значимой, привлекая внимание различных специалистов высоким риском развития тяжелых осложнений. Антибактериальная терапия у больных

хроническим тонзиллитом носит, как правило, эмпирический характер в силу необходимости принятия быстрого решения и отсроченной по времени идентификации возбудителя. Выбор антибактериального препарата в большинстве случаев затрудняется не только наличием возрастающего уровня антибиотикорезистентности, но и значительной склонностью больных к аллергическим реакциям на антибиотики. К наиболее аллергенным препаратам относятся антибиотики пенициллинового ряда и цефалоспорины, а также препараты группы тетрациклина и сульфаниламиды (Дрынов Г.И., 2013).

Таким образом, существует значительная когорта пациентов, у которых целесообразно применение консервативного лечения. При решении данной проблемы неоценимую помощь врачу могут оказать современные иммуномодулирующие препараты растительного происхождения. Одним из широко применяемых фитоиммунокорректоров в современной клинической практике является препарат Имупрет (Дрынов Г.И., 2013).

В исследовании российских ученых с участием 160 больных хроническим тонзиллитом в возрасте 18–42 лет изучали эффективность изолированного традиционного лечения при данной патологии и в сочетании с препаратом Имупрет (по схеме 25 капель в день в течение 4 нед). Эффективность лечения оценивали по схеме, которая предусматривает: «хороший результат», «удовлетворительный результат», «без эффекта». У пациентов, в схеме терапии которых применяли Имупрет, отмечено достижение «хорошего» результата сразу после лечения. Через 1 год после лечения выздоровление отмечали у 78% пациентов. Тонзиллэктомия выполнена лишь у 3% больных. Кроме того, у пациентов данной группы отмечены положительные изменения показателей иммунной реактивности. При применении изолированной стандартной терапии хороший результат отмечали лишь у 50% больных, удовлетворительный — у оставшихся 50% (Дергачев В.С., 2001). Противовоспалительное и иммуномодулирующее влияние препарата подтверждено в работе сотрудников Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи (Рязанцев С.В. и соавт., 2001). Препарат применяли у взрослых с хроническим тонзиллитом (n=15) и острым фаринголарингитом (n=15). Положительный клинический результат проявлялся в более раннем (в сравнении с контрольной группой) развитии положительной динамики в течение воспалительного процесса, в сокращении сроков наступления выздоровления и увеличении продолжительности ремиссии.

### Рыночное развитие

История брэнда Имупрет на украинском фармацевтическом рынке стартовала в июле 1997 г. (ранее лекарственное средство производили под торговым наименованием Тонзилгон® Н). По итогам 2008 г. годовой объем аптечной реализации пре-

парата составил 4 млн грн., в 2013 г. этот показатель повысился почти в 3 раза (Дмитрик Е., 2014). Имупрет входит в группу препаратов АТС-классификации R05X «Прочие комбинированные препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях», где представлено более 60 участников. В конкурентной группе препаратов R05X компания «Бионорика СЕ» стабильно занимает ведущую позицию по объему аптечных продаж в денежном выражении в течение последних лет (табл. 3) (Дмитрик Е., 2014). Препарат Имупрет входит в топ-10 брэндов лекарственных средств по количеству упоминаний специалистов здравоохранения обо всех видах промоции (POS-материалы, акции, конференции/семинары, почтовые рассылки, визиты медицинских представителей) в конкурентной группе препаратов R05X (табл. 4).

### Выводы

Представленные данные экспериментальных и клинических исследований отечественных и зарубежных авторов демонстрируют оптимистичную картину гармоничного сочетания успешного клинического опыта и терапевтического потенциала препарата Имупрет — фитоиммуномодулятора, эффективность и безопасность которого подтверждена не только научными испытаниями, но и десятилетиями врачебной практики.

Имупрет является фитоиммуномодулятором широкого спектра действия с выраженным дозозависимым эффектом. Препарат повышает активность естественных киллеров и антителообразования, оказывает благоприятное воздействие на клеточность и массу тимуса, а также других лимфоидных органов. Препарат по достоинству занял свое место в терапии таких состояний, как лечение и профилактика ОРВИ, лечение патологии ЛОР-органов, в частности хронического тонзиллита у детей и взрослых, лечение и профилактика респираторных инфекций у ЧБД, детей с ослабленным иммунитетом. Данные последних клинических исследо-

ваний позволяют с успехом применять препарат в педиатрической практике при ОКИ. Адаптогенные свойства препарата, проявляющиеся в стимуляции процессов иммунореабилитации и адаптации в послеоперационный период, подтверждены у больных с хроническим тонзиллитом после перенесенной тонзиллэктомии.

Созданный в первой половине XX в. Имупрет и сегодня подтверждает клиническую востребованность, эффективность и соответствие современным медицинским технологическим стандартам в условиях высококонкурентного фармацевтического рынка.

### Список использованной литературы

- Дергачев В.С.** (2001) Лечение препаратом Тонзилгон Н больных хроническим компенсированным тонзиллитом. Консилиум, 4(22): 59–61.
- Дмитрик Е.** (2014) Имупрет® — когда иммунитет требует поддержки. Еженедельник АПТЕКА, 926(5) (<http://www.apteka.ua/article/271828>).
- Дранник Г., Гриневич Ю., Дизик Г.** (1994) Иммунотропные препараты. Здоров'я, Киев, 288 с.
- Дрынов Г.И.** (2013) Клинико-иммунологическая характеристика и эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита у детей. Совр. педиатр., 6(54): 116–120.
- Катарбаев А.К., Батырханов Ш.К., Берденова Г.Т.** (2013) Результаты клинического применения растительного препарата имупрета в комплексной терапии при острых кишечных инфекциях у детей. Вестник КазНМУ (<http://kaznmu.kz/press/2013/09/24/результаты-клинического-применения/>).
- Ковальчук Л.В.** (1982) Тимусзависимая иммунологическая недостаточность. Автореф. ... дис. д-ра мед. наук, Институт иммунологии МЗ СССР, Москва, 36 с.
- Мельников О.Ф., Рыльская О.Г.** (2005) экспериментальное исследование иммуномодулирующих свойств Тонзилгона Н *in vitro*. Журн. вуш., нос. горл. хвороб, 3: 74–76.
- Мельников О.Ф., Рыльская О.Г., Цимар А.В., Пелешенко Н.А.** (2013) Имупрет как фитоиммуномодулятор и адаптоген. Природ. медицина, 2(14): 70–74.
- Риммеле М.** (2011) Здоровье в сезон простуд благодаря комбинированному растительному препарату. Здоров'я України, 5: 29–31.
- Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Дроздова М.В.** (2001) Опыт применения препарата

Таблица 3

Топ-5 маркетинговых организаций по объему аптечных продаж препаратов группы R05X в денежном выражении по итогам 2013 г. с указанием их позиций в рейтинге за 2011–2012 гг.

Маркетинговая организация	2013	2012	2011
Bioponica (Германия)	1	1	1
Omega Pharma (Бельгия)	2	2	2
Alpen Pharma AG (Швейцария)	3	6	5
Дельта Медикел ЧП (Украина, Вишневое)	4	8	10
Voiron (Франция)	5	10	11

Таблица 4

Топ-10 брэндов лекарственных средств по количеству воспоминаний специалистов здравоохранения обо всех видах промоции в группе R05X по итогам 2013 г. с указанием позиций в аналогичном рейтинге за 2011–2012 гг.

Брэнд	2013	2012	2011
Синупрет®	1	1	1
Афлубин	2	2	2
Бронхипрет®	3	3	3
Бронхостоп	4	4	5
Гербион®	5	5	4
Имупрет	6	6	6
Умкалор	7	8	8
Оцилококцидум	8	9	15
Инфлюцид	9	10	10
Циннабсин	10	13	12

Тонзилгон Н. Нов. оториноларингол. логопатол., 3(27): 116–118.

**Самбур М.Б.** (1994) Стан імунної системи та механізми імунного гомеостазу в умовах дії малих доз іонізуючої радіації: Авторефер. ... дис. д-ра мед. наук, Київ, 37 с.

**Сенишвили Р.И., Балмасова И.П.** (2005) Физиологические условия функционирования новой субпопуляции лимфоцитов — ЕКТ. Аллергол. иммунол., 6 (1): 14–22.

**Смирнов Г.И.** (2001) Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. Детский доктор, 4: 25–29.

**Чистик Т.** (2013) Роль фитотерапии в комплексном лечении хронических тонзиллитов и фарингитов. Нов. мед. фармац., 5(449): 9.

**Юрьев К.Л.** (2008) От частного к общему, или эстафету перенимает Имупрет. Укр. мед. часопис, 3(65): 93–105 ([www.umj.com.ua/article/1277](http://www.umj.com.ua/article/1277)).

**Blalock J.E.** (1984) The immune system as a sensory organ. J. Immunol., 132(3): 1067–1070.

**Cooper E.L.** (2004) Commentary on CAM and NK Cells by Kazuyoshi Takeda and Ko Okumura. Evid. Based Complement. Alternat. Med., 1(1): 29–34.

**Do Monte F.H., dos Santos J.G. Jr., Russi M. et al.** (2004) Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from *Equisetum arvense* L. in mice. Pharmacol. Res., 49(3): 239–243.

**Dussault I., Miller S.C.** (1994) Decline in natural killer cell-mediated immunosurveillance in aged

mice — a consequence of reduced cell production and tumor binding capacity. Mech. Ageing Dev., 75(2): 115–129.

**Dussault I., Miller S.C.** (1995) The effectiveness of immunotherapy in aged leukemic mice. Gerontology, 41(4): 195–204.

**Dussault I., Miller S.C.** (1996) Effect on leukemia cell numbers of in vivo administration of immunotherapeutic agents is age-dependent. Oncology, 53(3): 241–246.

**Fritz W.R., Fintelmann V.** (2000) Herbal Medicine, Thieme Medical Publishers, pp. 40–46.

**Hackett J. Jr., Tutt M., Lipscomb M. et al.** (1986) Origin and differentiation of natural killer cells. II. Functional and morphologic studies of purified NK-1.1+ cells. J. Immunol., 136(8): 3124–3131.

**Haddad J.J., Saade N.E., Safieh-Garabedian B.** (2002) Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. J. Neuroimmunol., 133(1–2): 1–19.

**Haddad P.S., Azar G.A., Groom S., Boivin M.** (2005) Natural health products, modulation of immune function and prevention of chronic diseases. Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2(4): 513–520.

**Hoebe K., Janssen E., Beutler B.** (2004) The interface between innate and adaptive immunity. Nat. Immunol., 5(10): 971–974.

**Kelley D.S., Taylor P.C., Nelson G.J. et al.** (1997) Effects of dietary arachidonic acid on human immune response. Lipids, 32(4): 449–456.

**Kelley D.S., Taylor P.C., Nelson G.J., Mackey B.E.** (1998) Dietary docosahexaenoic acid

and immunocompetence in young healthy men. Lipids, 33(6): 559–566.

**Krishnaraj R.** (1992) Immunosenescence of human NK cells: effects on tumor target recognition, lethal hit and interferon sensitivity. Immunol. Lett., 34(1): 79–84.

**Kutza J., Murasko D.M.** (1994) Effects of aging on natural killer cell activity and activation by interleukin-2 and IFN-alpha. Cell Immunol., 155(1): 195–204.

**Luo Z.H.** (1993) The use of Chinese traditional medicines to improve impaired immune functions in scald mice. Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai. Ke. Za. Zhi., 9(1): 56–58, 80.

**Melnikov O.F., Zabolotny D.I.** (2007) Immunomodulating properties of Tonsilgon N. Planta Medica, 9(73): 821

**Nosal'ova G.** (1992) Antitussive efficacy of the complex extract and the polysaccharide of marshmallow (*Althaea officinalis* L. var. *Robusta*). Pharmazie, 47: 224–222.

**Ortaldo J.R.** (1991) Human cytotoxic effector cells: definition and analysis of activity. Allergol. Immunopathol. (Madr.), 19(4): 145–156.

**Roitt I.M., Delves P.J.** (Eds) (1998) Encyclopedia of Immunology. Academic Press, San Diego, 2557 p.

**Takeda K., Okumura K.** (2004) CAM and NK Cells. Evid. Based Complement. Alternat. Med., 1(1): 17–27.

**U.S. FDA** (2002) Immunotoxicology evaluation of investigational new drugs. Guidance for Industry Document issued by the Center for Drug Evaluation and Research, 35 p.

## Реферативна інформація

### Частое дробное питание не помогает в борьбе с избыточной массой тела



Диетологи часто рекомендуют для борьбы с избыточной массой тела заменить 2–3 полноценных приема пищи на дробное питание, однако в ходе нового исследования ученые из Уорикского университета (University of Warwick), Ковентри, Великобритания, доказали, что такой режим не только не ускоряет метаболизм, но и повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа и патологии сердечно-сосудистой системы. Результаты работы

представлены на встрече Британского эндокринологического сообщества (Society for Endocrinology BES), прошедшей в марте 2014 г. в Ливерпуле.

Данная работа проведена на основе предыдущих исследований, в ходе которых выявлено, что употребление пищи с высоким содержанием жиров способствовало (в результате повышения концентрации бактериальных эндотоксинов в крови) повышению риска развития хронических низкоуровневых воспалительных процессов и как следствие — метаболических нарушений.

В ходе данного перекрестного исследования ученые под руководством доктора Милана Кумара Пия (Milan Kumar Piy) проанализировали влияние мелких частых приемов пищи на концентрацию в крови бактериальных эндотоксинов у лиц с нормальной и избыточной массой тела. Кроме того, они оценили интенсивность расхода энергии при таком режиме питания при условии сохранения прежней калорийности рациона.

Участницами работы стали 24 женщины с нормальной массой тела (средний возраст — 34 года, средний индекс массы тела (ИМТ) — 22,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирением (средний возраст — 42 года, средний ИМТ — 36 кг/м<sup>2</sup>). Все участницы в течение 2 дней употребляли 2 или 5 раз в день пищу, содержащую большое количество (50%) жиров. Энергетическая ценность

питания была одинакова в течение всего исследования и составляла 2124 ккал/сут при 5-разовом питании и 2142 ккал/сут — при 2-разовом у женщин с ожирением и 1724 и 1683 ккал/сут — у участниц с нормальной массой тела соответственно. Расход энергии оценивали с помощью постоянной калориметрии. Пробы крови для определения уровня в сыворотке крови эндотоксина, глюкозы, инсулина и липидов отбирали каждые 2 ч с 09:00 до 21:00. Исследователи подчеркнули, что, поскольку участницы находились в исследовательских комнатах в течение всего эксперимента, они полностью уверены в точности полученных результатов.

Женщины с ожирением чаще отмечали ощущение голода при 2-разовом режиме питания, однако субъективная оценка сытости при дробном питании практически не отличалась у женщин разных групп. Оказалось, что при частом дробном питании у женщин с избыточной массой тела увеличивалась площадь под кривой (Area Under Curve — AUC) для инсулина, глюкозы, резистентность к инсулину и уровень триглицеридов (с одновременным снижением уровня липопротеидов высокой плотности) по сравнению с участницами с нормальной массой тела. У женщин обеих групп постпрандиальный уровень бактериального эндотоксина коррелировал с уровнем триглицеридов ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ), а AUC для уровней эндотоксина и триглицеридов коррелировала с 5-разовым режимом приема пищи ( $r=0,44$ ;  $p<0,05$ ).

Однако главным выводом, который сделали исследователи, стало то, что общий расход энергии не изменяется в зависимости от режима питания, а зависит только от количества и типа пищи. Ученые отметили, что частое дробное питание рекомендуют больным сахарным диабетом для минимизации пиков уровня глюкозы, однако здоровым людям полезнее принимать пищу 2–3 раза в день для снижения риска развития низкоуровневого хронического воспаления и метаболических расстройств.

**Boyles S.** (2014) Small, frequent meals don't rev metabolism. Medpagetoday, Mar. 26 ([www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/BES/44956](http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/BES/44956)).

Юлия Котикович