

**«ТОНЗИЛГОН Н» КАК ФИТОИММУНОМОДУЛЯТОР
ШИРОКОГО СПЕКТРА**

Лаборатория патофизиологии и иммунологии (руководитель – проф. О.Ф. Мельников) Ин-та отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко АМН Украины (дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.И. Заболотный)

Целебные свойства многих растений были известны давно, однако обоснованные схемы получения сырья, его обработки и превращения в стандартизованные препараты, а также научное исследование механизмов их терапевтического влияния начали развиваться лишь в последние десятилетия. Одним из основных механизмов действия многих фитопрепаратов с разновекторным влиянием на патологические процессы является их способность в той или иной степени изменять характер иммунологических реакций, т.е. многим фитопрепаратам свойственно иммуностимулирующее или иммуномодулирующее действие, которое может быть ключевым в системе мер по иммуно-реабилитации организма больного (Г.Н. Дранник и соавт., 1994). В аспекте сказанного многие противовоспалительные препараты растительного происхождения, воздействуя на патологический очаг или патологические сдвиги, возникающие в результате воспалительного, особенно инфекционно-воспалительного процесса, могут неспецифически активировать реакции иммунитета.

Следует признать, что оценка иммуноотропности фитопрепаратов далека от объективности, многие рекомендации базируются на устаревших данных (например, Института лекарственных растений) либо на результатах отрывочных исследований (например, заключение об иммуномодулирующих свойствах препарата может основываться только на исследовании ферментных систем нейтрофилов).

Противовоспалительный фитопрепарат «Тонзилгон Н» немецкой компании

«Бионорика АГ» представляет смесь стандартизированных по уровню кверцетина и других флавоноидов экстрактов из 5 растений: корня алтея, цветов ромашки, травы полевого хвоща, листьев ореха, травы тысячелистника, коры дуба и травы одуванчика. При этом иммуномодулирующие свойства приписывались первым трем компонентам на основе исследований активности фагоцитоза макрофагами и гранулоцитами крови (Geith et al., 1991).

Клинические исследования показали, что «Тонзилгон Н» является одним из эффективных препаратов с противовоспалительным действием, применяющихся преимущественно в оториноларингологии (Ю.В. Митин, 2001; В.В. Березнюк, 2002; С.Э. Яремчук, 2002). Несмотря на то, что в предписании использования этого препарата имеются ссылки на его иммуномодулирующее действие, нами не обнаружено достоверных базовых исследований, которые бы свидетельствовали о выраженном иммуномодулирующем влиянии препарата. По нашим сведениям, имеются отдельные работы клинико-иммунологического плана, свидетельствующие о том, что после приема препарата у пациентов с острыми респираторными инфекциями, хроническими заболеваниями глотки существенно улучшаются некоторые показатели системного иммунитета (Л.С. Овчаренко и соавт., 2005), в частности, увеличивается количество клеток с экспрессией поверхностного антигена CD4. Ранее нами было показано, что препарат «Тонзилгон Н» способен модулировать уровень иммунных реакций клеток миндалин при культивировании in

in vitro (О.Ф. Мельников, О.Г. Рыльская, 2005).

Отсутствие достаточного количества данных об иммуномодулирующих свойствах этого препарата побудило нас провести исследования, направленные на выяснение его иммуномодулирующего влияния в широком спектре иммунологических реакций в норме и при иммунодефицитных состояниях в условиях эксперимента и клиники.

Эти работы проводились в условиях in vitro на клетках небных и глоточной миндалин, полученных у больных хроническим тонзиллитом, а также в условиях применения тонзилгона в ЛОР-клинике и в эксперименте. При экспериментальных исследованиях in vitro осуществлялось сравнение иммуномодулирующего влияния препарата на клетки миндалин с такими известными фитопрепаратами, как «Иммунал» (Лек, Словения), «Протефлазид» (Экофарм, Украина).

В экспериментах in vitro изучалось влияние фитопрепаратов в различных разведениях на содержание лимфоцитов с поверхностным антигеном CD56 (естественные цитотоксические клетки). Функциональная активность клеток оценивалась по уровню деструктивной активности естественных цитотоксических клеток (ЕЦК) в отношении метаболически малоактивных клеток-мишеней, которыми служили эритроциты цыплят, а также активности фагоцитоза на стадии захвата частиц латекса.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что «Тонзилгон Н» и, в меньшей мере, «Протефлазид» стимулировали экспрессию на тканевых лимфоцитах CD56 (рис. 1), при этом тонзилгон проявлял активность в более широком диапазоне разведений. Действие иммунала можно считать недостоверно векторным в сторону увеличения числа клеток с экспрессией CD56, являющихся материальным субстратом ЕЦК (Л.В. Ковальчук, 2003).

Препарат «Тонзилгон Н» не оказывал угнетающего влияния на фагоцитарную активность и стимулировал ее только при разведении 1:500, препарат «Иммунал» – в разведении 1:50, а «Протефлазид» достоверно не увеличивал активности фагоцитоза (рис. 2). Исследование влияния препарата на ак-

тивность ЕЦК миндалин у больных также выявило усиление этой активности под действием «Тонзилгона Н» (табл. 1).

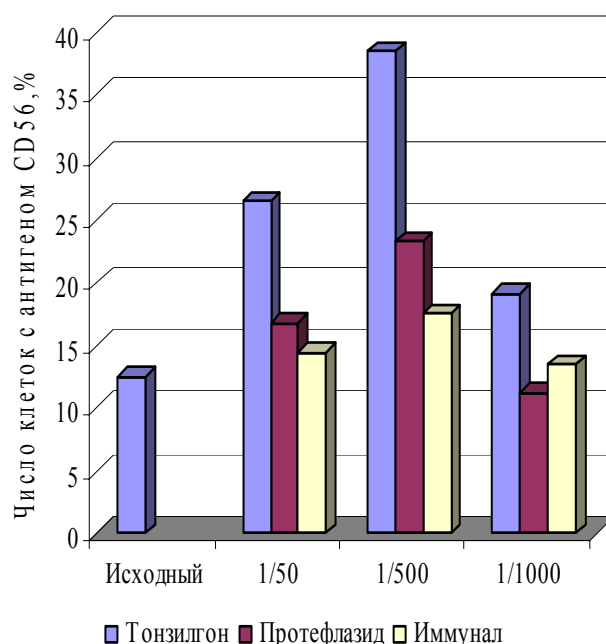


Рис. 1

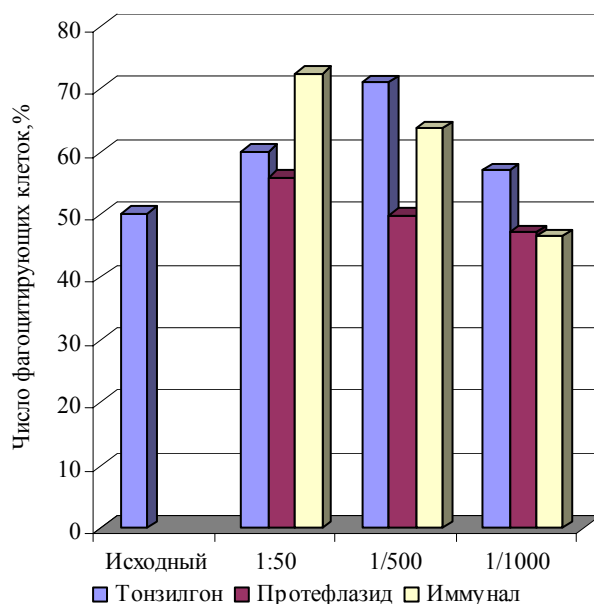


Рис. 2. Активность фагоцитоза клетками миндалин человека при обработке их in vitro различными концентрациями фитопрепаратов

Таблица 1

Активность ЕЦК миндалин человека *in vitro*
при действии различных концентраций фитопрепаратов

Группы	Число проб	Деструктивная активность клеток (% разрушения мишеней) при различных разведениях фитопрепаратов, М±m			
		исходный	1/50	1/500	1/1000
Тонзилгон	10	10,5±1,5	19,9*±1,7	28,5*±4,5	14,6±2,8
Протефлазид	10		19,6*± 2,1	14,6±2,2	8,9±1,2
Иммунал	10		14,2±2,1	15,3±3,5	10,8±2,2
Контроль	12		11,6±2,3		

Примечание: * - достоверно по отношению к группе контроля (p<0,05)

Проведенные исследования позволяют полагать, что иммуномодулирующая активность «Тонзилгона-Н» *in vitro* связана, в основном, с влиянием растительных компонентов препарата на филогенетически древние клеточные механизмы неспецифической защиты. Естественные цитотоксические клетки (NK и К-киллеры) и фагоциты, обеспечивающие эти клеточные механизмы, в значительной степени формируют противоопухолевую и противовирусную резистентность организма (Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова, 2005; Ortadlo et al., 1991). В свете этих данных применение препарата «Тонзилгон Н» может быть значительно расширено как лечебное и профилактическое при широком спектре заболеваний и не должно ограничиваться только уровнем лечения пациентов с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. По широте иммуномодулирующих влияний на тканевые лимфоциты и клетки других типов *in vitro* «Тонзилгон Н» существенно превосходил препараты сравнения.

Подтверждением возможных иммуномодулирующих воздействий являются и исследования по изучению антителогенеза, проведенные в условиях *in vivo* на лабораторных крысах породы «Вистар». Животные иммунизировались эритроцитами барана, и затем в течение 5 дней *per os* вводился препарат согласно рекомендациям фирмы производителя с учетом массы крыс. После выполненных манипуляций в селезенке животных определялись клетки-антителопродуценты (КАП) методом локального гемолиза в геле, в крови – активность ЕЦК вышеуказанным методом. Для сравнения использовались препараты «Иммунал» и «Тимоген», контрольные животные вместо них получали в течение указанного времени физиологический раствор. Было установлено, что препарат «Тонзилгон Н» существенно активировал антителогенез в селезенке животных (табл. 2), при этом его иммуномодулирующая активность была на одном уровне с тимогеном и достоверно превосходила показатели антителогенеза в контроле и при действии иммунала.

Таблица 2

Влияние иммуномодулирующих препаратов на антителогенез в селезенке
и активность ЕЦК крови у нормальных животных

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

Определение активности естественных цитотоксических клеток у данной категории экспериментальных животных также свидетельствовало о выраженной достоверной тенденции к увеличению их деструктивной активности под действием препарата «Тонзилгон Н» и тимогена (таблица 2).

Наряду с экспериментальными, были проведены клинико-иммунологические исследования уровня активности ЕЦК крови у больных, содержания в сыворотке крови лактоферрина и некоторых цитокинов (интерферон-гамма, ИФН-г, интерлейкин-1, ИЛ-1) до и после операции (тонзиллэктомия, аденотомия) при приеме «Тонзилгона Н» в послеоперационном периоде. Исходный уровень активности ЕЦК крови был снижен у 50% обследуемых (52 человека) и составлял в среднем 18,5%, что почти в 2 раза ниже значений у практически здоровых доноров. Включение в комплексную терапию препарата «Тонзилгон Н» привело к повышению активности ЕЦК (М~27,5%), снижению уровня лактоферрина, как белка острой фазы воспаления, к нормализации показателей ИЛ-1 (провоспалительный цитокин), повышению содержания в сыворотке ИФН-г (рис. 3).

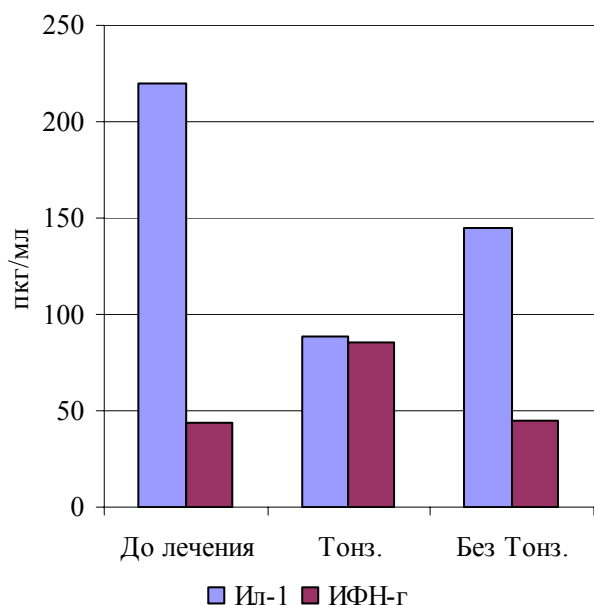


Рис. 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных хроническим ринитом в послеоперационном периоде при включении в лечебный комплекс «Тонзилгона Н».

Таким образом, проведенные исследования как *in vitro*, так и *in vivo* свидетельствуют о наличии у фитопрепарата «Тонзилгон Н» иммуномодулирующих свойств, которые проявляются как в отношении факторов врожденного (естественная цитотоксическая активность и фагоцитоз), так и приобретенного (стимуляция антителообразования) иммунитета. Полученные данные подтверждают сведения изготовителя о наличии у фитопрепарата иммуномодулирующих свойств и дополнительно открывают перспективу его использования в качестве иммуномодулятора широкого спектра действия при инфекционно-воспалительных заболеваниях и вторичных иммунодефицитах различного генеза. Однако конкретные механизмы влияния препарата «Тонзилгон Н» на процессы иммуногенеза остаются во многом неизвестными и нуждаются в дальнейшем изучении.

Представленные результаты исследований с учетом полученных нами ранее данных об иммунореабилитационном характере действия «Тонзилгона Н» у животных с химически индуцированным иммунодефицитом (О.Ф. Мельников и соавт., 2006) свидетельствуют о том, что этот препарат является эффективным фитоиimmunomodulatory с выраженным дозозависимым характером влияния, с отсутствием выраженного иммуносупрессорного свойства.

Выводы

1. Тонзилгон является фитоиimmunomodulatory широкого спектра действия с выраженным дозозависимым характером влияния как на систему иммунитета, так и на отдельные иммунокомпетентные клетки.
2. По сумме иммуномодулирующих эффектов «Тонзилгон Н» превосходит препараты из группы сравнения – «Имунал» и «Протефлазид».
3. Применение препарата «Тонзилгон Н» в комплексном лечении больных в послеоперационном периоде более эффективно стимулирует процессы иммунореабилитации.

1. Березнюк В.В. Опыт применения препарата Тонзилгон –Н при лечении пациентов с ЛОР-патологией // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №2. – С. 38.
2. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммуностропные препараты. – Київ: Здоров'я, 1994. – 286 с.
3. Ковальчук Л.В. Антигенные маркеры иммунной системы человека. – М. (учебное пособие), 2003. – 75 с.
4. Мельников О.Ф., Рьльская О.Г. Экспериментальное исследование иммуномодулирующих свойств Тонзилгона Н in vitro // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2005. – №3. – С. 74-76.
5. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И., Дидиченко Ю.А. Иммуномодулирующие свойства фитопрепарата Тонзилгон Н // Імунологія та алергологія. – 2006. – №3. – С. 34-37.
6. Митин Ю.В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности Тонзилгон Н при хронических заболеваниях глотки // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №1. – С. 87-88.
7. Овчаренко Л.С., А.О. Вертегел, Т.Г. Андрієнко Використання імуномодуляторів рослинного походження у дітей // Здоров'я України. – 2005. – №3(212). – С. 50-51.
8. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиологические основы функционирования новой субпопуляции лимфоцитов – ЕКТ // Аллергология и иммунология. - 2005. - Т.6, №1. - С. 14-19.
9. Яремчук С.Э. Использование фитопрепарата Тонзилгон Н в комплексной терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – №1. – С. 161-162.
10. Geith S., Schmolz M., Harrus D. In vivo Studie zur Wirkung eines pflanzlichen Polusacharide-extraktes aus Kamille und Eibisch auf die Granulocyten // Poster from 40 annual Conference of the Suddeutsche Gessellschaft fur Kinderheil-kunde in Erlangen. – 1991. – S. 1-8.
11. Orthadlo J.R., Winkler-Pickett R.T., Yagita H. Comparative studies of CD3- & CD3+CD56+ cells: examination of morphology, function, N-receptor rearrangement and pore forming protein expression // Cell. Immunol. – 1991. – 136. – P. 486-495.

Поступила в редакцию 27.02.07.

© О.Ф. Мельников, Ю.А. Дидиченко, 2007