

*Д.И. ЗАБОЛОТНЫЙ, О.Ф. МЕЛЬНИКОВ, С.В. ТИМЧЕНКО,
О.Г. РЫЛЬСКАЯ, М.Д. ТИМЧЕНКО*

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И РЕПАРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОПРЕПАРАТА ВНО 10.30 ПРИ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ

*ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины»,
(дир. – акад. НАМН Украины, проф. Д.И. Заболотный)*

Исследованиями многих авторов показано, что фитопрепарат ВНО 10.30 обладает выраженным противовоспалительным действием с хорошей клинической эффективностью при заболеваниях верхних дыхательных путей [1, 4, 5]. Имеются отдельные исследования иммунологического плана, свидетельствующие о том, что после приема препарата у больных с острыми респираторными инфекциями, а также с хроническими заболеваниями глотки улучшаются некоторые показатели системного иммунитета [8, 12].

Кроме того, в Институте отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины были проведены широкоплановые исследования по определению влияния фитопрепарата на функциональные и фенотипические характеристики клеток миндалин больных хроническим тонзиллитом *in vitro*. Исследовали активность фагоцитирующих клеток, К-киллеров и экспрессию CD4, CD25 и CD56 антигенов до и после воздействия препарата в разных концентрациях. Фитопрепарат активно стимулировал экспрессию CD56, активность фагоцитов и К-киллеров, т.е. влиял преимущественно на факторы врожденного иммунитета [7], что свидетельствует о том, что препарат ВНО 10.30 активно стимулирует иммунологические механизмы врожденного иммунитета, участвующие в реакциях воспаления.

В условиях *in vitro* показано [8], что препарат ВНО 10.30 нормализовал соотношение продукции интерферона- γ и интерлейкина-4 в сторону увеличения продукции

клетками миндалин человека γ -интерферона, что является свидетельством эффективного пути активации противoinфекционного иммунного ответа. В противовоспалительных механизмах действия лекарственных средств существенное значение имеют регенерационные свойства препаратов, поэтому с учетом недостаточной изученностью данного направления для препарата ВНО10.30 («Имупрет»), были поставлена цель – исследовать противовоспалительные и репаративные свойства препарата у больных хроническим тонзиллитом до и после операции удаления тонзилл на уровне факторов местного иммунитета в ротоглоточном секрете и клинического наблюдения за состоянием операционной раны.

Материал и методы

Было обследовано 65 человек в возрасте от 12 до 35 лет, 45 из которых страдали хроническим (рекуррентным) тонзиллитом и имели показания для хирургического лечения (>4 обострений в год). Исследования ротоглоточного секрета (РС) проводились до тонзиллэктомии (точка «0»), на 8-е сутки (точка «1») и 15-е сутки (точка «2») после проведения операции. Обследованные пациенты, включая практически здоровых доноров, были представлены такими группами:

- контрольная (К) – 20 практически здоровых доноров, обследованных однократно;

- группа сравнения (ГС) – 21 больной хроническим тонзиллитом, которые после

тонзиллэктомии получали антибиотик (2 г цефтриаксона в сутки), витамин А (33000 МЕ), эриус (1 т в сутки в течение 5 дней), местно «Септолете плюс» на протяжении 5 дней;

- основная (ОГ) – 24 больных хроническим тонзиллитом, которые в дополнение к базовому лечению получали препарат ВНО 10.30 за 5 дней до хирургического вмешательства и в течение 5 дней после операции.

Иммуно-патофизиологическая оценка эффективности лечения в послеоперационном периоде проводилась с использованием таких тестов:

- уровень провоспалительного цитокина интерлейкин-1 β ;
- содержание секреторного IgA, IgG и иммунных комплексов (ИК) в РС;
- концентрация α -интерферона в РС;
- соотношение различных клеток в РС.

Определение указанных иммуноглобулинов, цитокинов проводилось с применением иммуноферментного метода (анализатор Stat Fax 2100, USA) и реактивов российского производства («Хема Медика» и «Цитокин»). Клеточный состав РС исследовали согласно рекомендаций Е.А. Кост [6], а уровень ИК – осадочным методом с применением 3,75% полиэтиленгликоля [11]. Ротоглоточный секрет собирали натошак без проведения гигиенических мероприятий в одно и то же время согласно методических рекомендаций Института отоларингологии [10].

Клиническая оценка эффективности регенерации послеоперационной раны проводилась при орофарингоскопии в указанные сроки обследования, при этом обращали внимание на длительность нахождения в ране фибрина и время эпителизации операционной раны.

Статистическая обработка проводилась с применением непараметрического критерия «U» (Вилкоксона) и параметрического критерия «t» [3].

Результаты

Данные, полученные при орофарингоскопии, представлены на рис. 1, из которых следует, что использование фитопрепарата по указанной схеме приводило к укорочению на 2 дня нахождения в ране фибриноз-

ного налета (в группе ОГ – $6,2 \pm 0,4$, в группе ГС – $8,3 \pm 1,0$; $p=0,05$) и более быстрой (на 3 дня) эпителизации операционной раны (ОГ – $7,0 \pm 0,5$; ГС – $11,2 \pm 0,8$; $p<0,02$). Полученные результаты позволяют предположить, что вещества, содержащиеся в препарате, прежде всего, полисахариды и эфирные масла, способствуют ускорению процессов регенерации.

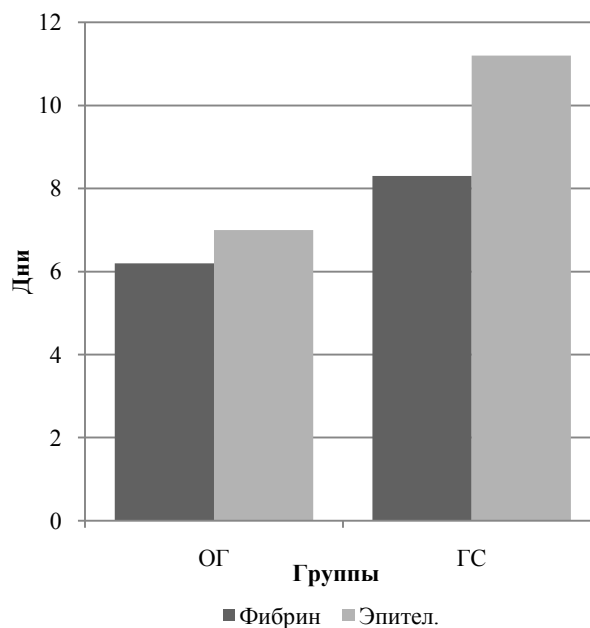


Рис. 1. Время нахождения фибринозного налета в операционной ране (дни) и сроки её эпителизации у больных ХТ после тонзилэктомии.

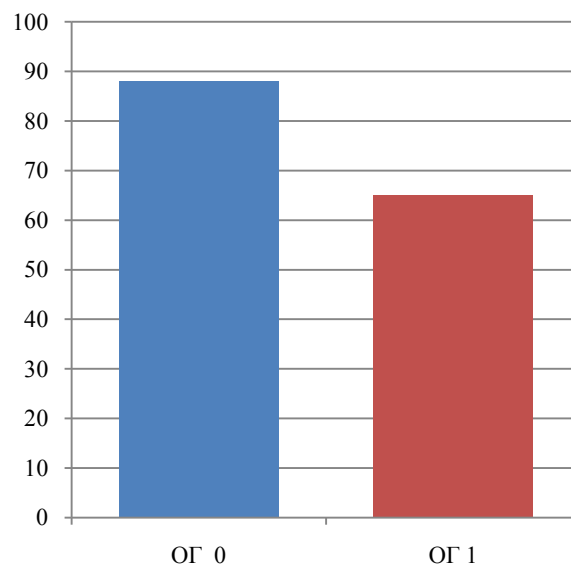


Рис. 2. Соотношение растущих клеток среди эпителиоцитов РС в основной группе на 8-й день после тонзилэктомии.

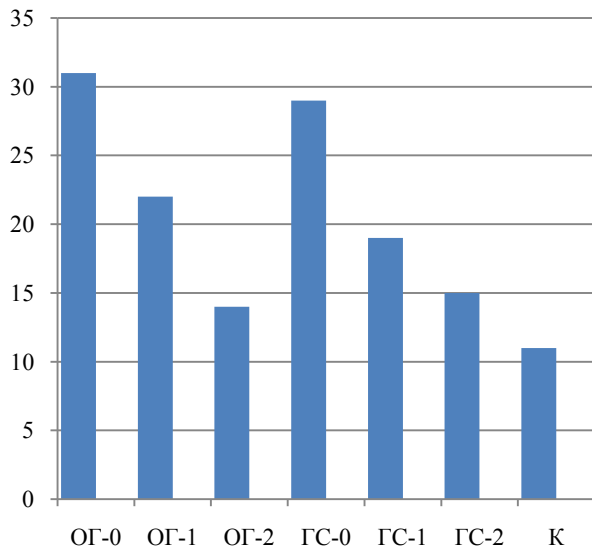


Рис. 3. Уровни ИЛ-1 и α -интерферона в РС пациентов двух групп в динамике наблюдения (0-1-2 – точки обследований).

Косвенным подтверждением этого факта является соотношение клеток различного гистогенеза в ротоглоточном секрете (табл. 1). Так, если до операции у больных ХТ в ротоглоточном секрете было выявлено $15,2 \pm 3,3$ % нейтрофилов и $75,5 \pm 14,2$ % эпителиоцитов, то это соотношение в основной группе изменилось в сторону увеличения числа эпителиоцитов до 95% ($p < 0,05$) и сохранялось в сроки до 2 недель, при этом следует отметить, что количество базальных клеток среди эпителиоцитов было преобладающим при использовании препарата BNO10.30 в основной группе (рис. 2).

Уровень провоспалительного цитокина – ИЛ-1 снижался в обеих группах, α -интерферона был более высоким в группе сравнения и сохранялся на высоком уровне до 2 недель (рис. 3), в основной группе этот показатель через 2 недели приближался к уровню в контрольной группе, что косвенно может свидетельствовать о снижении вирусного инфицирования и о регулирующем действии фитопрепарата на продукцию интерферонов, как это было показано нами ранее в условиях *in vitro* [9].

Дальнейшими исследованиями было установлено, что уровень секреторного иммуноглобулина класса А у больных ХТ до операции был ниже, чем у обследованных контрольной группы, что согласуется с результатами исследований других авторов [2, 8, 13]. Стимулирующее влияние на уровень этого иммуноглобулина оказывает проведение хирургического вмешательства, однако нормализация уровня этого белка происходит только ко 2-й неделе после операции.

Определение IgG (провоспалительный иммуноглобулин) выявило аналогичную динамику изменений в точках 0 и 1, однако уже к 14-му дню (точка 2) IgG определялся на исходном – дооперационном – уровне (табл. 2). Количество интегральных показателей содержания иммунных комплексов (ИК) в РС обследованных различных групп было выше у больных ХТ по сравнению с контролем (рис. 4) и снижалось практически до уровня контрольных показателей к 14-му дню после удаления миндалин.

Таблица 1
Соотношение клеток РС у больных ХТ до и после операции в различных группах в динамике наблюдений (среднее – М, %)

Группы	Точки обследования	Клетки ротоглоточного секрета			
		эпителиальные клетки	нейтрофилы	лимфоциты	другие
Основная	0	74,5*	15,5*	6,0*	3,0
	1	80,5*	16,5*	3,0	0
	2	95,5	3,0	1,6	0
Сравнения	0	75,0*	15,5*	4,5	3,5*
	1	79,0*	15,5*	4,0	1,5
	2	80,0*	14,0*	4,0	2,0
Контрольная		95,0	3,0	2,0	0

Примечание: * - достоверность отличий по отношению к показателям контрольной группы.

Таблица 2

Уровни иммуноглобулинов (секреторный IgA и IgG) в PC у больных ХТ до и после операции в различных группах в динамике наблюдений (среднее – М,%)

Группы	Точки обследования	Исследуемый показатель	
		sIgA, г/л	IgG, г/л
Основная	0	0,35±0,1*	0,5±0,15*
	1	0,7±0,15	0,55±0,1*
	2	1,35±0,5	0,32±0,1
Сравнения	0	0,33±0,1*	0,5±0,1*
	1	0,6±0,2*	0,5±0,1*
	2	0,6±0,1	0,4±0,1*
Контрольная		1,0±0,3	0,1±0,04

Примечание: исходным уровнем были значения иммуноглобулинов у лиц контрольной группы; * - достоверность отличий по отношению к показателям контрольной группы.

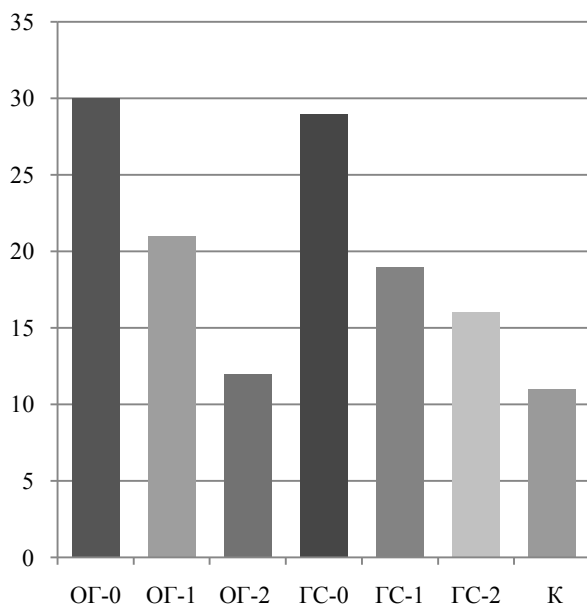


Рис. 4. Динамика содержания ИК в PC в различных клинических группах в динамике наблюдений.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о значительном вкладе изучаемого фитопрепарата в процессы регенерации при проведении тонзилэктомии, которые в обобщенном виде можно суммировать следующими положениями. Препарат BNO 10.30 стимулировал заживление операционной раны, что подтверждается появлением большего количества эпителиальных клеток, в том числе потенциально ростового базального слоя. Выявлены стимуляция противовирусных свойств, что согласуется с другими наблюдениями [9], увеличение содержания секреторного IgA в слюне после тонзилэктомии и снижение провоспалительного IgG. Проведенные исследования обосновывают целесообразность включения фитопрепарата имупрет в комплекс лечебных мероприятий у больных хроническим тонзиллитом, особенно в условиях проведения хирургического лечения этого заболевания.

Литература

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. Верес В.М. Обґрунтування та апробація імунореабілітації при хірургічному лікуванні хворих на хронічний тонзиліт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ. – 20 с.
3. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. – М: МИА, 2007. – 465 с.
4. Дидиченко Ю.А. Применение препаратов растительного происхождения в послеоперационном периоде у больных хроническим тонзиллитом // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. – 2010. – №6. – С.49-53.

5. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Клиническая иммунология в отоларингологии: достижения и перспективы // Матер. 10-го съезда отоларингологов Украины. – Судак, 2010. – С. 85.
6. Кост Е.А. Справочник по лабораторным и клиническим методам исследования. – М.: Медицина, 1968. – 435 с.
7. Мельников О.Ф., Рылская О.Г. Экспериментальное исследование иммуномодулирующих свойств Тонзилгона Н in vitro // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 2005. – № 3. – С.74-76.
8. Мельников О.Ф., Пелешенко Н.А., Заболотная Д.Д., Рылская О.Г. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. – К.: Бионорика АГ, 2013. – 109 с.
9. Мельников О.Ф., Пелешенко Н.О., Прилуцька А.Д., Рильська О.Г., Бредун О.Ю., Кривохатьська Л.Д. Експериментальне дослідження впливу фітопрепарату на механізми противірусного імунітету in vitro // Фітотерапія. – 2014. – № 2. – С.14-17.
10. Метод. рекомендації: Дослідження ротоглоткового секрету у хворих на хронічні запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів: Д.Д. Заболотний, О.Ф. Мельников, С.В. Тимченко, Д.Д. Заболотна. – К., 2008. – 28 с.
11. Насонов Е.Л. Методические аспекты определения циркулирующих иммунных комплексов с использованием полиэтиленгликоля // Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 38-45.
12. Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Андрієнко Т.Г. Використання імуномодуляторів рослинного походження у дітей // Здоров'я України. – 2005. – №3(212). – С.50-51.
13. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids // Intern. J. Pediatric Otorhinolaryngology. – 2003. – 6751. – P. 569-576.

References

1. Bereznuk VV. Experience with the drug Tonsilgon®-H in the treatment of patients with ENT pathology. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2001;2:38. Russian.
2. Veres VM. Justification and testing immunorehabilitation the surgical treatment of patients with chronic tonsillitis: Author. Dis. ... candidate of medical science. Kyiv: 20 p. Russian.
3. Gerasimov AN. Medical statistics. – M: MIA, 2007: 465 p. Russian.
4. Didichenko YA The use of drugs of plant origin in the postoperative period in patients with chronic tonsillitis. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2010;6:49-53. Russian.
5. Zabolotny DI, Melnikov OF. Clinical immunology in otolaryngology: Achievements and Prospects. Mater. 10th Congress of otolaryngologists of Ukraine. Sudak, 2010:85. Russian.
6. Kost EA. Reference laboratory and clinical research methods. – M.: Medicine. 1968: 435 p. Russian.
7. Melnikov OF, Rylskaya OG. Experimental study of immunomodulatory properties of Tonzilgon H in vitro. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2005;3:74-6. Russian.
8. Melnikov OF, Peleshenko NA, Zabolotnaya DD, Rylskaya OG Immunomodulation herbal remedies in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. – K.: Bionorica, 2013:109 p. Russian.
9. Melnikov OF, Peleshenko NO, Prylutska AD, Rylska OG, Bredun OY, Kryvokhatska LD. Experimental study phytopreparation impact on the mechanisms of antiviral immunity in vitro. Phytotherapy. 2014;2:14-7. Ukrainian.
10. Guidelines: Research oropharyngeal secret in patients with chronic inflammatory and allergic diseases of the upper respiratory tract: Zabolotny DD, Melnikov OF, Timchenko SV, Zabolotnaya DD. – K., 2008:28 p. Ukrainian.
11. Nasonov EL. Methodical aspects of determination of circulating immune complexes use with polyethylene glycol. Terapevticheskiy arhiv. 1987;4:38-45. Russian.
12. Ovcharenko LS, Vertehel AA, Andriyenko TG. The use of herbal immunomodulators in children. Zdorov'ya Ukrayiny'. 2005;3(212):50-1. Ukrainian.
13. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids // Intern. J. Pediatric Otorhinolaryngology. – 2003. – 6751. – P. 569-576.

Поступила в редакцію 05.12.2016.

© Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, С.В. Тимченко, О.Г. Рылская, М.Д. Тимченко, 2017

ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА РЕПАРАТИВНА ДІЯ ФІТОПРЕПАРАТУ BNO 10.30 ПРИ ТОНЗИЛЕКТОМІЇ

Заболотний Д.І., Мельников О.Ф., Тимченко С.В., Рильська О.Г., Тимченко М.Д. (Київ)

А н н о т а ц і я

У протизапальних механізмах дії лікарських засобів важливе значення мають регенераційні властивості препаратів, тому з урахуванням недостатньої вивченості даного напрямку для препарату BNO10.30 («Імупрет»), була поставлена **мета** – дослідити протизапальні та репаративні властивості препарату у хворих на хронічний тонзиліт до та після операції видалення тонзил на рівні факторів місцевого імунітету в ротоглотковому секреті, а також клінічного спостереження за станом операційної рани.

Матеріали та методи. Обстежено 65 осіб віком від 12 до років 35, з яких 45 пацієнтів страждали на хронічний (рекурентний) тонзиліт і мали показання (> 4 загострень на рік) для хірургічного лікування. Дослідження ротоглоткового секрету (РС) проводилося до проведення тонзилектомії (точка «0»), на 8-у (точка «1») і 15-у добу (точка «2») після проведення операції. Обстежені пацієнти, включаючи практично здорових донорів, були представлені такими групами: контрольна (К) – 20 практично здорових донорів, обстежених одноразово; група порівняння (ГС) – 21 пацієнт, який отримував після тонзилектомії антибіотик (2 г цефтриаксону в добу), вітамін А (33000МЕ), еріус 1 табл. на добу протягом 5 днів, місцево «Септолете плюс» 5 днів; основна група (ОГ) – 24 особи, які отримували додатково до базового лікування препарат BNO 10.30 за 5 днів до і протягом 5 днів після операції. В якості оціночних тестів імунологічного плану визначали в нестимульованому ротоглотковому секреті (РС) інтерлейкін-1 β ; секреторний IgA, IgG, імунні комплекси (ІК), α -інтерферон і різні типи клітин. Статистична обробка проведена із застосуванням непараметричного критерію «U» (Вілкоксона) і параметричного критерію «t» Стьюдента. Оцінка стану операційної рани проводилася візуально при орофарингоскопії.

Результати. Препарат BNO 1030 стимулював загоєння операційної рани, що було підтверджено нормалізацією орофарингоскопічної картини, а також появою більшої кількості епітеліальних клітин, в тому числі потенційно ростового базального шару. Виявлено також стимуляцію противірусних властивостей, збільшення вмісту секреторного IgA в слині після тонзилектомії та зниження рівня прозапального IgG.

Висновок. Проведені дослідження доводять доцільність включення фітопрепарату «Імупрет» в комплекс лікувальних заходів у хворих на хронічний тонзиліт, особливо в умовах проведення хірургічного лікування цього захворювання.

Ключові слова: фітопрепарат «Імупрет», тонзилектомія, локальний імунітет.

ANTI-INFLAMMATORY AND REPARATIVE EFFECT OF PHYTOPREPARATION BNO 10.30 IN TONSILLECTOMY

Zabolotny DI, Melnikov OF, Timchenko SV, Rylskaya OG, Timchenko MD

State Institution "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv; e-mail: amtc@kndio.kiev.ua

A b s t r a c t

Aim. To investigate the anti-inflammatory and reparative properties of BNO10.30 ("Imupret") in patients with chronic tonsillitis before and after tonsillectomy at the level of local immunity factors in oropharyngeal secretions and clinical monitoring of the postoperative woundstate.

Materials and methods. The study involved 65 patents aged 12 to 35 years, of which 45 patients suffered from chronic (recurrent) tonsillitis and had indications (>4 exacerbations per year) for the surgical treatment. Studies of oropharyngeal secretions were performed before tonsillectomy ("0" point), at the 8th (point "1") and 15th day (point"2") after the operation. Surveyed patients, including healthy donors were represented by groups: control - 20 healthy donors surveyed once; comparison group - 21 people, who received post-tonsillectomy antibiotic (ceftriaxone 2 g daily), vitamin A (33000ME), Erius1 tablet daily, "Septolete plus" topically for 5 days. Main group consisted of 24 patients who received drug BNO 10.30in addition to the basic treatment for 5 days before and 5 days after surgery. For the immunological state evaluation we determined levels of interleukin-1 β ; secretory IgA, IgG, immune complexes (IC), α -interferon and various types of cells in unstimulated oropharyngeal secretions.

Statistical analysis was performed using a nonparametric Wilcoxon U-test and parametric t-test. Evaluation of the wound state was carried out visually.

Results. The preparation BNO 1030 stimulated the healing of the wound, as well as the increasing the number of epithelial cells, including the potential growth of the basal layer. An increase in the content of secretory IgA in saliva after tonsillectomy and decreased pro-inflammatory IgG were identified as the stimulation of the antiviral properties.

Conclusion. Studies substantiate the feasibility of phytopreparation Imupret use in the range of therapeutic interventions in patients with chronic tonsillitis, especially in the surgical treatment of this disease.

Keywords: phytopreparation "Imupret", tonsillectomy, the local immunity.