

УДК 616.921.5-07-084

<https://doi.org/10.24959/cphj.20.1531>*T. S. Sakharova, K. O. Zupanets, K. L. Ratushna, I. A. Otrishko, N. P. Bezugla*

Національний фармацевтичний університет, Україна

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОНІРИНГОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ ТА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЇХ УСКЛАДНЕНЬ

Незважаючи на досягнуті успіхи в профілактиці та лікуванні ГРВІ, їхні рівні щорічно перевищують рівень усієї іншої інфекційної захворюваності, а їх частка в загальній структурі інфекційної захворюваності сягає 90–95 %. Тому розробка нових підходів до лікування ГРВІ та профілактики їх ускладнень залишаються на теперішній час актуальною проблемою в практичній медицині та фармації. Лікарський засіб Імупрет® («Біонорика», Німеччина), що містить стандартизований за вмістом біологічно активних речовин екстракт BNO 1030, отриманий за унікальною технологією фітонірингу з семи рослинних компонентів: кореня алтеї, квіток ромашки, трави хвоща польового, листя горіха, трави деревію, кори дуба та трави кульбаби, активно застосовується для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів (тонзиліту, фарингіту, ларингіту), профілактики ускладнень та рецидивів при ГРВІ. Важливою складовою фармакодинаміки BNO 1030 є противірусна і антибактеріальна дія. Впродовж багатьох років європейськими та вітчизняними вченими накопичено ґрунтовну базу наукових даних, які описують комплексний позитивний вплив діючої субстанції BNO 1030 на систему імунітету. Високий науковий потенціал, що лежить в основі концепції фітонірингу, дозволяє створити лікарські засоби не лише високої якості, але й з високою ефективністю, співставною з синтетичними препаратами аналогічної дії (всебічні доклінічні та клінічні дослідження щодо вивчення механізмів дії, фармакологічних ефектів, підтвердження ефективності та переносимості). Водночас науково обґрунтований комплекс різноманітних біологічно активних речовин у певному співвідношенні забезпечує наявність низки різноспрямованих ефектів (плейотропності), які впливають на різні функції організму людини, в тому числі й на певні ланки патогенезу.

Висновки. Лікарський препарат Імупрет® є засобом вибору при лікуванні гострих інфекційних станів (ГРВІ), для профілактики їх ускладнень, а також у складі комбінованої терапії хронічних інфекцій верхніх дихальних шляхів. Його ефективність у лікуванні ГРВІ та профілактиці їхніх ускладнень обґрунтована патогенетичними механізмами фармакологічної дії та доведена низкою експериментальних досліджень. Ефективність та високий рівень безпеки Імупрету® підтверджений практичним багаторічним досвідом використання в широкій медичній практиці, а також достатньою кількістю клінічних випробувань різних фаз та дизайнів.

Ключові слова: фітоніринговий лікарський препарат; Імупрет®; гострі респіраторні вірусні інфекції; лікування; профілактика

*T. S. Sakharova, K. O. Zupanets, K. L. Ratushna, I. A. Otrishko, N. P. Bezugla**National University of Pharmacy, Ukraine*

The pathophysiological and experimental substantiation for the use of a phytonearing drug for the treatment of acute respiratory viral infections and prevention of their complications

Despite the success achieved in the prevention and treatment of acute respiratory viral infections their annual prevalence exceeds the prevalence of the rest of the infectious diseases, and their portion in the overall structure of the infectious diseases reaches 90-95 %. Therefore, the development of new approaches to the treatment of acute respiratory viral infections and prevention of their complications remain a current urgent problem in practical medicine and pharmacy. Imupret® ("Bionorica", Germany) contains BNO 1030 extract standardized by biologically active substances, obtained using a unique phytonearing technology from seven plant components, such as marshmallow root, chamomile flowers, horsetail grass, walnut leaf, yarrow grass, bark oak and dandelion herb; it is actively used to treat diseases of the upper respiratory tract (tonsillitis, pharyngitis, laryngitis), and prevent complications and relapses in acute respiratory viral infections. An important component of the pharmacodynamics of BNO 1030 is its antiviral and antibacterial effect. For many years, the European and domestic scientists have accumulated a solid database of scientific data that describe the complex positive effect of the active substance BNO 1030 on the immune system. The high scientific potential that underlies the concept of phytonearing allows us to create drugs not only of high quality, but also with high efficiency comparable to synthetic drugs of the similar action (comprehensive preclinical and clinical studies on the mechanisms of action, pharmacological effects, confirmation of efficacy and tolerability). At the same time, a scientifically based complex of various biologically active substances in a definite ratio provides the presence of a number of multidirectional effects (pleiotropy), which affect various functions of the body, including certain links of pathogenesis.

Conclusions. Imupret® is the drug of choice in the treatment of acute respiratory viral infections, for the prevention of their complications, as well as in the combination therapy of chronic upper respiratory tract infections. Its effectiveness in the treatment of acute respiratory viral infections and prevention of their complications has been substantiated by the pathogenetic mechanisms of the pharmacological action and proven by a number of experimental studies. The effectiveness and high safety of Imupret® have been confirmed by many years of the practical experience in wide medical practice, as well as a sufficient number of clinical trials of various phases and designs.

Key words: phytonearing drug; Imupret®; acute respiratory viral infections; treatment; prevention

Т. С. Сахарова, Е. А. Зупанец, К. Л. Ратушная, И. А. Отришко, Н. П. Безуглая

Национальный фармацевтический университет, Украина

Патофизиологическое и экспериментальное обоснование применения фитонирингового лекарственного препарата при острых респираторных вирусных инфекциях и для профилактики их осложнений

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении ОРВИ, их уровень ежегодно превышает уровень всей остальной инфекционной заболеваемости, а их доля в общей структуре инфекционной заболеваемости достигает 90-95 %. Поэтому разработка новых подходов к лечению ОРВИ и профилактики их осложнений остаются на сегодня актуальной проблемой в практической медицине и фармации. Лекарственное средство Имупрет® («Бионорика», Германия) содержит стандартизированный по содержанию биологически активных веществ экстракт ВНО 1030, полученный по уникальной технологии фитониринга из семи растительных компонентов: корня алтея, цветков ромашки, травы хвоща полевого, листа ореха, травы тысячелистника, коры дуба и травы одуванчика, активно применяется для лечения заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллита, фарингита, ларингита), профилактики осложнений и рецидивов при ОРВИ. Важной составляющей фармакодинамики ВНО 1030 является противовирусное и антибактериальное действие. В течение многих лет европейскими и отечественными учеными накоплена основательная база научных данных, которые описывают комплексное положительное влияние действующей субстанции ВНО 1030 на систему иммунитета. Высокий научный потенциал, который лежит в основе концепции фитониринга, позволяет создать лекарственные средства не только высокого качества, но и с высокой эффективностью, сопоставимой с синтетическими препаратами аналогичного действия (всесторонние доклинические и клинические исследования по изучению механизмов действия, фармакологических эффектов, подтверждение эффективности и переносимости). В то же время научно обоснованный комплекс различных БАВ в определенном соотношении обеспечивает наличие ряда разнонаправленных эффектов (плейотропности), которые влияют на различные функции организма, в том числе и на определенные звенья патогенеза.

Выводы. Лекарственный препарат Имупрет® является средством выбора при лечении ОРВИ, для профилактики их осложнений, а также в составе комбинированной терапии хронических инфекций верхних дыхательных путей. Его эффективность в лечении ОРВИ и профилактике их осложнений обоснована патогенетическими механизмами фармакологического действия и доказана рядом экспериментальных исследований. Эффективность и высокий уровень безопасности Имупрета® подтверждены практическим многолетним опытом использования в широкой медицинской практике, а также достаточным количеством клинических испытаний различных фаз и дизайнов.

Ключевые слова: фитониринговый лекарственный препарат; Имупрет®; острые респираторные вирусные инфекции; лечение; профилактика

Інфекційні хвороби до цього часу є однією з основних причин інвалідності та смертності населення в усьому світі та залишаються актуальною проблемою у всіх без винятку країнах у XXI сторіччі. Серед них на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) припадає значна частка кількості хворих [1]. За даними ВООЗ, смертність хворих унаслідок інфекційних хвороб посідає 2-е місце у світі [2]. Рівень захворюваності залежить від багатьох факторів (природних особливостей місцевості, стану екологічного благополуччя, кліматичних факторів, умов та характеру проживання, роботи, демографічних факторів, структури циркулюючих збудників, відсотка хворих з хронічними захворюваннями органів дихання, бактеріоносіїв, напруженості імунітету та багатьох інших) [3].

Незважаючи на досягнуті успіхи в профілактиці та лікуванні ГРВІ, їхні рівні щорічно перевищують рівень усієї іншої інфекційної захворюваності, а їх частка в загальній структурі інфекційної захворюваності сягає 90–95 % [4–7]. У середньому дорослі хворіють на ГРВІ 2–3 рази на рік, а діти – до 6–10 разів на рік. При цьому показники захворюваності серед дітей вище, ніж серед дорослих у 2–3,5 рази. Найвищі показники захворюваності серед дітей спостерігаються у віці до 3 років та залишаються високими

до 6 років з подальшим зниженням у дітей старшого віку [8].

Згідно з даними Центру громадського здоров'я МОЗ України впродовж епідемічного сезону 2019/2020 рр. (30.09.2019–17.05.2020) на грип та ГРВІ перехворіло 4,9 млн людей (12,9 % населення), 63 % з яких – діти віком до 17 років [9]. До основних груп ризику населення щодо захворюваності на грип та ГРВІ належать: медичні працівники, вагітні, літні люди (старше 65 років) та люди з хронічними захворюваннями. До провідних факторів, які підвищують ризик захворювання на ГРВІ, належать також: надмірна вага тіла, паління, постійне перебування у місцях великого скупчення людей та сезонність.

Незважаючи на сучасні досягнення медицини, у зв'язку зі зниженням імунологічної толерантності серед усіх груп населення спостерігається збільшення рівня захворюваності на ГРВІ. Грип та ГРВІ досі є інфекціями, які важко контролюються, що обумовлено значною кількістю збудників, високою їх контагіозністю та швидкістю поширення, відсутністю специфічної профілактики проти багатьох збудників, значною антигенною мінливістю, швидким розвитком резистентності збудників до противірусних та антибактеріальних препаратів [8]. Таким чином,

розробка нових підходів до лікування ГРВІ та профілактики їх ускладнень залишаються на сьогодні актуальною проблемою в практичній медицині та фармації.

Формування адаптаційних можливостей та природної резистентності організму людини. В процесі життєдіяльності організм людини постійно стикається з різноманітними чинниками зовнішнього середовища. Результатом цієї взаємодії може бути формування певної відповіді (реакції чи низки реакцій) або відсутність будь-яких змін (ареактивність), що обумовлює різні функціональні стани організму: здоров'я, хворобу або проміжний між ними стан. З огляду на це вивчення характеру, механізму розвитку та наслідків відповіді організму на вплив різноманітних чинників дозволяє сформулювати уявлення про реалізацію захисної функції організму, процесів одужання або розвитку хвороб. Це дає змогу розробити шляхи підвищення опірності та резистентності організму до несприятливого впливу середовища життєдіяльності.

Історія вивчення неспецифічних реакцій організму на дію різних за характером чинників бере свій початок ще з 1936 р. від створення канадським вченим Гансом Сельє біологічної концепції стресу та започаткування поняття загального адаптаційного синдрому [10]. Пізніше були відкриті та сформульовані інші типи антистресорних реакцій, внаслідок чого була створена та набула свого розвитку теорія неспецифічних адаптаційних реакцій організму (НАРО), яка і нині має мультидисциплінарне прикладне значення в медичній науці [11].

Так, авторами теорії НАРО було виділено чотири типи загальних неспецифічних реакцій організму:

- стрес – відповідь організму на чинники з сильною інтенсивністю впливу;
- реакція тренування – відповідь на чинники слабкої інтенсивності дії;
- реакція активації, яка включає два типи: *спокійну активацію* та *підвищену активацію*, що виникають у відповідь на чинники середньої інтенсивності дії;
- реакція переактивації – відповідь на чинники сильної інтенсивності дії, яка ініціює більш виражені зміни, ніж при реакції активації, чим попереджує виникнення стресу («зриву») попри надмірні навантаження [11].

Як видно з зазначеної класифікації, важливим в теорії НАРО є твердження про те, що характер відповіді організму формується за кількісно-якісним принципом, тобто різні за інтенсивністю дії подразники викликають різні неспецифічні реакції.

Стрес – стадія тривоги і стадія виснаження. Реакція стресу є відповіддю на неадекватні, сильні

подразники, яка містить елементи захисту та пошкодження. Ця реакція включає пригнічення активності залоз внутрішньої секреції за виключенням глюкокортикоїдів, надмірне пригнічення центральної нервової системи (ЦНС), тривожність, зниження працездатності, порушення сну та апетиту, імунодепресію, переважання процесів катаболізму, великі енерговитрати. При цьому знижується неспецифічна резистентність організму [12].

Реакція тренування. Ця загальна реакція організму виникає при здійсненні впливу незначних, слабких чинників, однак для її тривалого перебігу необхідне постійне збільшення інтенсивності дії цього чинника. Відсотковий вміст лімфоцитів у крові людини наближається до нижчої межі норми, вміст глюкокортикоїдів переважає вміст мінералокортикоїдів; психоемоційний стан характеризується в'ялістю, апатією. Реакція тренування перебігає у три стадії: 1) стадія орієнтування – починає формуватися через 6 годин після початку дії чинника і триває від 24 до 48 годин. В організмі відбувається «запобіжне» гальмування, яке захищає від дії слабких та несуттєвих подразників; 2) стадія «перебудування» (триває місяць або декілька місяців) – це хвилеподібна активація захисних підсистем, зниження рівня обміну речовин; 3) стадія тренуваності, в якій переважають процеси анаболізму, «захисного» гальмування, підвищення активності захисних підсистем.

Реакція активації. В результаті реакції активації досягається оптимальний рівень активності захисних функцій організму у відповідь на дію негативних чинників, найшвидше формується адекватна відповідь на фактори пошкодження, швидке відновлення після хвороби [12]. Залежно від інтенсивності дії чинника реакцію активації поділяють на реакції *спокійної активації* та реакцію *підвищеної активації*. Після досягнення стадії стійкої активації зберігається стабільна та стійка резистентність організму після припинення дії чинника, тобто післядія (від 0,5 до 6 місяців).

Реакція переактивації. Як і в результаті стресу, під час цієї реакції формуються передумови розвитку патологічних станів. Загалом спостерігається десинхронізація діяльності підсистем організму, психоемоційно – дратівливість, навіть агресивність, порушення сну [11].

Таким чином, можна сформулювати уявлення про варіант фізіологічної норми прояву НАРО, що характеризується доброю адаптацією, відсутністю пошкоджень, синхронізацією роботи систем організму, наявністю значних резервних можливостей, високою резистентністю організму. Згідно з теорією НАРО цим ознакам відповідають реакції тренування та активації [13] (рис. 1).

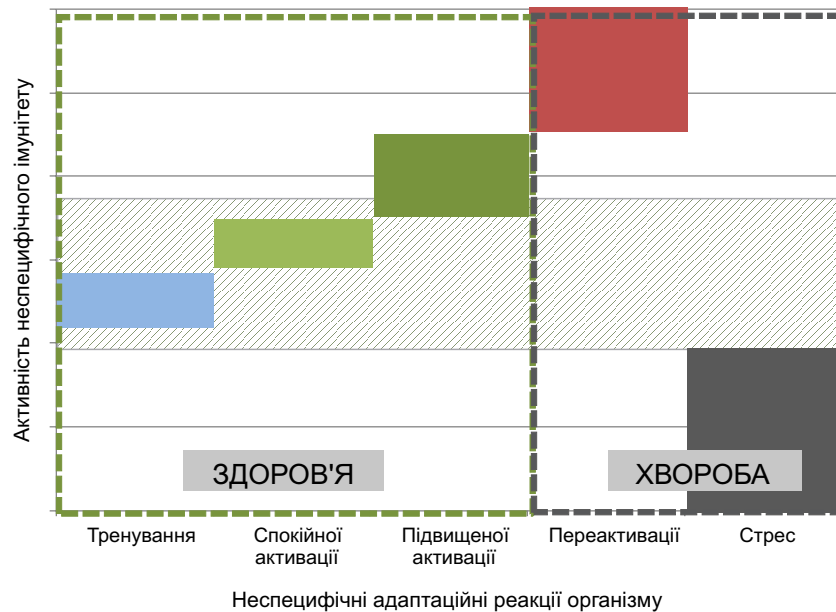


Рис. 1. Динаміка зміни активності неспецифічного імунітету людини при різній інтенсивності впливу чинників

Слід зазначити, що реакцію тренування у дітей до варіанту норми не відносять [12]. В свою ж чергу патологічний стан (передхвороба, передпатологія, хвороба) включає низьку адаптацію та резистентність, наявність пошкодження, десинхронізацію в роботі систем організму, низькі резервні можливості та низьку резистентність, які виникають внаслідок розвитку реакцій стресу та переактивації.

Теорія НАРО становить перспективне підґрунтя для розробки підходів до впливу на рівень резистентності та адаптаційних можливостей людини, що має важливе практичне значення для профілактики та лікування захворювань. Одним з прикладних напрямків, в якому використовуються ці підходи, є активаційна терапія, яка полягає в цілеспрямованому виклику та підтриманні в організмі людини реакцій спокійної та підвищеної активації [11, 12]. Під час виникнення зазначених реакцій функціональна активність імунітету характеризується збалансованістю та високим рівнем норми, тому використання активаційної терапії вважається доцільним для нормалізації роботи імунної системи організму.

Одними з найбільш небезпечних та розповсюджених негативних чинників, з якими неминуче щодня зустрічається організм людини впродовж свого життя, є інфекційні агенти. Результат цієї взаємодії може значно варіюватись від відсутності будь-якого негативного впливу на здоров'я людини до катастрофічних наслідків, які ставлять під загрозу його життя. Ключову роль у формуванні резистентності людини до впливу мікроорганізмів та їх молекулярних патогенних чинників відіграє система імунного захисту, яка включає неспецифічні та специфічні реакції.

Механізми формування імунної відповіді при ГРВІ. Загалом перебіг ГРВІ можна умовно поділити на чотири етапи. На першому етапі вірус потрапляє на слизові оболонки верхніх дихальних шляхів (ВДШ), адгезується та репродукується в клітинах респіраторного (циліарного) епітелію, які відторгаються разом з новими вірусами. Наступним є розвиток місцевої запальної реакції у слизових оболонках дихальних шляхів, що проявляється першими симптомами (біль у горлі, нежить, кашель, кон'юнктивіт). Надалі вірус потрапляє у системний кровообіг, що обумовлює розвиток токсичних та токсикоалергічних реакцій. На цьому етапі з'являються симптоми загальної інтоксикації та системні прояви запалення (лихоманка, м'язова слабкість, артралгія та міалгія, головний біль, втрата апетиту). Завершуються ці етапи одужанням, розвитком ускладнень або смертю [14]. Варто зазначити, що розподіл на вищезазначені етапи та їхня послідовність є достатньо умовним, оскільки деякі з них можуть перебігати одночасно.

При потрапленні вірусу на слизові оболонки в організмі активуються механізми специфічного та неспецифічного імунного захисту. Клітинами-мішенями для вірусу є клітини миготливого епітелію слизової оболонки ВДШ, яка містить низку неспецифічних та специфічних факторів захисту, зокрема макрофаги та секреторний IgA, що попереджають адгезію вірусу на поверхні слизових оболонок [14, 15]. Подолання вірусом цих факторів призводить до інфікування організму людини, що активує процеси, спрямовані на знищення збудника [15]. Розвиток інфекційного процесу значно залежить від адекватності захисних реакцій та функцій імунної системи. Досконала робота захисних функцій може зупинити або локалізувати розвиток

вірусної інфекції, швидко інактивувати збудника, що дозволить уникнути тяжкого перебігу ГРВІ та розвитку ускладнень, сприятиме невираженим клінічним проявам захворювання та одужанню у коротший термін часу. Вразливість будь-якого елементу системи імунного захисту та адаптаційних механізмів організму людини робить його чутливим до певного збудника, знижує рівень резистентності та створює умови для активізації процесу реплікації вірусу, утворення більшої кількості продуктів імунних та запальних реакцій, зумовлюючи значну виразність клінічних симптомів та виникнення ускладнень [16].

Впродовж перших чотирьох діб після інфікування триває рання захисна запальна відповідь, яка охоплює явища фагоцитозу, продукцію прозапальних та протизапальних цитокінів, виділення лейкотрієнів, ферментів і радикалів вільного кисню та інші реакції. В перші години після інфікування організму відбуваються «ранні цитокінові реакції», провідним компонентом яких є інтерферон. Інтерферон має прямий внутрішньоклітинний протівірусний ефект, активує клітини-природні кілери та цитотоксичні лімфоцити, а також робить здорові клітини резистентними до взаємодії з вірусом, обмежуючи поширення інфекції. У випадку недостатності цих реакцій для згорання інфекційного процесу у подальшому відбувається другий етап ранніх цитокінових реакцій з масивною продукцією цитокінів, зокрема інтерлейкіну-1 β , активацією CD4⁺ та CD8⁺ клітин та подальшим розвитком реакцій специфічного імунітету, обумовленого активністю Т- та В-клітин [15].

Збільшення клітин-фагоцитів, особливо нейтрофілів, та збільшення їх фагоцитарної активності призводить до значного підвищення метаболізму клітин та окиснення глюкози, в результаті чого у великій кількості в міжклітинному просторі утворюються вільні радикали кисню та азоту [17]. Ці процеси разом з інтенсивним виділенням прозапальних цитокінів зумовлюють формування локального запалення та синдром загальної інтоксикації (лихоманки, загальної слабкості, болю у м'язах та головного болю). До того ж надмірне накопичення вільних радикалів – продуктів киснезалежного метаболізму може стати агресивним фактором пошкодження тканин та здорових клітин, у тому числі самих фагоцитів. Ключовим фактором, що перешкоджає руйнівній дії вільних радикалів, є антиоксидантна система захисту, яка має важливе значення в формуванні адаптаційних та захисних реакцій організму [15, 17].

У результаті цитолізу вірус-інфікованих клітин, в якому беруть участь цитолітичні лімфоцити, клітини-природні кілери, ферменти (мієлопероксидаза, лізоцим, еластаза) та неферментні

медіатори (лактоферин, феритин), виділяється велика кількість біологічно активних речовин та продуктів розпаду клітин, що також обумовлює ознаки інтоксикації.

Через 3-5 днів після потрапляння вірусу в організм плазмочитами утворюються антитіла IgM, які свідчать про гостру фазу інфекційного процесу. Механізми формування специфічного імунітету охоплюють утворення антитіл та клітинні фактори імунітету, спрямовані на елімінацію вірусу в інфікованих клітинах. Рівень протівірусного імунітету в значному ступені зумовлюється кількістю циркулюючих антитіл та цитотоксичних лімфоцитів [14].

Описані механізми відповіді організму на інфікування вірусом зумовлюють основні симптоми, які складають клінічну картину ГРВІ: лихоманка, ознаки інтоксикації (головний біль, біль у м'язах, загальна слабкість, нездужання), а також прояви місцевого запалення, що можуть варіюватися залежно від збудника та його тропності до відповідних зон ураження (кашель, нежить, кон'юнктивіт, біль у горлі, абдомінальний синдром та ін.).

Однак, враховуючи комплексний та інтенсивний характер імунної відповіді, стає зрозумілим той факт, що під час та в результаті перенесеної ГРВІ відбувається виснаження місцевого та загального імунітету та зниження захисних функцій організму, що підвищує схильність до ускладнень, в тому числі розвитку суперінфекції (приєднання бактеріальних патогенів).

За даними Т. А. Чеботарьової [18] з посиланням на ряд авторів тільки близько 10–15 % дітей, народжених здоровими, до моменту надходження в дошкільні установи і школи належать до I та II груп здоров'я. У решти дітей є хронічні захворювання, часто реєструються імунodefіцитні стани, і такі діти хворіють тривалий час. Інтеркурентні інфекції в них характеризуються найтяжчим перебігом, розвитком ускладнень, що посилюють перебіг основних захворювань. Повторні випадки захворювання на ГРВІ спричиняють затяжний, рецидивуючий і хронічний перебіг цих захворювань, є причиною хронічної бронхолегеневої патології, хронічного тонзиліту, синуситу, отиту, а також спричиняють виникнення інфекційно-алергічної патології, захворювань нирок (гломерулонефриту) і серцево-судинної системи (гострої ревматичної лихоманки тощо) [19, 20]. Також у хворих під впливом вищенаведених факторів відбувається розвиток персистенції збудників бактеріальних хвороб, що, у свою чергу, суттєво впливає на несприятливу епідемічну ситуацію.

Експериментальне обґрунтування та нові можливості фітоімунокорекції. Лікарський засіб Імупрет® («Біонорика», Німеччина)

є комбінованим фітопрепаратом, який вже впродовж декількох десятиріч знаходиться на фармацевтичному ринку більше ніж 16 країн світу, в тому числі у країні свого походження Німеччині, а також в Україні, Росії, Республіці Беларусь та ін. Імупрет® містить стандартизований за вмістом біологічно активних речовин екстракт BNO 1030, отриманий за унікальною технологією фітонірингу з семи рослинних компонентів: кореня алтеї, квіток ромашки, трави хвоща польового, листя горіха, трави деревію, кори дуба та трави кульбаби [21-23]. Препарат представлений у двох лікарських формах: таблеток та крапель для орального застосування, що надає переваги для оптимального вибору терапії з урахуванням віку, деяких вподобань, зручності та інших індивідуальних особливостей пацієнта.

Сукупність рослинних активних інгредієнтів препарату Імупрет® забезпечує прояв декількох фармакологічних ефектів: підтримання активності імунної відповіді; протизапальна дія та зменшення набряку слизових оболонок; протівірусний та антибактеріальний ефект; детоксуючий ефект [24]. Згідно з інструкцією до медичного застосування Імупрет® показаний для лікування захворювань ВДШ (тонзиліту, фарингіту, ларингіту), профілактики ускладнень та рецидивів при ГРВІ [21-22].

За результатами сучасних досліджень, які були опрацьовані під час проведення огляду літератури, з'ясовано, що важливою складовою фармакодинаміки BNO 1030 є протівірусна і антибактеріальна дія [25]. Вона зумовлена наявністю у його складі флавоноїдів, дубильних речовин, ефірних олій та інших біологічно активних речовин. Безперечними лідерами за вираженістю протиінфекційної дії вважаються поліфенольні сполуки, вплив яких на інфекційні агенти реалізується двома шляхами: перший – дезорганізація поверхневої структури бактеріальної клітини; другий – пригнічення процесу адгезії мікробного фактора до епітелію слизової ВДШ. Завдяки наявності у хімічній структурі дубильних речовин і флавоноїдів високореакційних гідроксильних груп відбувається взаємодія з ліпідними та білковими (амінокислотними) складовими мембрани мікробної клітини, що спричиняє модифікацію її гідрофобності, дезорганізацію ліпід-білкової структури та суттєво підвищує проникність мембрани. Висока афінність поліфенольних сполук до білків визначає їх регулюючий вплив на ферменти, які задіяні у процесах реплікації і транскрипції інфекційних патогенів, що позначається інгібуванням синтезу клітинної стінки та інших життєво важливих білків мікробної клітини. Відомо, що першим кроком до утворення бактеріальної біоплівки

є адгезія мікроорганізмів до поверхні слизової з наступною колонізацією, що пов'язано зі специфічною взаємодією білків-адгезинів або лектинів фімбрій екзоплазматичного компартменту бактеріальної клітини з рецепторами або певними доменами поверхні мембран клітин макроорганізму. Рослинні поліфеноли виявляють здатність протидіяти біоплівкоутворенню та адгезії збудників за рахунок прямого руйнування біоплівок або через пригнічення специфічного ферменту адгезії SrtA. Особливої уваги заслуговують літературні дані щодо синергічної взаємодії рослинних поліфенолів з антибіотиками, яка полягає у підвищенні чутливості мікроорганізмів до застосовуваного антибіотика. Доведено, що ключовим механізмом такого синергізму є пригнічувальний вплив флавоноїдів і танінів на ефлюксні механізми резистентності мікроорганізмів. Також доведеним є пригнічувальний вплив танінів на активність β -лактамази та здатність до блокади транспортних механізмів активного виведення окремих антибіотиків з мікробної клітини.

Впродовж багатьох років європейськими та вітчизняними вченими було проведено цілу низку досліджень, спрямованих на вивчення фармакологічних властивостей препарату Імупрет®. В результаті цих досліджень було накопичено ґрунтовну базу наукових даних, які описують комплексний позитивний вплив діючої субстанції BNO 1030 на систему імунітету [24-29].

Імупрет® чинить стимулюючий вплив на клітинні механізми неспецифічної імунної відповіді, які мають важливе значення для протиінфекційної резистентності організму. Так, у дослідженнях *in vivo* було виявлено, що полісахариди алтеї та ромашки у складі препарату Імупрет® більш ніж вдвічі підвищують активність фагоцитозу (рис. 2). Цей ефект має ключове значення для посилення неспецифічного імунного

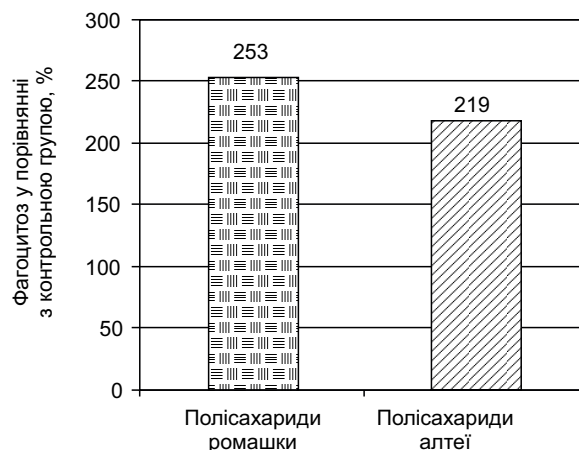


Рис. 2. Активність фагоцитозу під впливом полісахаридів алтеї та ромашки порівняно з групою контролю [27, 29]

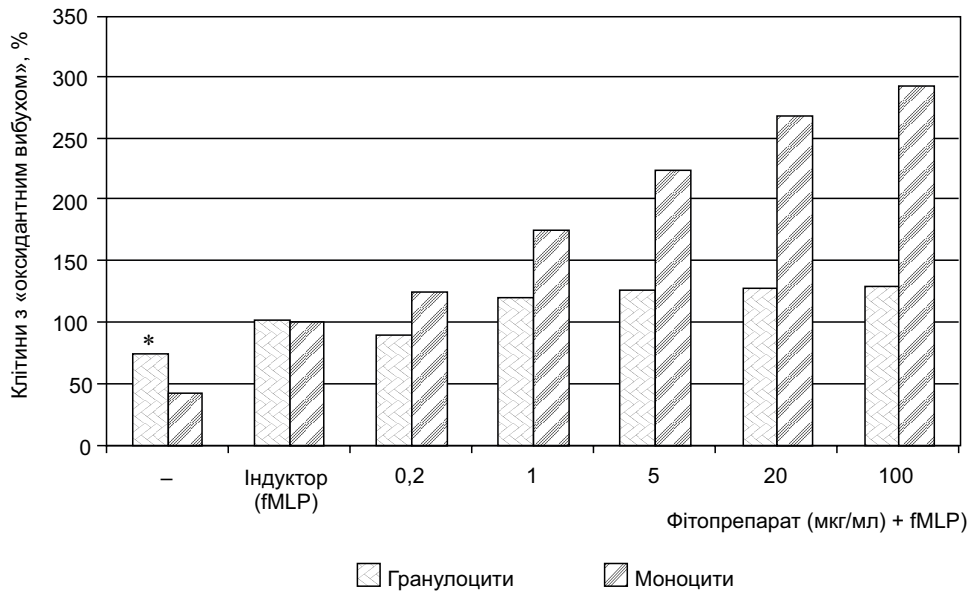


Рис. 3. Вплив BNO 1030 на кількість клітин-фагоцитів з «оксидантним вибухом» після стимуляції формілметіоніллейцилфенілаланіном (fMLP) (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$) [29]

захисту та знищення патогенів як у перші години після інфікування організму («перша лінія захисту»), так і під час всього періоду імунної відповіді шляхом активування численних медіаторів імунних реакцій, цитотоксичних процесів та презентації антигену імунокомпетентним клітинам [27].

Іншим аспектом впливу препарату Імупрет® на неспецифічний імунітет є стимуляція процесу позаклітинного знищення патогенів, в якому беруть участь клітини моноцитарно-фагоцитарної системи, а також клітини натуральні кілери (NK-клітини) та просто кілерні клітини (K-клітини). Так, у дослідженнях *in vitro* з клітинами-фагоцитами здорових пробандів Імупрет® здійснював дозозалежне збільшення клітин з «оксидантним вибухом» у відповідь на стимуляцію формілметіоніллейцилфенілаланіном – білком, який активує хемотаксис нейтрофілних гранулоцитів та макрофагів (рис. 3). За допомогою цього ефекту стимулюються цитотоксичні властивості фагоцитів та кілерні реакції, що сприяє елімінації патогенів на ранніх

етапах розвитку інфекції та попереджує її поширення [29].

При проведенні досліджень *in vitro* з культурою клітин піднебінних мигдаликів хворих на хронічний тонзиліт Імупрет® проявляв стимуляцію фагоцитарної активності у розведенні 1:500 [30]. При цьому відносна кількість фагоцитуючих клітин після застосування препарату збільшувалася до 70,6 % порівняно з 50,2 % у групі контролю, загалом зростання фагоцитарної активності спостерігалось в 6 з 7 проб.

Окрім цього, майже вдвічі збільшувалась цитолітична активність K-клітин, зростання якої було статистично значущим також у розведенні 1:500 і складало 23,8 % деструкції [30] (рис. 4).

Також при розведенні 1:50 препарат викликав статистично значуще збільшення на клітинах мигдаликів експресії CD-56 антигену, який є одним з основних маркерів клітин – натуральних кілерів (NK-клітин) [30] (рис. 5).

Вплив Імупрету® на функціональну активність NK-клітин має важливе клінічне значення при застосуванні препарату у хворих з хронічним

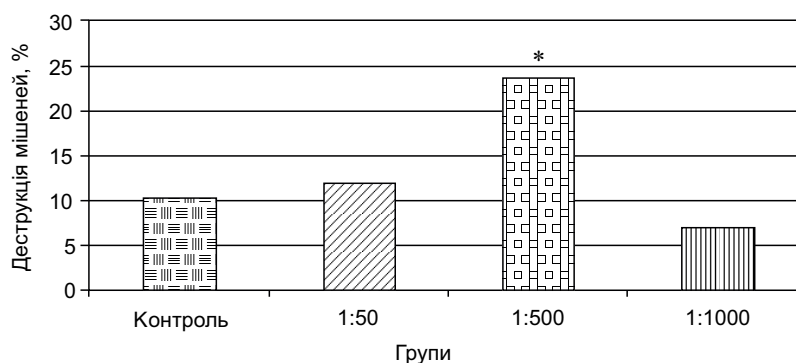


Рис. 4. Цитолітична K-активність клітин піднебінних мигдаликів хворих з хронічним тонзилітом *in vitro* під впливом різних концентрацій BNO 1030 (* $p < 0,02$) [30-31]

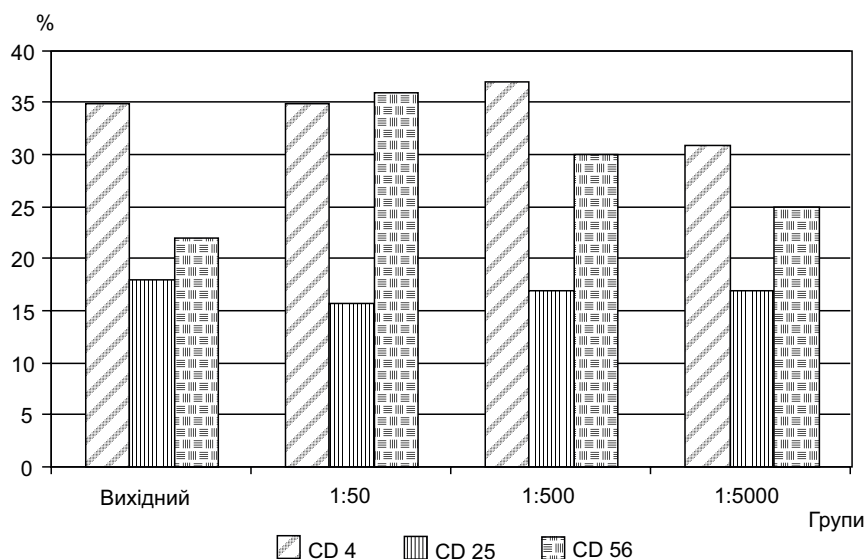


Рис. 5. Вплив на експресію CD-антигенів (4; 25; 56) на клітинах піднебінних мигдаликів хворих на хронічний тонзиліт *in vitro* [30-31]

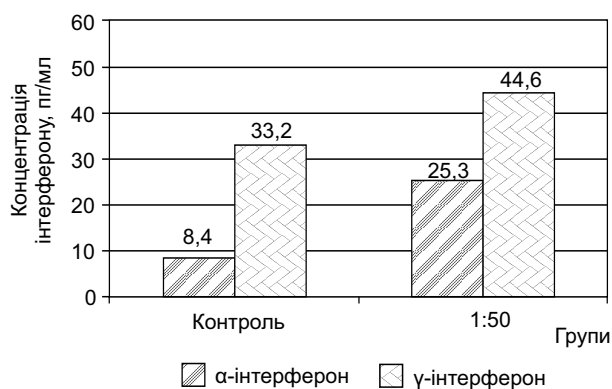


Рис. 6. Вплив на спонтанну продукцію клітинами мигдаликів α-інтерферонів та γ-інтерферонів [33]

тонзилітом та аденоїдитом, оскільки функціональна активність цих цитотоксичних клітин знижена при цих патологічних станах [32].

Описані ефекти також були підтверджені експериментальними дослідженнями на культурі клітин піднебінних та глоткових мигдаликів дітей, яким проводилася тонзилектомія або аденотомія за показаннями. Результати дослідження показали, що 0,2 мл розчину, отриманого

при розчиненні 1 таблетки препарату Імупрет® в 5 мл розчину Хенкса, збільшували кількість клітин з фенотипом CD-56 (НК-клітини). Також збільшувалась деструктивна активність клітин – натуральних кілерів порівняно з контролем (33,6 % деструкції мішеней порівняно з 8,5 % у групі контролю) [33].

Окрім стимулюючого впливу на клітинний компонент неспецифічного імунного захисту, при вивченні впливу препарату Імупрет® *in vitro* на культуру клітин піднебінних мигдаликів хворих на хронічний тонзиліт у розведенні 1:50 було встановлено підвищення спонтанної продукції клітинами мигдаликів α-інтерферонів (25,3 % проти 8,4 % контролю) та γ-інтерферонів (44,6 % проти 33,2 % контролю) (рис. 6).

Важливо, що найбільш виразно збільшувалася продукція «ранніх» інтерферонів (α-інтерферону), які залучаються до ранньої запальної реакції у перші години відповіді на проникнення збудника. Зростання рівня γ-інтерферону реєструвалося на 2-3 добу культивування клітин з препаратом вже через 36 годин (рис. 7). Варто також відзначити, що продукція γ-інтерферону

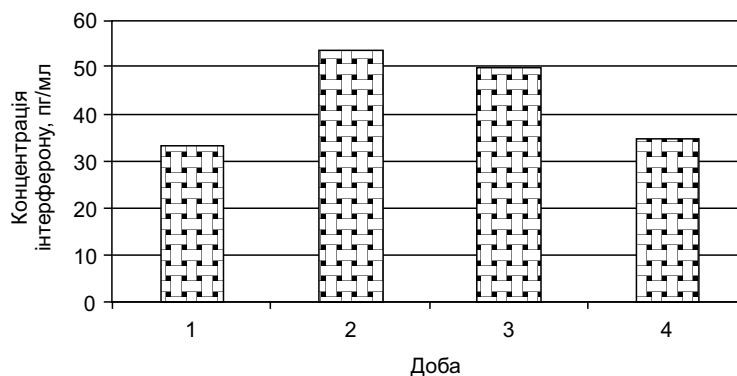


Рис. 7. Вплив часу культивування клітин мигдаликів з препаратом Імупрет® в оптимальному розведенні на рівень продукції γ-інтерферону [33]

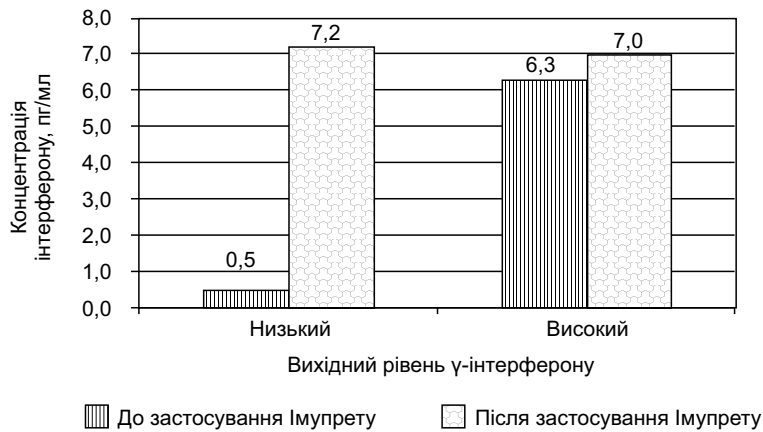


Рис. 8. Вплив Імупрету® на продукцію γ -інтерферону клітинами піднебінних мигдаликів хворих на хронічний тонзиліт залежно від вихідної продукції цитокіну [33]

збільшувалась тільки в культурах з його низьким вихідним рівнем, в той час як у культурах з високою продукцією γ -інтерферону стимуляції не відбувалося (рис. 8) [29, 33].

За рахунок впливу Імупрету® на рівень інтерферонів реалізується ще один фактор стимуляції цитотоксичних реакцій, оскільки «ранні» та «пізні» інтерферони беруть участь в активації НК-клітин.

Іншим механізмом, за допомогою якого Імупрет® підтримує гуморальний компонент неспецифічного імунітету, є підвищення продукції інтерлейкіну-6 в концентраціях менше 0,1 мкг/мл, за рахунок чого підтримується процес диференціації Т- та В-лімфоцитів, утворення антитіл та підтримується клітинна структура імунокомпетентних органів [25]. Цей механізм має важливе значення для формування довгострокового імунного захисту, що обґрунтовує доцільність застосування лікарського препарату (ЛП) Імупрет® при хронічних захворюваннях з метою профілактики їх загострень.

На теперішній час у дослідженнях *in vitro* вже отримані дані щодо існування певної специфіки стимулювання фагоцитарної активності Імупретом® у клітинах піднебінних мигдаликів та у нейтрофілах периферичної крові хворих з хронічним тонзилітом. Так, у клітинах мигдаликів дія Імупрету® реалізується за рахунок кисне-незалежних розчинних бактерицидних сполук, які руйнують патогени (лактоферин, лізоцим, катіонні білки, протеїнази). Водночас у нейтрофілах крові під впливом екстракту ВНО 1030 відбувалося зростання стимуляції мієлопероксидазної активності та, в свою чергу, утворення вільних радикалів кисню – агресивного фактора знищення чужорідних сполук [34-35]. Варто зазначити, що недостатність клітинного компоненту імунної відповіді (незавершений фагоцитоз) є провідним фактором розвитку хронічних респіраторних захворювань [34].

Імупрет® також чинить прямий вплив на специфічний імунний захист шляхом активації утворення антитіл, що було показано в дослідженнях *in vivo* з лабораторними щурами, імунізованими еритроцитами барана [30].

Важливо, що окрім імуноотропного ефекту, який реалізується шляхом впливу на низку імунних реакцій та їх елементів, Імупрет® виявляє імунореабілітаційну дію. Так, препарат продемонстрував здатність відновлювати утворення антитіл при імунодепресивних станах, що було показано у дослідженнях зі щурами, які отримували за добу перед імунізацією циклофосфан у дозі 40 мг/кг [30].

Лікування загострень хронічних респіраторних захворювань ВДШ зазвичай потребує застосування антибактеріальних ЛП (АБ ЛП). Але найбільшою проблемою на сьогодні є необґрунтоване застосування АБ ЛП при лікуванні саме ГРВІ. Це призводить не лише до розвитку антибіотикорезистентності, але й підвищує ризик розвитку побічних реакцій (алергічних, нефро-, гепато-, гематотоксичності), необґрунтовано підвищує вартість лікування, має негативні наслідки, обумовлені саме прийомом АБ ЛП – порушення мікробіоти всього організму, що призводить до зниження опору патогенам, а це, в свою чергу, спричиняє розвиток рецидивів, суперінфекцій та ін.

Відновлення під дією Імупрету® функцій імунного захисту відбувається також і при імуносупресії, зумовленої прийомом деяких АБ ЛП. Після пригнічення АБ ЛП утворення антитіл в селезінці лабораторних щурів, імунізованих еритроцитами барана, застосування Імупрету® приводило до часткового (на 50 %) відновлення функції утворення антитіл у тварин, які отримували гентаміцин, та майже повністю у тварин, які отримували ципрофлоксацин [36]. Також під впливом Імупрету® вдвічі зменшувався негативний вплив цефтріаксону на цитолітичну

активність Т-лімфоцитів, а також майже повністю відновлювалася функція утворення антитіл, пригнічена застосуванням амоксициліну [36].

Таким чином, різноспрямовані імунотропні властивості препарату Імупрет® підтверджуються низкою експериментальних досліджень *in vitro* та *in vivo*, які демонструють стимулюючий вплив як на клітинні, так і на гуморальні механізми неспецифічного імунного захисту (фагоцитоз та природна цитотоксичність, вміст інтерферону та інтерлейкіну-6, «оксидантний вибух») та специфічних реакцій імунітету (стимуляція утворення антитіл) без ефекту виснаження. Також в експериментах було чітко доведено дозозалежність ефекту Імупрету®, що обґрунтовує доцільність застосування більш високих доз при перших проявах симптомів гострого інфекційного захворювання, а менших доз – після завершення гострої фази інфекційного процесу та/або з профілактичною метою [21, 22, 37].

Оскільки процес запалення є невід'ємною складовою інфекційного процесу та імунної відповіді організму, наявність у ЛП Імупрет® протизапальної дії набуває особливого значення для попередження деструктивної дії факторів запалення та ризику виникнення системних запальних реакцій. Також варто зазначити, що антиоксидантні властивості деяких рослинних складових препарату дозволяють підтримати адекватну протизапальну дію стосовно зростання активності киснезалежних імунних реакцій, а також забезпечити їхню контрольованість та попередити пошкодження тканин.

Відмінною рисою фітонірингових препаратів, на відміну від традиційних лікарських рослинних препаратів (настойки, настоянки, відвари та ін.) є не лише висока якість виробництва, але й стандартизація екстрактів. Фітоніринг як сучасний високотехнологічний процес заснова-

ний на комплексному підході до вибору сировини (вибір певних видів рослин з високим та стабільним вмістом біологічно активних речовин та умов її вирощування (екологічно чисті зони), збору, зберігання та інших складових виробництва) [24-25].

Високий науковий потенціал, що лежить в основі концепції фітонірингу, дозволяє створити лікарські засоби не лише високої якості, але й з високою ефективністю, співставною з синтетичними препаратами аналогічної дії (всебічні доклінічні та клінічні дослідження щодо вивчення механізмів дії, фармакологічних ефектів, підтвердження ефективності та переносимості). Водночас науково обґрунтований комплекс різноманітних біологічно активних речовин у певному співвідношенні забезпечує наявність низки різноспрямованих ефектів (плейотропність), які впливають на різні функції організму людини, в тому числі й на певні ланки патогенезу. Все це зумовлює значні переваги при застосуванні фітонірингових препаратів для лікування ГРВІ та профілактики їх ускладнень [21-22].

ВИСНОВКИ

Лікарський препарат Імупрет® є засобом вибору при лікуванні гострих інфекційних станів, для профілактики їх ускладнень, а також у складі комбінованої терапії хронічних інфекцій верхніх дихальних шляхів. Його ефективність у лікуванні ГРВІ та профілактиці їх ускладнень обґрунтована патогенетичними механізмами фармакологічної дії та доведена низкою експериментальних досліджень. Ефективність та високий рівень безпеки Імупрету® підтверджений практичним багаторічним досвідом використання в широкій медичній практиці, а також достатньою кількістю клінічних випробувань різних фаз та дизайнів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Голубовська О. А., Шкурба А. В., Печінка А. М. Гострі респіраторні захворювання та грип: особливості сучасного перебігу, лікування та профілактика. Україна. *Здоров'я нації*. 2012. № 1. С. 129–140. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2012_1_23 (дата звернення: 22.06.2020).
2. Mortality and global health estimates / World Health Organization. URL: https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/ (дата звернення: 22.06.2020).
3. Трихліб В. І., Задорожна В. І., Ткачук С. І., Оперчук Н. І. Особливості захворюваності на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів множинної та неуточної локалізації серед населення за адміністративними регіонами України. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 15-16 червня 2016 р. Суми : СумДУ, 2016. С. 191-195.
4. Особенности клинического течения гриппа в эпидемический сезон 2009-2010 гг. Кировской области / А. Л. Бондаренко и др. *Вятский медицинский вестник*. 2012. № 4. С. 3-5.
5. Савенкова М. С., Савенков М. П., Афанасьева А. А., Абрамова Н. А. Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпесвирусных инфекций. *Пульмонология*. 2014. № 5. 83-93. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-83-93> (дата обращения: 22.06.2020).
6. Сисин Е. И. Возбудители острых респираторных вирусных инфекций, гриппа. *Сестринское дело*. 2014. № 2. С. 44-45.
7. Кареткина Г. Н. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы и практика лечения и профилактики. *Поликлиника*. 2014. № 5 (1). С. 86-90.
8. Захворюваність на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів множинної або невизначеної локалізації серед дитячого населення України / В. І. Трихліб та ін. *Актуальна інфектологія*. 2006. № 3 (12). С. 83-92. DOI: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81720 (дата звернення: 22.06.2020).

9. Заключна інформація щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та гострих респіраторних інфекцій 2019–2020 років / Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/flu_operinfo_2019-2020.pdf (дата звернення: 22.06.2020).
10. Selye H. The Stress of Life. New York : McGraw-Hill Book Company, 1956. 313 p.
11. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С., Шихлярова А. И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Ч. 1. Екатеринбург : Филантроп, 2002. 196 с.
12. Ступин Ф. П., Татков О. В. Неспецифические адаптационные реакции организма и активационная терапия в практике врача : практ. рек. Москва : Издательские решения, 2016. 72 с.
13. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С., Шихлярова А. И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Ч. 2. Екатеринбург : Филантроп, 2003. 336 с.
14. Сергеева И. В., Камзалакова Н. И., Тихонова Е. П., Булыгин Г. В. Патогенез острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Практическая медицина*. 2012. № 6 (61). С. 47-50.
15. Мокія-Сербіна С. О., Василенко Н. В., Литвинова Т. В., Шелевицька В. А. Клінічні рекомендації з діагностики, лікування та профілактики ГРВІ у дітей раннього віку : навч. посіб. 2-е вид., стереотип. Кривий Ріг : Вид. Р. А. Козлов, 2015. 158 с.
16. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012. Vol. 86 (2). P. 153-159.
17. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев : Полиграф Плюс, 2006. 510 с.
18. Чеботарева Т. А. Профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций у детей высокого риска заболеваемости : автореф. дис... докт. мед. наук : 14.01.08 / ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования. Москва, 2012. 266 с.
19. Гаращенко М. В. Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09. Москва, 2007. 76 с.
20. Шамцева О. В., Бойцов В. П. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей. *Лечащий врач*. 2013. № 8. С. 92-94.
21. Інструкція для застосування ІМУПРЕТ® краплі. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20855> (дата звернення: 22.06.2020).
22. Інструкція для застосування ІМУПРЕТ® таблетки, вкриті оболонкою. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20856> (дата звернення: 22.06.2020).
23. Сайт Державного реєстру лікарських засобів України. URL: <http://www.drz.com.ua/> (дата звернення: 22.06.2020).
24. Зупанец І. А., Сахарова Т. С., Безуглая Н. П. Растительные иммунокорректоры в профилактике и лечении ОРВИ. *Ліки України*. 2014. № 9 (185). С. 36-40.
25. Юрьев К. Л. От частного к общему, или эстафету перенимает Имупрет. *Укр. мед. часопис*. 2008. № 3 (65). С. 93-105.
26. Berger T. Tolerability and efficacy of a herbal combination preparation in children and adolescents with recurrent infections of the upper respiratory tract. *MMW Fortschr Med*. 2008. № 26 (150), Suppl 2. P. 85-90.
27. Wagner H. Arzneipflanzen zur Steigerung der körpereigenen Immunabwehr [Medicinal plants as immunostimulants]. *Naturheilpraxis*. 1983. Vol. 3. P. 256-262.
28. Wagner H. Expert report. In: Tonsilgon-N Coated Tablets. Part III and IV. File 1. Pharmacological and toxicological documentation and Postmarketing surveillance studies and experience reports. Germany : Bionorica AG, 2000. P. 1-30.
29. Мельников О. Ф., Пелешенко Н. А., Заболотная Д. Д., Рыльская О. Г. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (экспериментальные и клинико-иммунологические исследования). Киев, 2013. 108 с.
30. Мельников О. Ф., Заболотный Д. И. Иммуномодулирующие свойства фитопрепарата Тонзилгон Н. *Здоров'я України*. 2006. № 5. С. 136-137.
31. Мельников О. Ф., Рыльская О. Г. Экспериментальное исследование иммуномодулирующих свойств Тонзилгона Н in vitro. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 2005. № 3. С. 74-76.
32. Мельников О. Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Институт физиологии АН УССР. Киев, 1981. 294 с.
33. Исследование влияния фитопрепаратов на механизмы антивирусной защиты / О. Ф. Мельников и др. *Имунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 3. С. 90-93.
34. Мельников О. Ф., Тимченко С. В., Белоусова А. А., Тимченко М. Д. Исследование влияния растительного препарата Имупрет на активность пероксидазы клеток миндалин и реакции врожденного иммунитета клеток лимфоидной ткани верхних дыхательных путей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2020. Т. 8, № 1. С. 8-15.
35. Мельников О. Ф., Тимченко М. Д., Тимченко С. В., Красий Р. И. Экспериментальные исследования влияния Имупрета и Синупрета на ключевые параметры иммунитета. *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб*. 2010. № 5. С. 55-59.
36. Экспериментальное исследование иммунореабилитационного действия фитопрепарата Имупрет при применении антибиотиков / О. Ф. Мельников и др. *Здоров'я України XXI сторіччя*. 2016. № 4 (377). С. 73.
37. Мельников О. Ф., Рыльская О. Г., Цимар А. В., Пелешенко Н. А. Имупрет® как фитоиммуномодулятор и адаптоген. *Medical Nature*. 2013. № 2 (14). С. 70-74.

References

1. Holubovska, O., Shkurba, V., Pechinka, A. (2012). *Zdorovia natsii*, 1, 129-140. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2012_1_23
2. World Health Organization. (n.d). *Mortality and global health estimates*. Available at: https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/
3. Trykhlіb, V., Zadorozhna, V., Tkachuk, S., Operchuk N. (2016). Osoblyvosti zakhvoriuvanosti na hostri infektsii verkhnikh dykhalnykh shliakhiv mnozhyhnoi ta neutochnoi lokalizatsii sered naseleння za administratyvnymy rehionamy Ukrainy.

- Proceeding from Infektsiini khvoroby v praktytsi likaria-internista: suchasni aspekty: *materialy Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii (June 15-16, 2016)*. (pp. 191-195). Sumy: SumDU, 2016.
4. Bondarenko, A., Tikhomolova, E., Savinykh, M., Savinykh, N., Dekhtereva, N., Bobkov, A. (2012). *Viatskii meditsinskii vestnik*, 4, 3-5.
 5. Savenkova, M. S., Savenkov, M. L., Afanaseva, A. A., Abramova, N. A. (2014). *Pulmonologiya*, 5, 83-93. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-83-93>
 6. Sisin, E. I. (2014). *Sestrinskoe delo*, 2, 45-48.
 7. Karetkina, G. N. (2014). *Poliklinika*, 5 (1), 86-90.
 8. Trykhliv, V. I., Zadorozhna, V. I., Tkachuk S. I., Operchuk, N. I., Palatna, L. O. (2006). *Actual infectology*, 3 (12), 83-92. doi: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81720.
 9. The Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. (2020). *Zakliuchna informatsiia shchodo pidsumkiv epidemichnoho sezonu z hrypu ta hostrykh respiratornykh infektsii 2019–2020 rokiv*. Available at: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/flu_operinfo_2019-2020.pdf
 10. Selye, H. (1956). *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill Book Company, 313.
 11. Garkavi, L. Kh., Kvakina, E. B., Kuz'menko, T. S., Shihliarova, A. I. (2002). *Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaia terapiia*. (Vol. 1). Ekaterinburg: Filantrop, 196.
 12. Stupin, F. P., Tatkov, O. V. (2016) *Nespetcificheskie adaptatsionnye reaktsii organizma i aktivatsionnaia terapiia v praktike vracha*. Moscow: Izdatel'skie resheniia, 72.
 13. Garkavi, L. Kh., Kvakina, E. B., Kuz'menko, T. S., Shihliarova, A. I. (2003). *Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaia terapiia*. (Vol. 2). Ekaterinburg: Filantrop, 336.
 14. Serheeva, I. V., Kamzalakova, N. I., Tikhonova, E. P., Bulyhin, H. V. (2012). *Practical Medicine*, 6 (61), 47-50.
 15. Mokiia-Serbina, S. O., Vasylenko, N. V., Lytvynova, T. V., Shelevytska V. A. (2015). *Klinichni rekomendatsii z diahnozyky, likuvannia ta profilaktyky HRVI u ditei rannoho viku*. 2nd ed. Kryvyi Rih: R. A. Kozlov, 158.
 16. Fashner, J., Ericson, K., Werner, S. (2012). Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*, 86 (2), 153-159.
 17. Drannik, G. N. (2006). *Klinicheskaiia immunolohiia i alerholohiia*. Kiev: Polihraf Plius, 510.
 18. Chebotareva, T. A. (2012). Profilaktika grippa i drugih ostryykh respiratornykh infektsii u detei vysokogo riska zaboлеваemosti. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow, 266.
 19. Haraschenko, M. V. (2007) *Novye tehnologii v medikamentoznoy profilaktike ostryykh respiratornykh zabolevanii u detei shkol'nogo vozrasta v usloviiah megapolisa*. *Extended abstract of Candidate's thesis*. Moscow; 76.
 20. Shamsheva, O. V., Boitsov, V. P. (2013). *Lechaschii Vrach*, (8), 92-94.
 21. *Instruktsiia dlia zastosuvannia IMUPRET® krapli*. Available at: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20855>
 22. *Instruktsiia dlia zastosuvannia IMUPRET® tabletky, vkrityi obolonkoiu*. Available at: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20856>
 23. *Sait Derzhavnogo reiestru likarskykh zasobiv Ukrainy*. Available at: <http://www.drlz.com.ua/>.
 24. Zupanets, I. A., Sakharova T. S., Bezuhlaia, N. P. (2014). *Medicine of Ukraine*, 9 (185), 36-40.
 25. Jur'ev, K. L. (2008). *Ukrainian medical Journal*, 3 (65), 93-105.
 26. Berger, T. (2008). Tolerability and efficacy of a herbal combination preparation in children and adolescents with recurrent infections of the upper respiratory tract. *MMW Fortschr Med*, 26 (150), Suppl 2, 85-90.
 27. Wagner, H. (1983). Medicinal plants as immunostimulants. *Naturheilpraxis*, 3, 256-262.
 28. Wagner, H. (2000). *Expert report. In: Tonsilgon — N Coated Tablets. Part III and IV. File 1. Pharmacological and toxicological documentation and Postmarketing surveillance studies and experience reports*. Germany : Bionorica AG, 30.
 29. Mel'nikov, O. F., Peleshenko, N. A., Zabolotnaia, D. D., Ryl'skaia, O. H. (2013). *Immunomoduliatciia fitopreparatami v terapii vospalitelnykh zabolevanii verkhnikh dykhatelnykh putei (eksperimentalnye i kliniko-immunologicheskie issledovaniia)*. Kiev, 108.
 30. Mel'nikov, O. F., Zabolotnyi, D. I. (2006). *Zdorovia Ukrainy*, 5, 136-137.
 31. Mel'nikov, O. F., Ryl'skaia, O. H. (2005). *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*, 3, 74-76.
 32. Mel'nikov, O. F. (1981). Immunologicheskie aspekty geneza khronicheskogo tonzillita i reguliatsii funktsionalnoi aktivnosti nebynykh mindalin. *Doctor's thesis*. Kiev, 294.
 33. Mel'nikov, O. F., Bredun A. Yu., Ryl'skaia, O. H., Peleshenko, N. A., Shmatko, V. I. (2012) *Imunolohiia ta alerholohiia: nauka i praktyka*, 3, 90-93.
 34. Mel'nikov, O. F., Timchenko, S. V., Belousova, A. A., Timchenko, M. D. (2020). *Pediatrica. Vostochnaia Evropa*, 8 (1), 8-15.
 35. Mel'nikov, O. F., Timchenko, M. D., Timchenko, S. V., Krasii, R. I. (2010). *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*, 5, 55-59.
 36. Mel'nikov, O. F., Ryl'skaia, O. H., Zaiats, T. A., Pshenichkina, V. D., Prilutskaia, A. D., Litus, V. I. (2016). *Zdorov'ia Ukrainy 21 storichchia*, 4 (377), 73.
 37. Mel'nikov, O. F., Ryl'skaia, O. H., Tsimar, A. V., Peleshenko, N. A. (2013). *Medical Nature*, 2 (14), 70-74.

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Сахарова Т. С., докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-6815-1695>)

Sakharova T. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-6815-1695>)

Сахарова Т. С., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-6815-1695>)

Зупанець К. О., докторка фармацевтичних наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-3458-4273>)

Zupanets K. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-3458-4273>)

Зупанец Е. А., доктор фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-3458-4273>)

Ратушна К. Л., кандидатка фармацевтичних наук, асистентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-2604-2829>)

Ratushna K. L., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-2604-2829>)

Ратушная К. Л., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-2604-2829>)

Отришко І. А., кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Otrishko I. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Отришко И. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Безугла Н. П., кандидатка медичних наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-6420-2547>)

Bezugla N. P., Candidate of Medicine (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-6420-2547>)

Безуглая Н. П., кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-6420-2547>)

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.
+38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Mailing address: 27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. +38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ.
+38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 25.06.2020 р.