

УДК 616.233-002.1-053.2

## ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ PELARGONIUM SIDOIDES (EPS® 7630) В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

**В.Г. Майданник****Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ****Application extract Pelargonium sidoides in pediatric patients****Maidannik V.G.****A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**

In the review of literature were submitted the modern data about action's mechanisms and indications to application of a product Umckalor. Umckalor is an ethanolic fluid extract (EPs® 7630) from the roots of the Pelargonium (Pelargonium sidoides). Umckalor is containing unique complex of biologically active substances possessing antiviral, cytoprotective, immunomodulate, antioxidative, antibacterial and other properties. Detailed experimental studying of Umckalor has served as a scientific substantiation of therapeutic application of Umckalor for treatment of acute and chronic infection of the respiratory tract and an ear's diseases which have virus etiology.

**Применение экстракта Pelargonium sidoides в педиатрической практике****Майданник В.Г.****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев**

В обзоре литературе представлены современные данные о механизмах действия и показаниях к применению препарата умкалор, который является спиртовым экстрактом (EPs® 7630) корней пеларгонии (Pelargonium sidoides), содержащий уникальный комплекс биологически активных веществ, обладающих противовирусными, цитопротекторными, иммуномодулирующими, антиоксидантными, антибактериальными и другими свойствами. Детальное экспериментальное изучение препарата послужило научным обоснованием терапевтического применения умкалора для лечения острых и хронических инфекций дыхательных путей и уха, которые имеют вирусную этиологию.

**Адреса для кореспонденції:**

**Майданник Віталій Григорович** – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannik@gmail.com

Інфекційні захворювання були і продовжують бути постійною загрозою людству. Незважаючи на успіхи медицини, інфекційні захворювання, як і раніше є причиною смертності для мільйонів людей в усьому світі. З приблизно 57 млн. смертей, які відбуваються по всьому світу щороку, понад 26% безпосередньо обумовлені інфекційними захворюваннями [1]. Понад 28% смертності в усьому світі викликані інфекціями дихальних шляхів (рис. 1) [1]. Саме тому потрібен постійний пошук нових підходів та нових протиінфекційних препаратів, оцінка їх ефективності.

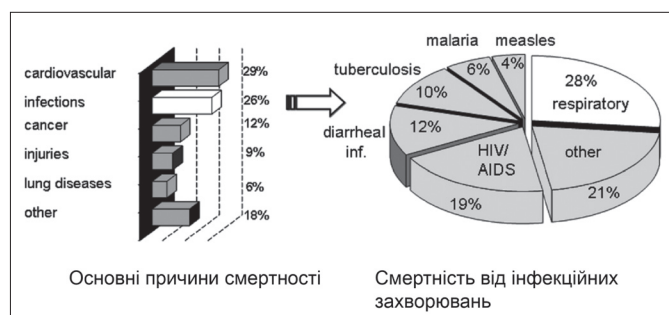


Рис. 1. Структура причин та показники смертності [1]

Останнім часом в клінічній практиці широко застосовується спиртовий екстракт (EPs® 7630) з коренів пеларгонії (*Pelargonium sidoides* DC й *Pelargonium reniforme* Curt.) [1b; 1c]. Рід Пеларгонія (*Pelargonium*) об'єднує близько 280 видів трав'янистих і чагарникових рослин сімейства геранієвих. Батьківщиною пеларгонії є Південна Африка. У природних умовах пеларгонія росте на гірських схилах, на сухих неродючих ґрунтах. Екстракт із коренів пеларгонії містить унікальний комплекс біологічно активних речовин, що мають протипусні, антибактеріальні, імуномодулюючі, антиоксидантні та інші властивості. Як лікарський засіб препарат виробляється концерном Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals (Карлсруе, Німеччина) і зареєстрований ISO Pharmaceuticals (Еттлінген, Німеччина) [1b; 1c].

У Західній Європі препарат продається під назвою Умкалоабо (Umckaloabo®). Назва «Умкалоабо» походить із зулуської мови і складається зі слова «umKhulkaane», що означає респіраторні інфекції та «uNlabo», що приблизно можна перекласти як біль у грудях. Фактично, традиційне застосування цих частин кореня для лікування захворювань дихальних шляхів відбилося в назві препарату [7]. В нашій країні екстракт із коренів пеларгонії відомий як лікарський засіб «Умкалор» [1b; 1c].

Використовуваний для одержання препарату вид рослин *Pelargonium sidoides* належить до роду *Pelargonium* і до сімейства Geraniaceae. Треба відзначити, що рід *Pelargonium* недавно був класифікований заново на підставі досліджень розміру хромосом і даних молекулярної біології. Відповідно, два розглянутих види рослин належать до підроду *Pelargonium*, групи *Peristera*, підгру-

пи *Reniformia*, тобто вони тісно пов'язані. При цьому один вид був переглянтий і одержав нову авторську назву: *Pelargonium reniforme* J.J.A. VAN DER WALT [7].

Назва пеларгонія (*Pelargonium*) походить від грецького слова *pelargos*, або журавель. Цю назву рослина отримала тому, що стовпчик квітки після запилення розростається в довгий «дзьобик», дуже схожий на дзьоб журавля або лелеки. У пеларгонії дуже яскраві квіти. Листя і ніжні пелюстки квітів виділяють пари ефірного масла. У пеларгонії, подібно до евкالیпту, м'яти, полину та інших рослин, пахнуть не квіти, а листя. Велике випаровування рослиною ефірних масел, особливо в суху погоду, може супроводжуватися явищем світіння, що помітно ввечері при бічному освітленні рослини сонцем, що заходить.

Пеларгонії походять із Південної Африки, з Капської землі мису Доброї Надії. У Капській землі налічується більш ніж 170 видів пеларгоній. Пеларгонія - напівчагарник у півтора метра висотою з деревоподібним стеблом, трав'янистими молодими гілками. Спочатку найбільш широке поширення в Європі (починаючи з XVI століття) одержала пеларгонія запашна, котру стали вирощувати в Алжирі, Іспанії, Південній Франції для одержання ефірного геранієвого масла, що заміняло більш дороге рожеве.

На навколишніх територіях нашої країни перші плантації пеларгонії з'явилися в 1929 році. Пеларгонію з метою виробництва геранієвого масла вирощували в Абхазії, східній Грузії, Вірменії, Таджикистані. Ефірне масло пеларгонії використовується в парфумерній і кондидерській промисловості. Інформація про цілющі властивості *Pelargonium sidoides* з'явилася в Європі значно пізніше.

**Діючі речовини препарату умкалор.** Сировиною для одержання препарату умкалор є коріння *Pelargonium sidoides*. Препарат одержують шляхом екстракції етанолом (1:9-11) коренів пеларгонії (*Pelargonium sidoides*). Склад препарату умкалор: 10 мг розчину містять 8 мг спиртового екстракту з коренів пелларгонії.

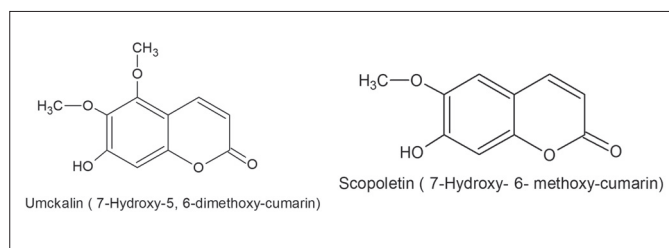
Екстракт містить досить велику кількість різних діючих речовин. Зокрема, екстракт містить кумарини, флавоноїди (катехін, кверцетін, галлокатехін), галовую кислоту та її деривати (метиловий ефір галової кислоти та ін.), проантіоціанідіни (таніни та ін.), феноли, органічні кислоти (умкалінова, хлорогенава) тощо [7, 27, 29].

Важливими діючими компонентами препарату умкалор є кумарини. Кумарини — група біологічно активних сполук, в основі яких лежить кільце 9,10-бензо- $\alpha$ -пірона. Кумарини в екстракті з коріння *Pelargonium sidoides* представлені досить широко. В основному це гідроксиліровані і метоксикумарини, будову яких було встановлено хімічними та спектральними методами. Зокрема, кумарини в препараті представлені умкаліном (7-окси-5,6-діметоксикумарин), скополетином (7-окси-6-метоксикумарин), артеліном (5,6,7,8-тетраметоксикумарин), 6,7,8-триоксикумарином, 6,7-діокси-7-метоксикума-

рином й ін. Крім того, були виявлені О-глікозиди умкаліна і невелика кількість його похідних (умкалін-7-о-моноглікозид, умкалін-7-о-діглікозид, 7-о-метилумкалін).

Наявність великої кількості гідроксильних груп значно підсилює гідрофільність представлених кумаринів, внаслідок чого вони добре екстрагуються полярними розчинниками. З огляду на те, що даний вид пеларгонії виростає в південно-східній Африці, можна припустити, що вміст гідроксилірованих кумаринів обумовлюється посиленням метаболізму кумарину в рослинах під дією ферментів, що активуються у жарких умовах [3].

При цьому характерною рисою є високий ступінь оксигенації в кумаринах, які представлені або дуже рідкими або новими природними речовинами [25]. Ці речовини, на думку авторів, можуть бути маркерами дієвості лікарського засобу. Запаси умкаліну в *Pelargonium sidoides* обмежені. Варто також згадати про наявність сульфатних кумаринів, які дотепер виявлялися тільки в одному виді рослини (*Seseli libanotis*, Apiaceae).



У препараті умкалор широко представлені флавоноїди. Причому в препараті група флавоноїдів представлена в основному флаваноїдами: флаванолами (катехін, афцелехін, галлокатехін), флаванолами (кверцетин, кемпферол). Ці флавоноїди, особливо катехін, кверцетин і кемпферол широко поширені в рослинній сировині і добре вивчені [27].

Флавоноїди являють собою групу біологічно активних речовин фенольного характеру. В основі структури лежить флаван, що представляє собою конденсовану систему бензолу і пірана з ароматичним заміником у пірановому кільці.

Були ідентифіковані різні мономерні флаван-3-оли як попередники комплексних сполук, які є проантоціанідами (конденсованими танінами); катехін і галокатехін були домінуючими компонентами.

Вивчення біологічної активності найбільше широко представлених у природі флавоноїдів показало, що для них характерна протиалергічна, протизапальна, протівірусна та антиоксидантна дії. В основі їх антиоксидантної активності лежить здатність до хелатоутворення із солями заліза і висока здатність до переносу електронів, що хімічно обумовлено присутністю великої кількості гідроксильних груп у молекулі. Проглядається аналогія в механізмі антиоксидантної дії флавоноїдів з такою ж дією вітамінів С і Е. Протизапальна дія обумовлена здатністю

гальмувати утворення медіаторів запалення - простагландинів і лейкотрієнів. Вони також беруть участь в активізації ряду типів клітин, у тому числі базофілів, нейтрофілів, еозинофілів, Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, гепатоцитів й ін.

Фенолокислоти в екстракті *Pelargonium sidoides* представлені галовою кислотою і її метиловим ефіром. Встановлено, що галова кислота здатна перешкоджати утворенню аденокарциноми. Вважають, що своїми антиоксидантними властивостями чорний і, особливо, зелений чай зобов'язані присутності великої кількості галової кислоти і її ефірів. Це підтверджено дослідженнями, у яких порівнювалися здатності зв'язувати вільні радикали 18 різних сполук із груп флавоноїдів і фенолів. Найбільш активними виявилися галова кислота і її ефір, високу ефективність продемонстрував також складний ефір галової кислоти й катехіна.

Що стосується похідних коричної кислоти (кавової, умкалінової, хлорогенової кислот), то, на думку В.П. Черних і співавт. [3], важко судити про їхній внесок у фармакологічну дію екстракту пеларгонії через їхню незначну кількість. Одночасна наявність у рослині декількох класів фенольних сполук (кумаринів, флавоноїдів, фенолокислот) забезпечує взаємне потенціювання фармакологічних ефектів цих сполук.

**Фармакодинаміка.** Незважаючи на те, що препарат умкалор є лікарським засобом рослинного походження, але дуже ретельно вивчені його біохімічні та патофізіологічні ефекти.

**Имуномодулюючі властивості умкалора.** На сьогодні, завдяки проведеним дослідженням, переконливо доведено, що умкалор має імуномодулюючі властивості. Зокрема, було встановлено, що екстракт *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) стимулює синтез інтерферону-β (INF-β), що обумовлює тим самим протівірусну дію [20].

Як відомо, інтерферони (INF) - це група біологічно активних білків або глікопротеїдів, які синтезуються клітинами в процесі захисної реакції на чужорідні агенти - вірусну інфекцію, антигенний або митогенний вплив. Відомо понад 20 інтерферонів, що розрізняються за структурою, біологічними властивостями та складовими на три види (α, β, γ), об'єднаних у два типи (I-α, β, II-γ). Інтерферон α - антивірусний агент - синтезується більшістю клітин (макрофаги, лейкоцити, В-лімфоцити, Т-лімфоцити, НК-клітини, еозинофіли, базофіли та ін.). Інтерферон β - антивірусний агент - синтезується епітеліоцитами, фібробластами, лейкоцитами й лімфоцитами (Т- і В-). Інтерферон γ - імуномодулятор - синтезується Т-лімфоцитами (CD4+, тобто Т-хелперами 1-го типу (Th1)).

Інфікування клітини вірусом викликає синтез INFα/β, які зв'язуються з рецепторами сусідніх неінфікованих клітин. INFα/β активує гени та індукує синтез протеїнкінази, що фосфорилує і інактивує трансляцію фактора eIF-2, що приводить до блоку синтезу вірусних білків, а

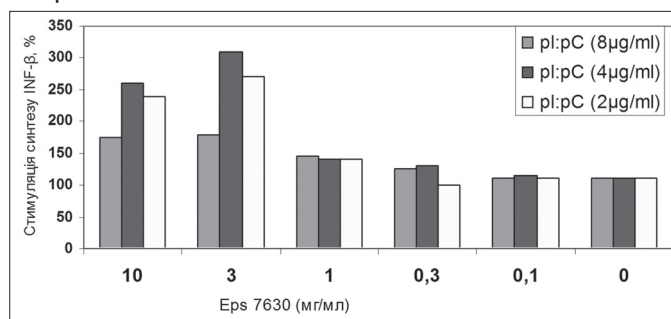
також 2,5-олігоаденілатсинтетази, що активує латентну у звичайних умовах ендонуклеазу, здатну руйнувати вірусні РНК.

Що стосується умкалора, то проведені Kolodziej et al. [24] спеціальні дослідження показали, що EPs 7630 має позитивну дію при вірусних інфекціях завдяки модуляції системи інтерферонів. Автори оцінили синтез IFN- $\beta$  у клітинах MG-63 остеосаркоми людини при впливі EPs 7630. Було показано, що інгібітори білка і синтезу РНК стимулюють підвищену продукцію IFN- $\beta$ . Це явище було названо суперіндукцією і передбачалося, що воно було обумовлено пригніченням посттранскрипційного регулюючого механізму синтезу інтерферону [5]. Як показано на рис. 2, клітини MG-63 продукують IFN- $\beta$  дозозалежним шляхом, якщо вони попередньо оброблялися комбінацією із циклогексимиду і актиноміцину D, а також були стимульовані паралельно з аналогом вірусної двохспиральної РНК поліінозиновою/поліцитидиловою кислотою (р:р) [5]. Попереднє культивування клітин MG-63 з EPs 7630 і наступна стимуляція субоптимальними концентраціями р:р підвищували продукцію IFN- $\beta$  [24].

На основі представлених даних показано, що ампліфікаційний ефект EPs 7630 при концентраціях від 1 до 10 мкг/мл має тенденцію до підвищення. При концентрації 3 мкг/мл EPs 7630 проявляє свою найвищу стимулюючу активність, збільшуючи секрецію IFN- $\beta$  до 200% [24]. Слід також зазначити, що IFN- $\beta$  не виявляється в супернатантах клітин, культивованих тільки з EPs 7630. Ці результати свідчать про те, що EPs 7630 підвищує синтез IFN- $\beta$  тільки в присутності індуючої речовини. Цей стимулюючий ефект може мати особливу користь як біозахисна система організму людини, що активується не постійно, а сенсibiliзується до реакції більш ефективно лише тоді, коли це необхідно, наприклад, під час гострої вірусної інфекції.

Як відомо, IFN- $\beta$  має протівірусну активність і здатний стимулювати внутрішньоклітинну продукцію ферментів, що індують резистентний до вірусу стан у сусідніх клітинах. Крім того, IFN- $\beta$  опосередковує різні імунорегулюючі ефекти, наприклад, активацію природних клітин-кілерів [6].

Таким чином, при гострих вірусних інфекціях дихальних шляхів стимулююча дія EPs 7630 на синтез IFN- $\beta$  може бути ще одним істотним фактором, що сприяє поліпшенню антивірусного захисту у хворих, які лікуються цим рослинним лікарським засобом.



**Рис. 2. Вплив різних концентрацій EPs 7630 на синтез IFN- $\beta$  у клітинах MG-63, суперіндукованих р:р (поліінозинова/поліцитидилова кислота) у концентраціях 2, 4 й 8 мкг/мл у комбінації із циклогексимидом (5 мкг/мл) і актиноміцином D (4 мкг/мл) [24]. EPs 7630 був присутній лише під час 1-ої фази протоколу експерименту. Значення (середнє арифметичне (SEM) отримані в 2 й 3 незалежних експериментах після стандартизації концентрацій IFN- $\beta$  (контроль = 100%).**

В останні роки в розвитку інфекційного процесу особливе значення надають прозапальному цитокіну - фактору некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ). Цей цитокін розглядається як прототип сімейства молекул, з одного боку, що грають важливу роль у регуляції нормальної диференціації, росту й метаболізму різних клітин, а з іншого боку, що виступають у ролі медіаторів патологічних імунозапальних процесів при різних захворюваннях людини.

Біологічна активність TNF- $\alpha$  обумовлена зв'язуванням зі специфічними мембранними рецепторами з молекулярною масою 55 kDa (типу I або CD120a) і 75 kDa (типу II або CD120b). Останні належать до трансмембранних рецепторів типу I та експресуються на багатьох клітинах, включаючи поліморфоядерні лейкоцити, ендотеліальні клітини, фібробласти, кератиноцити та ін. Зв'язування TNF- $\alpha$  з відповідними рецепторами приводить до активації факторів транскрипції NF- $\kappa$ B, AP-1, які у свою чергу регулюють активність декількох генів, що кодують синтез прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення, а також індують програмовану загибель клітин (апоптоз).

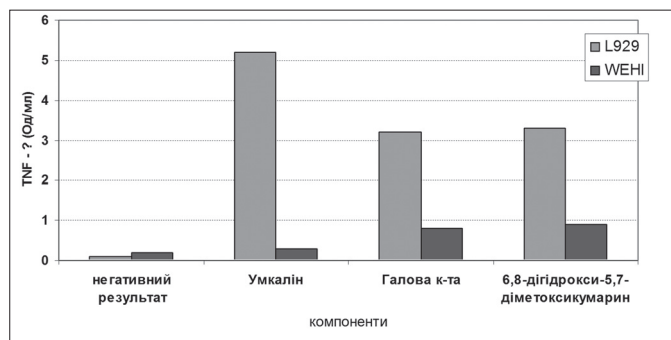
TNF- $\alpha$  бере участь у розвитку клінічних ознак запалення (біль, лихоманка, втрата м'язової і кісткової маси), індуює експресію молекул адгезії, що визначає трансендотеліальну міграцію лейкоцитів у напрямку до ділянки запалення, стимулює синтез прозапальних медіаторів, таких як простагландини, фактор активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїнази та ін., а також індуює синтез прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8).

Як відомо, активовані макрофаги продукують TNF- $\alpha$ , що крім прозапальної ролі грає важливу регулюючу роль у системі цитокінів. Зокрема, він активує імунні клітини, які необхідні для захисту організму від певних патогенів, та забезпечує кисень-незалежний фагоцитоз [36, 38].

Секреція TNF- $\alpha$  є основним складовим елементом активації макрофагів. Kolodziej et al. [24] оцінювали активність TNF- $\alpha$  у супернатанті оброблених макрофагів фотометричним методом з метою визначення лізису фібробластів L929, чутливих до TNF- $\alpha$ . При концентраціях, субтоксичних для фібробластів L929 (25 мкг/мл), етилацетат і n-бутанол екстракту Pelargonium sidoides помірно індують секрецію TNF- $\alpha$  макрофагами. При цьому умкалін, галова кислота і кумарини по різному впливають на ступінь синтезу TNF- $\alpha$  (рис. 3). Найбільше



сильно з компонентів *Pelargonium sidoides* індують TNF- $\alpha$  галова кислота та її метиловий ефір. Зокрема, щодо еталонного стимулятора LPS, індуючий ефект галової кислоти та її метилового ефіру становив 24% і 19% відповідно. Всі кумарини проявляли лише незначну активність відносно секреції TNF- $\alpha$  при концентрації вище 50 мкг/мл.



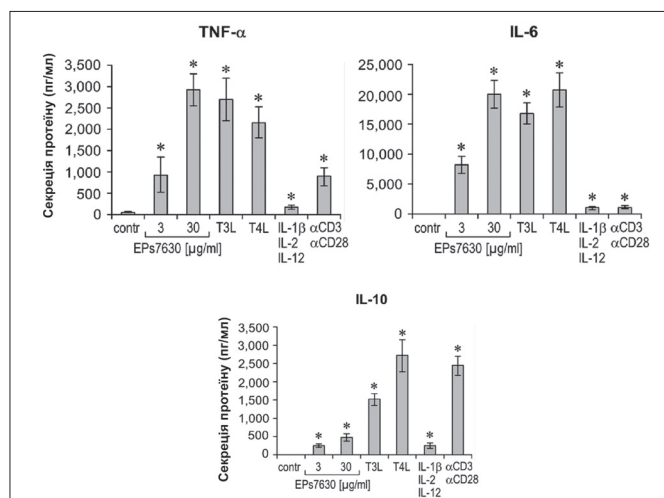
**Рис. 3. Активність компонентів *Pelargonium sidoides* на індукцію TNF- $\alpha$  макрофагами кісткового мозку мишей [24]**

Kolodziej et al. [22] показали, що активовані макрофаги здатні виділяти TNF- $\alpha$  під впливом проантоцианидинів, які містяться в екстракті *Pelargonium sidoides*. Найвища активність відносно стимуляції виділення TNF- $\alpha$  була пов'язана з флаван-3-олами, що містять галюїдні групи (98-127 Од/мл). При цьому виявилось, що збільшення у флаванілі довжини ланцюга не збільшувало індукцію виділення TNF- $\alpha$  (32-86 Од/мл і нижче меж виявлення для олігомерів і полімерів відповідно).

Нещодавно Witte et al. [41a] показали, що EPs 7630 індукує швидкий і дозо-залежний синтез TNF- $\alpha$ , IL-6 і IL-10 імунними клітинами крові людини. Вважають, що EPs 7630 індукує цитокіновий профіль, який був більш прозапальним у порівнянні з профілем, що індукується вірусною або бактеріальною інфекціями. Пошуки EPs 7630 цільових клітин показали, що Т-клітини не реагували на EPs 7630 стимуляцію синтезу TNF- $\alpha$ , IL-6 або IL-10. Крім того, попередня обробка Т-клітин EPs 7630 не модулювала їх продукцію TNF- $\alpha$ , IL-6 і секрецію IL-10 при подальшій активації (рис. 4) [41a].

На відміну від лімфоцитів, моноцити показали чітке внутрішньоклітинне TNF- $\alpha$  фарбування після лікування EPs 7630. Крім того, EPs 7630 переважно провокували активацію MAP-кіназ і гальмування p38, тим самим сильно зменшували продукцію моноцитами TNF- $\alpha$ . Попередня обробка імунних клітин крові EPs 7630 знизила секрецію TNF- $\alpha$  і IL-10 та викликала IL-6 переважаючу реакцію під час другої стимуляції вірусними або бактеріальними агентами [41a].

Таким чином, автори показали, що EPs 7630 активує моноцити людини, індукує MAP-кінази-залежні прозапальні цитокіни в цих клітинах, і зокрема, модулює їх виробничі потужності посередників, які можуть привести до збільшення продукції білків гострої фази в печінці, утворення нейтрофілів в кістковому мозку і генерації адаптивних Th17 і Th22 клітин [41a].



**Рис. 4. Вплив EPs 7630 на показники імунної системи [41a].**

**Умовні позначення:** T3L, T4L - TLR3 і TLR4 ліганди, суміш цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-12),  $\alpha$ CD3 і  $\alpha$ CD28 - анти-CD3 і анти-CD28 антитіла, TNF- $\alpha$  - тумор некротичний фактор- $\alpha$ , IL-6 - інтерлейкін-6, IL-10 - інтерлейкін-10

Як відомо, MAP кінази (або мітоген активовані білки) грають важливу роль в клітинних процесах, включаючи проліферацію, генну експресію, відповідь на гіпертерімію, УФ випромінювання, підвищення осмосомоларності і т.д. MAP кінази є серин/треонін кіназами. Класичні MAP кінази проходять в ядро, де фосфорилують свої мішені - фактори транскрипції. Альтернативним шляхом є фосфорилування цитоплазматичних факторів. MAP кінази розділені на три підроддини: а) позаклітинні сигнал регульовані кінази (ERK) - здійснюють передачу сигналу всередину клітини; б) стрес-активуючі протеїн кінази або С-Jun NH2 термінальні кінази SAPK/JNK; в) p38 кіназа - відіграє критичну роль у запальній відповіді.

Звертаємо увагу, що CD4+ Т-клітини після активації і експансії диференціюються в різні Т-хелперні субпопуляції з різними профілями цитокінів і різними ефекторними функціями. Однак, в даний час була виявлена і охарактеризована третя субпопуляція ефекторних Т-хелперів, які продукують IL-17, та отримала назву Th17. У присутності прозапальних цитокінів, включаючи IL-6, викликає диференціювання прозапальних ефекторних Th17-клітин, що продукують IL-17.

Ще одним важливим механізмом захисту організму від інфекції є цитостатичний і цитотоксичний ефекти макрофагів, які здійснюються за допомогою оксиду азоту (NO). Дослідження Hibbs et al. [11, 12] виявили генерацію NO активованими макрофагами. При активації бактеріальними LPS, ендотоксинами, інтерлейкінами (IL-1, IL-2 та ін.), INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  або Т-лімфоцитами макрофаги активують фермент індубельну NO-синтазу (iNOS), що перетворює L-аргінін в оксид азоту, що виконує захисну функцію.

NO виділяється з активованих макрофагів і завдяки високій ліпофільності швидко проникає в клітинні мішені (бактерії, грибки, пухлинні клітини та ін.). У

клітинах-мішенях оксид азоту пригнічує життєво-важливі групи ферментів: мітохондріальну аконітазу, НАДФН-сукцинатоксиредуктазу, інактивує РНК-редуктазу. Крім того, NO взаємодіє із супероксидним аніоном, викликаючи утворення високотоксичного пероксинітрида, і порушує синтез ДНК. У цих умовах енергопродукція й розподіл клітин стають неможливими, що приводить до загибелі чужорідних клітин, що проникли в організм.

Проведені дослідження переконливо свідчать, що екстракт *Pelargonium sidoides* і його компоненти стимулюють синтез NO активованими макрофагами, що беруть участь у процесі фагоцитозу [18, 23, 24]. Зокрема, виявилось, що всі досліджувані зразки екстракту *Pelargonium sidoides* були здатні індукувати продукцію NO, але в різних кількостях (рис. 5). У порівнянні з еталонним стимулятором рекомбінантним інтерфероном (iIFN) індукуючий ефект зразків по продукції NO становив від 10 до 45%. Під впливом екстракту *Pelargonium sidoides* секреція NO активованими макрофагами становила 17-21 мкМ. Найбільш сильними індукторами NO серед протестованих зразків були галова кислота (45%) і кумарини з високим ступенем окислювання: 6,8-дигідрокси-5,7-діметоксикумарини (40%) і 7-гідрокси-5,6-діметоксикумарин (умкалін – 35%). Продукція NO підсилювалася залежно від дози й досягали плато при концентраціях від 12,5 до 50 мкг/мл. Більш високі концентрації приводили до протилежного ефекту, до деякої міри знижуючи внутрішньоклітинне вивільнення NO [18, 25].

Однак слід зазначити, що знищення внутрішньоклітинної форми *Leishmania donovani* не корелювало з вивільненням NO. З метою подальшої оцінки ролі індукованого NO у якості цитотоксичного механізму, що бере участь у знищенні *Leishmania donovani* усередині клітини, активність iNOS була блокована додаванням добре відомого інгібітору аналога L-аргініну – N(G)-мометил-L-аргінін (L-NMMA) до паралельних інкубацій. Ефект пригнічення активності iNOS встановлювали за відносною кількістю лейшманій, що вижили після руйнування макрофагів. Коефіцієнт виживання близько 1% був визначений відносно галової кислоти як найбільш потужного індуктора NO з усіх речовин, що тестувалися. Пригнічення синтезу NO (iNOS) шляхом додавання L-NMMA приводить до значного підвищення виживаємості лейшманій - до 60%. Це спостереження не тільки демонструє ключову роль NO як молекули мікробіцидного ефектора, а також дає підстави для залучення інших захисних механізмів. Відносно досліджуваних кумаринів, лейшманіцидна активність становить 20-50% для максимального подразника (LPS+iIFN). Під впливом екстракту *Pelargonium sidoides* виживаємість лейшманій становить близько 64% [25].

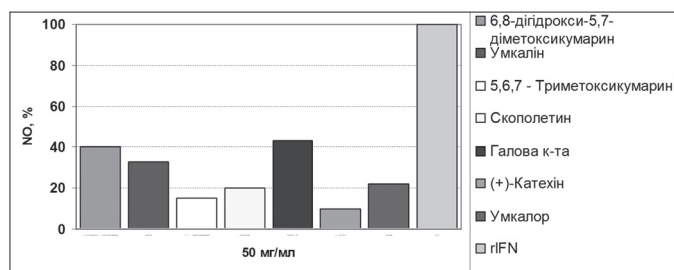


Рис. 5. Вивільнення NO у макрофагах, інфікованих *Leishmania donovani* [18]

У наступних експериментах Kolodziej et al. [22] досліджували вплив проантоціанідів на функції макрофагів, включаючи синтез оксиду азоту (NO), фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерферону (IFN). Результати показали, що всі досліджені компоненти індукували клітини лінії RAW 264.7 мишей тільки до помірного виділення NO (7-26 мкМ) щодо еталонного стимулу IFN- $\beta$ /LPS (119 мкМ).

Нещодавно Radtke et al. [35] детально вивчили вплив галової кислоти на експресію гена індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), інтерлейкінів (IL-1, IL-10, IL-12, IL-18) і цитокинів (фактор некрозу пухлини - TNF- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$  - IFN- $\gamma$ ) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (PCR). Експерименти були виконані паралельно в неінфікованих та в інфікованих лейшманіями макрофагоподібних клітинах лінії RAW 264.7. Ефект галової кислоти на клітини RAW 264.7 оцінювали в порівнянні з одночасним впливом IFN- $\gamma$  і ліпополісахариду (LPS). Результати досліджень свідчать, що розвиток інфекції per se супроводжується індукцією експресії спочатку IL-1 та TNF- $\alpha$  mRNA, а пізніше IL-10 mRNA [35]. Галова кислота викликала низькі і перехідні рівні TNF- $\alpha$  і IL-10 у неінфікованих клітинах і тривало збільшувала експресію iNOS і цитокинів mRNA у інфікованих лейшманіями клітинах. Цікаво, що на відміну від активації IFN- $\gamma$ +LPS, галова кислота також стимулювала інфіковані лейшманіями клітини, до продукції IFN- $\gamma$  mRNA [35].

Таким чином, отримані дані переконливо вказують, що галова кислота здатна стимулювати інфіковані клітини до індукції IFN- $\gamma$  і цитокинів, які відіграють центральну роль у взаємодії макрофагів і T-клітинної регуляції. На думку Radtke et al. [35], ці дані є основою для розуміння ролі галової кислоти і можливо інших поліфенолів рослин в імунних реакціях при різних інфекційних процесах.

**Антирадикальна і антиоксидантна активність.** Вивчено антиокисну активність флавоноїдів і танинів, виділених з *Pelargonium reniforme*, з використанням утворення радикалів у системі 1,1-дифеніл 1-2-пікрилгідрозилу (DPPH) і люмінол-залежній хемілюмінесценції [17, 30]. Показано, що вивчені поліфеноли мають високу антирадикальну активність, причому їх антиокисна активність вища, ніж у аскорбінової кислоти (IC<sub>50</sub> 2,6-32,9 мкМ проти 40,9 мкМ при використанні DPPH і в 2-25 разів більша при використанні хемілюмінесценції) [30].

Кверцетин має антиоксидантну дію, яка порівняна з дією  $\alpha$ -токоферолу [34, 41]. Найбільш виражений антиоксидантний ефект мають флавоноли з вільною гідроксильною групою в третім положенні. Антирадикальну активність проявляють сполуки з гідроксигрупою у четвертому положенні фенільного радикала [9]. Виражену антиоксидантну та антиканцерогену дію має катехін [40].

Yokozawa et al. [42] досліджували антиоксидантну здатність 51 таніна і 41 флавоноїда, отриманих з лікарських трав, за допомогою утворення радикалів у системі 1,1-дифеніл 1-2-пікрілгідразилу (DPPH). Результати продемонстрували, що таніни та деякі флавоноїди мають потенційну здатність зв'язувати вільні радикали і їхня дія проти DPPH-радикала пов'язана з особливістю хімічної структури. Порівняння цих двох класів компонентів показало, що таніни мають більший антирадикальний потенціал, ніж флавоноїди, оскільки майже всі таніни видаляють вільні радикали при низькому діапазоні концентрацій, тоді як дія різних флавоноїдів досить мінлива [42]. Звертає увагу, що збільшення галоїдних груп, молекулярної ваги та орто-гідроксильної структури значно підсилюють дію танінів, тоді як кількість і положення гідроксильних груп були важливими особливостями для зв'язування вільних радикалів флавоноїдами. Більше того, виявилось, що, коли вільна гідроксильна група флавоноїдів була метоксильована або глікозильована, антирадикальна дія значно зменшувалася або навіть зникла [10, 42].

Наведені вище дані були підтвержені надалі Bors і Michel [8], які підтвердили, що таніни є чудовими антиоксидантами, оскільки їхнє кінцеве окислювання може привести до олігомеризації через фенольне зчеплення і розширення кількості реактивних ділянок, тобто за допомогою реакції, що ніколи не спостерігається із флавоноїдами.

Tadera et al. [39] показали, що поліфеноли типу (+)-catechin, рутін і галова кислота мають антиоксидантну дію проти пероксидації лінолевої кислоти і були ефективними відносно зв'язування радикалів у системі DPPH.

Що стосується фенолокіслот, то отримані результати досліджень показали, що їх антиоксидантна та антирадикальна дія позитивно корелюють з кількістю гідроксильних груп в ароматичному кільці [37]. Саме тому найбільш виражені антиоксидантні і антирадикальні властивості має галова (3,4,5-тригідроксибензойна) і пірогалова (1,2,3-тригідроксибензойна) кислоти із трьома гідроксильними групами, приєднаними до ароматичного кільця в орто-положенні відносно один одного. Фенолокіслоти із двома гідроксильними групами в ароматичному кільці також мають виражену антиоксидантну і антирадикальну дію, але ці властивості були меншими, ніж у фенолокіслот із трьома гідроксильними групами [37].

Крім того, виявилось, що антиоксидантна активність флавоноїдів і фенолів визначається їхніми електрохімічними характеристиками [4]. Авторами було встановлено, що всі флавоноїди, крім кемпферола-3-рутинозида, мальвидин-3-глюкозида і неонідин-3-глюкозида, мають два потенціали окислювання (100-300 і 700-800 мВ). Кверцетин і мірицетин мають додаткову хвилю окислювання в 400 мВ. При цьому електрохімічні відповіді у відносно низькому потенціалі окислювання (300 мВ) і сукупні відповіді в середніх потенціалах окислювання (400 і 500 мВ) мали найвищу кореляцію з антиоксидантною активністю [4].

**Вплив умкалора на миготливий епітелій.** На сьогодні не викликає сумніву, що порушення мукоциліарного транспорту (кліренсу) є одним з основних патогенетичних механізмів розвитку багатьох захворювань органів дихання. Мукоциліарний кліренс - це виведення слизу із трахеобронхіального дерева, що забезпечується адекватною роботою миготливого епітелію слизових оболонок бронхів, війки якого постійними обертально-коливальними рухами «виштовхують» слиз з воздуноносних шляхів у проксимальному напрямку. Мукоциліарний кліренс забезпечується височастотними обертальними (із частотою 8-15 Гц) і коливальними (15-16 коливань в 1 с) рухами війок, що сприяє переміщенню шару слизу зі швидкістю 4-10 мм на 1 хв [26].

У хворих на бронхіт розвивається циліарна дисфункція, що характеризується зменшенням частоти биття війок миготливого епітелію, зміною співвідношення тривалості фаз циклу руху війок (за рахунок скорочення фази замаху при збільшенні фази удару) і падінням ступеня синхронності коливань війок на сусідніх ділянках епітеліального шару [2].

При цьому частота биття війок (CBF) є найбільш важливим параметром механізму захисту мукоциліарної системи. Нещодавно Neugebauer et al. [32] представили результати вивчення впливу різних концентрацій (1, 30, 100 мкг/мл) екстракту *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) на частоту биття війок епітелію (CBF), використовуючи культуру клітин епітелію з носової порожнини людини. Встановлено, що екстракт *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) збільшував CBF до 123% при концентрації 30 мкг/мл і до 133% при концентрації 100 мкг/мл у порівнянні з вихідними показниками (100%) [32].

Таким чином, наведені дані є досить важливим експериментальним обґрунтуванням застосування екстракту *Pelargonium sidoides* при захворюваннях органів дихання для нормалізації мукоциліарного кліренсу.

**Противірусна активність і цитопротекторна дія.** Наведені вище результати експериментальних досліджень про стимуляцію синтезу IFN активованими макрофагами послужили основою для вивчення противірусної активності екстракту *Pelargonium sidoides*. Для цього використовували макрофаги кісткового мозку мишей (BMMPH) [19], які культивували у живильному середовищі

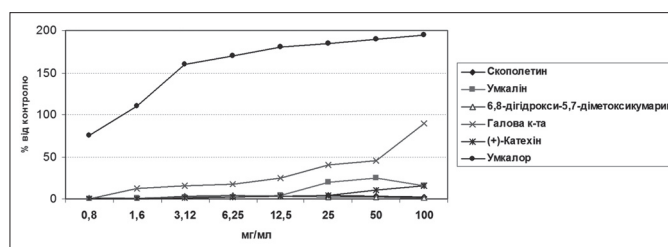


протягом 48 годин з тестуємою сполукою (50 мкг/мл) або тільки з живильним середовищем. Потім видаляли надосадову рідину (супернатант) і зберігали при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$ . Активність інтерферону визначали за здатністю захищати фібробласти L929 мишей від цитопатогенної дії вірусу енцефаломіокардиту (ЕМС). Для цього, моношар фібробластів L929 мишей, чутливих до вірусу ЕМС і IFN, культивували винятково в живильному середовищі разом з розведеннями супернатантів культур. Через 8 годин попередньо тестованої суспензії вірусу ЕМС додавали в кожен лунку й культивували клітини протягом наступних 18-24 годин. Протягом цього періоду незахищені клітини руйнувалися внаслідок цитопатогенної дії вірусу ЕМС. Цитопротекторний ефект супернатантів BMMPH, оброблених зразками екстракту *Pelargonium sidoides* або його компонентів, порівнювали з такою ж дією рекомбінантного IFN- $\gamma$  (100 Од/мл), що використовували як позитивний контроль. Антивірусний захист (активність IFN) була виражена в одиницях/мл і визначалася як реципрокна величина розведення супернатантів, що повинна інгібувати 50% цитопатогенного ефекту, викликаного вірусом ЕМС, відносно клітин L929. Ці величини корелюють зі стандартним інтерфероном, з огляду на деяке коливання в тесті на чутливість. Цей функціональний метод не робить розходжень між IFN- $\alpha$ ,  $-\beta$  і  $-\gamma$  [21].

Результати досліджень показали, що екстракт *Pelargonium sidoides* і деякі його компоненти мають цитопротекторні властивості при дії вірусу енцефаломіокардиту (ЕМС) на культуру фібробластів (лінії L929). При цьому виявилось, що цитопротекторні ефекти є результатом не активності IFN per se, а результатом індукції IFN макрофагами кісткового мозку мишей. Найбільший цитопротекторний ефект, опосередкований синтезом IFN, встановлено для екстракту *Pelargonium sidoides* (Umckaloabo<sup>®</sup>): при концентрації 0,8 мкг/мл життєздатність фібробластів уже досягає 60% контролю (мал. 6) і потім швидко збільшується в 2 рази до повного пригнічення цитопатичного ефекту при підвищенні концентрації до 1,6 мкг/мл [24, 25].

Серед компонентів екстракту *Pelargonium sidoides* найбільш активною є галова кислота, яка значно знижує цитопатичний ефект вірусу ЕМС на клітини L929 дозозалежним способом. При концентрації 100 мкг/мл було відзначено не тільки повне пригнічення цитопатичного ефекту, але й проліферації фібробластів (рис. 6). На противагу цьому, (+)-катехін не виявив якої-небудь помітної інтерферон-подібної активності [21].

Помірні цитопротекторні властивості продемонстрували більшість тестованих кумаринів. Але серед кумаринів тільки 5,6,7-триметоксикумарин і умкалін демонстрували відносно сильні інгібуючі ефекти при концентраціях від 35 до 100 мкг/мл на рівні 12% й 30% відповідно. У той час, як інші сполуки даної групи метаболітів виявляли лише незначні ефекти при всіх концентраціях [21].



**Рис. 6. Цитопротекторний ефект (% від контролю) умкалоабо та інших його компонентів за результатами тесту захисту фібробластів проти вірусу енцефаломіокардиту (ЕМС) [24]**

Слід також зазначити, що значний цитопротекторний ефект проявляють такі гідролізовані таніни, як корилагін та філантусин, половинна ефективна концентрація (ЕК50) яких становила 14,4 і 22,4 мкг/мл відповідно. Для порівняння ЕК50 галової кислоти становила 17,9 мкг/мл [21].

Цитопротекторний ефект спостерігався також у деяких проантоціанідинів [22]. Зокрема, подібно інтерферону помітну цитопротекторну дію проявляють філофлаван і продельфінідин (38 і 36 Од/мл відповідно). Всі інші проантоціанідини виявили тільки незначні або помірні захисні ефекти при субтоксичних концентраціях до 25 мкг/мл (<5-12 Од/мл) [22].

Таким чином, екстракт *Pelargonium sidoides* і деякі його компоненти мають цитопротекторну дію, що пов'язана з посиленням синтезу інтерферону. При цьому вважають, що компоненти екстракту *Pelargonium sidoides* синергічно сприяють посиленню загальної дії екстракту, забезпечуючи його високу захисну активність.

Крім того, було встановлено, що екстракт *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) підвищує активність природних кілепів (NK), здійснюючи тим самим протівірусну дію [20].

#### **Антифунгіцидна та антилейшманіозна активність.**

Умкалор має виражений антифунгальний ефект відносно грибів роду *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Candida* та ін. [28]. Зокрема, антифунгальний ефект був відзначений стосовно *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton terrestre*, *Penicillium italicum*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*, а також грибів роду *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*). При цьому було встановлено, що виражений антифунгальний ефект умкалора пов'язаний з дією танинів і фенолів екстракту *Pelargonium sidoides*, оскільки в той час як всі досліджувані зразки не мали ніякої активності проти грибів у концентраціях 1,1-5,9 мкМ (1000 мкг/мл), феноли, що входять до складу препарату виявили істотний інгібуючий вплив проти всіх перевірених дріжджів. Мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) такого танину як корилагін (табл.1) становить 0,8 нмоль, що подібна до антифунгальної дії амфотерицина В (MIC 0,5 нмоль) і сертаконазола (MIC 0,9 нмоль) проти *Candida glabrata* [28].



Таблиця 1

**Антифунгальна активність (MIC) галової кислоти і корилагіна екстракту *Pelargonium sidoides* у порівнянні із протигрибковими препаратами [28]**

Компоненти	<i>C. albicans</i> ATCC 90028		<i>C. glabrata</i> ATCC 90876		<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	
	нмоль	мкг/ мл	нмоль	мкг/ мл	нмоль	мкг/ мл
Галова кислота	1500	250	200	31.2	0.5	7.8
Корилагін	800	500	0.8	0.5	0.8	0.5
Протигрибкові препарати						
Амфотерицин В	0.3	0.24	0.5	0.5	0.5	0.5
Сертаконазол	0.1	0.06	0.9	0.5	0.9	0.2

Окрім того, показано, що екстракти пеларгонії, що містять танини і аурони, активні у відношенні лейшманій [15, 16]. Мінімальна інгібуюча концентрація екстракту *Pelargonium sidoides* у відношенні лейшманій становить 0,1-3,3 мкг/мл [15].

Kolodziej et al. [22] вивчили вплив 17 проантоціанідів, які в достатній кількості містяться в екстрактах *Pelargonium sidoides* (EPs 7630), проти амастиготних і промастиготних форм *Leishmania donovani* in vitro. Більшість поліфенолів значно пригнічувало внутрішньоклітинне виживання амастигот *Leishmania donovani*. При цьому значення половинної ефективної концентрації (ЕК50) перебували в діапазоні 0,8-10,6 нмоль, що було порівнянно з ЕК50 (10,6 нмоль) такого протилейшманіозного препарату як пентостам (Pentostam) (ЕК50 10,6 нмоль), що використовується як еталонний препарат. Однак всі досліджені проантоціаніди були неефективні проти позаклітинної форми *Leishmania donovani* (ЕК50 від 7,8 до >86 нмоль). Важливо підкреслити, що всі досліджені проантоціаніди не мали цитотоксичності або мали тільки помірну цитотоксичність відносно клітин хазяїна (ЕК50 від 7,8 до >56 нмоль або більше 25 мкг/мл) [22].

**Антибактеріальна активність.** Екстракт *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) значно пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis* (на 96% при концентрації зразка 12,5 мкг/мл). MIC даного зразка екстракту *Pelargonium sidoides* відносно мікобактерій склав 100 мкг/мл, тоді як для рифампіцину MIC дорівнює 0,06 мкг/мл [24].

На думку ЮЛ. Волянського та співавт. [1], клінічний ефект умкалору при туберкульозі ймовірно обумовлений опосередкованим впливом препарату на різних етапах взаємодії мікобактерій з організмом хазяїна в певних умовах зовнішнього середовища. Дія умкалору може проявитися на стадії адгезії і колонізації в зонах первинного інфікування, насамперед у дихальних шляхах, і в наступному поширенні. Можливо, що умкалор пригнічує корд-фактор (трегалоза-6,6-діміколат), що підвищує активність альвеолярних і легневих макрофагів, стимулює їх транспорт у лімфовузлі [1].

Однак найбільше важливо, що умкалор має бактеріостатичну дію стосовно основних збудників респіраторних інфекцій. Встановлено, що кумарини і феноли екстракту активні у відношенні 8 основних грам-позитивних бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*,

*β*-haemolysing *Streptococcus*) і грам-негативних (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*), що викликають патологію органів дихання у дітей [14]. При цьому MIC екстракту *Pelargonium sidoides* у відношенні зазначених вище мікроорганізмів становить 5-7,5 мг/мл (табл. 2). Причому, MIC окремих фракцій екстракту перебуває в межах 0,6-1,2 мг/мл. Для фракції кумаринів (умкалін та ін.) і метилового ефіру галової кислоти MIC становить 200-500 мкг/мл (для *Streptococcus pneumoniae* – 1000 мкг/мл) [14]. Разом з тим, варто підкреслити, що екстракт *Pelargonium sidoides* має більш слабку у порівнянні з антибіотиками антибактеріальну дію, наприклад для порівняння MIC для пеніциліну G відносно зазначених мікроорганізмів становить 5-25 мкг/мл [13].

Kauser і Kolodziej [13] провели фармакологічні дослідження виділених з рослини кумаринів - скополетина, умкаліна, 5,6,7-триметоксикумарину, 6,8-дигидрокси-5,7-діметоксикумарину. Досліджені кумарини проявили антибактеріальну активність у дозах 0,2-1 мг/мл стосовно *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *β*-*Streptococcus haemolyticum*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Кумарини пригнічують також ріст *Bacillus cereus*. Найбільш високу антибактеріальну активність має умкалін, 6,8-диокси-5,7-діметоксикумарин, метиловий ефір галової кислоти [21, 33]. У лабораторних тестах ці сполуки виявили виражену антибактеріальну дію при рівнях мінімальної інгібуючої концентрації 200-500 мкг/мл (метиловий ефір галової кислоти у відношенні *Streptococcus pneumoniae* був активний при концентрації 1000 мкг/мл).

Таблиця 2

**Антибактеріальна активність екстракту пеларгонії EPs 7630 in vitro (Kolodziej et al., 2003)**

Мікроорганізми	MIC, мг/мол
<i>Klebsiella pneumoniae</i> V 6089	13.8
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	> 13.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	> 13.8
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 14153	3.3
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	3.3
Мультирезистентні штами:	
<i>St. aureus</i> 1150.93	3.3
<i>St. aureus</i> 1583.93	3.3
<i>St. aureus</i> 999.93	3.3
<i>St. aureus</i> 134.93	3.3
<i>St. aureus</i> 1000.93	3.3

Ефірні масла і спиртові екстракти пеларгонії високо ефективні in vitro проти *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermalis*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus cereus* [31].

Кверцетин, що міститься в *Pelargonium sidoides* має антимікробну дію стосовно *Bacillus cereus* і *Salmonella enteritidis*. Найбільший антимікробний ефект спостерігається при сполученні кверцетина з іншими флавоноїдами. Кверцетин, а також кемпферол, проявляють достовірну ефективність проти метицилін-резистентних штамів *Staph. aureus*. [41].

Дослідження ЮЛ. Волянського і його співробітників [1] показали, що умкалор проявляє бактеріостатичну дію стосовно цілого ряду (в основному грампозитивних) бактерій і дріжджоподібних грибів. Зокрема, умкалор бактеріостатично діє на хелікобактерії, нейсерії, бактероїди, *Citrobacter freundii*, кишкову паличку, гафнії, клібсієли пневмонії, гемофіли, ентерококи, мікрококи, стафілококи, бацили, лактобактерії й деякі лістерії, ацетобактери, коринібактерії, мікобактерії, а також дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Дослідниками не відзначено істотної різниці в ступені антимікробної дії щодо музейних референтів-штамів бактерій, з одного боку, і виділених від хворих гнійно-запальними захворюваннями й циркулюючих в умовах медичних установ культур мікробів - з іншої [1].

При дослідженні чутливості до умкалору збудників гнійно-запальних захворювань, виділених від хворих, виявилася досить виражена гетерогенність їх за критерієм чутливості/стійкості - від повної стійкості окремих штамів до досить високої (у розведенні до 1:8) чутливості. Авторами визначений також ступінь впливу умкалору відносно референтних штамів мікроорганізмів з відомими детермінантами резистентності [1]. Не відзначено досить вираженої різниці в активності умкалору стосовно клінічних і референтних штамів мікроорганізмів, а також стосовно резистентних і нерезистентних штамів.

На думку дослідників, механізм антибактеріальної активності умкалору пов'язаний не тільки з безпосередньою бактеріостатичною дією препарату у відношенні клінічно значимих патогенних мікроорганізмів, але й з опосередкованим впливом на процеси взаємодії в системі «мікроорганізм-макроорганізм» у зоні первинного інфікування (адгезія, колонізація й прояв вірулентних властивостей) [1].

Таким чином, проведені дослідження переконливо свідчать, що умкалор має виражені імуномодулюючі властивості (рис. 7), стимулюючи синтез інтерферону, TNF, NO та інтерлейкінів (IL-1, IL-12 та ін.), має протівірусну та цитопротекторну дію, антифунгіцидну та антилейшманіозну активність, а також помірний антибактеріальний ефект [26а].

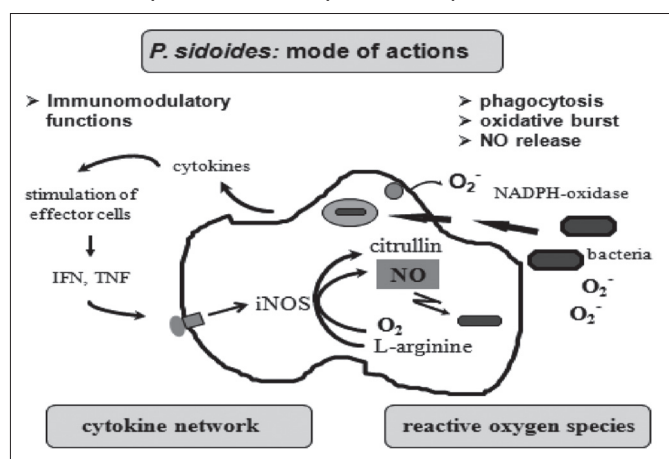


Рис. 7. Механізми впливу EPs 7630 на імунну систему при гострих респіраторних інфекціях

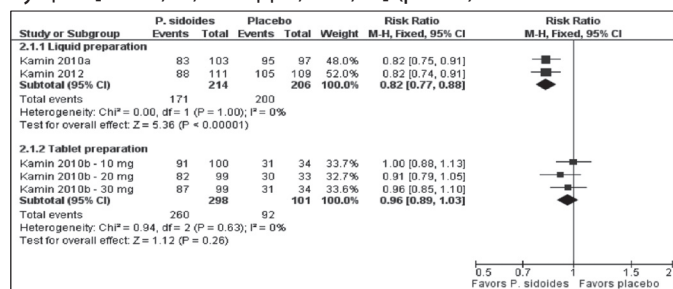
**Результати оцінки мета-аналізів клінічного застосування умкалору.** В літературі наявні публікації щодо результатів застосування умкалору (EPs 7630) у дітей, хворих на гострий бронхіт [12а; 12б]. Зокрема, під спостереженням авторів перебували 400 пацієнтів віком 6-18 років, які були рандомізовані для отримання 30 мг, 60 мг, 90 мг EPs 7630 або плацебо щодня. Первинним критерієм ефективності була зміна показника специфічних симптомів гострого бронхіту (Bronchitis-specific symptoms - BSS) протягом 7 днів лікування [12а]. За даними авторів, після 7 днів лікування, зміна загального бала BSS була значно кращою при використанні 60 мг та 90 мг EPs 7630 у порівнянні з групою з плацебо. При цьому значущих відмінностей між цими двома дозуваннями не було. Особливо покращувалися під впливом EPs 7630 такі симптоми як «кашель», «мокротиння» і «хрипи при аускультатії». Крім того, під впливом EPs 7630 швидше наступав терапевтичний ефект, зменшувалася тривалість лікування, їх результати та задоволеність лікуванням. Переносимість EPs 7630 була порівнянна з плацебо у всіх групах лікування [12а]. На підставі отриманих результатів, автори зробили висновок, що EPs 7630 ефективний при гострому бронхіті (при відсутності показів для застосування антибіотиків) у дітей віком 6-18 років. Застосування препарату у дозах 60 мг або 90 мг щоденного значно полегшує симптоми та призводить до більш сприятливого перебігу захворювання, а також до більш швидкого одужання при гострому бронхіті в порівнянні з плацебо [12а].

Аналогічні результати були отримані при спостереженні за 200 пацієнтами віком 1-18 років, хворих на гострий бронхіт [12б]. За даними авторів, показник BSS у дітей, які отримували EPs 7630, значно покращився від початкового рівня до 7-го дня лікування. Так, середнє значення BSS було значно кращим у дітей, які отримували EPs 7630 у порівнянні з плацебо ( $3,4 \pm 1,8$  проти  $1,2 \pm 1,8$  бала;  $P < 0,0001$ ). На 7-й день, результати лікування були значно кращими ( $P < 0,0001$ ), задоволеність лікуванням більш вираженою ( $77,6\%$  проти  $25,8\%$ ;  $P < 0,0001$ ). Крім того, клінічно позитивний ефект настав швидше, а час перебування на лікарняному був коротший у порівнянні з плацебо [12б].

В літературі наявні результати вивчення ефективності і толерантності EPs 7630 у 220 дітей віком 1-18 років, хворих на гострий бронхіт, які були представлені Kamin et al. у 2012 році. Хворі були рандомізовані за віком (1-6 років; >6-12 років; >12-18 років) та за дозуванням EPs 7630 ( $3 \times 10/3 \times 20/3 \times 30$  крапель/день). Діти або отримували вказаний препарат, або отримували плацебо протягом 7 днів. Результати дослідження переконливо свідчили, що зниження загального показника BSS було значно вищим в групі хворих, які отримували EPs 7630 у порівнянні з плацебо (день зміна 0-день 7:  $4,4 \pm 1,6$  проти  $2,9 \pm 1,4$  бала,  $P < 0,0001$ ). Покращення були більш вираженими для таких симптомів, як «кашель» і «хрипи при аускультатії». Переносимість була доброю в обох групах. За отри-

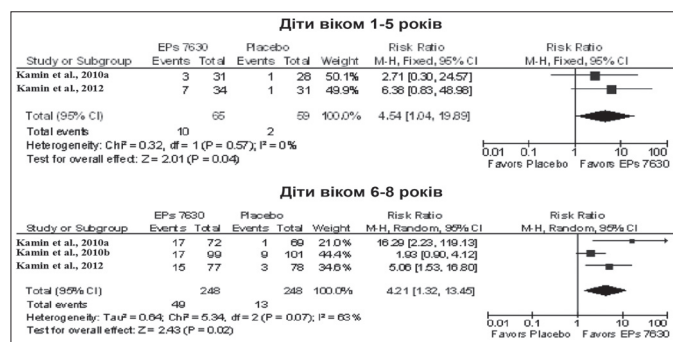
маними результатами EPs 7630 виявився досить ефективним засобом при лікуванні гострого бронхіту у дітей та підлітків [12c].

Вказані результати були представлені в 10 публікаціях, вісім з яких мали право бути включеними в мета-аналіз, а два були недостатньо якісними [40a]. Три дослідження (746 пацієнтів) про ефективність при гострому бронхіті у дорослих показали ефективність для більшості результатів при використанні крапель препарату, але не для таблеток. Три інших дослідження у 819 дітей показали аналогічні результати для гострого бронхіту [40a]. Аналіз результатів показав, що екстракт *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) в краплях має однозначно позитивний ефект у дітей, хворих на гострий бронхіт (рис. 8). При цьому відношення шансів (OR) становило 0,82 [95% ДІ 0,77-0,88]. У дітей, хворих на гострий бронхіт, які отримували *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) у вигляді таблеток ефективність була статистично менш значущою [OR=0,96; 95% ДІ 0,89-1,03] (рис. 8).



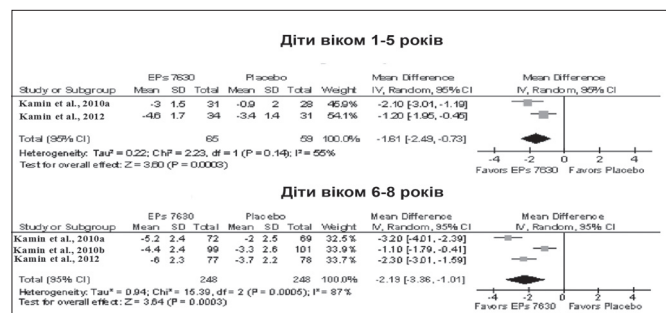
**Рис. 8. Результати ефективності *Pelargonium sidoides* у порівнянні з плацебо у дітей, хворих на гострий бронхіт на 7-й день захворювання**

Нещодавно опублікований мета-аналіз результатів вивчення ефективності умкалору (EPs 7630) при гострому бронхіті у дітей [32a]. Вказаний мета-аналіз був проведений у двох групах дітей: віком 1-5 років та 6-18 років. За даними цього мета-аналізу EPs 7630 перевершує плацебо у зниженні загального бала BSS між початковим значенням і в кінці лікування на 7-й день (рис. 9). Значні відмінності на користь EPs 7630 також спостерігали щодо повного одужання дітей на 7-й день у всіх підгрупах, визначених за віком (рис. 10). Швидкість відновлення при EPs 7630 перевищувала в групі плацебо більше ніж в 4 рази у дітей і підлітків [32a].



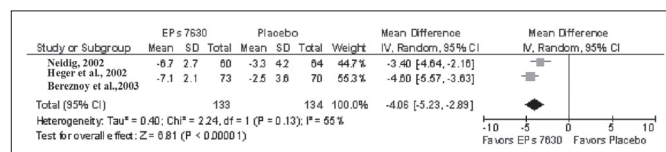
**Рис. 9. Мета-аналіз зміни показників BSS у хворих на гострий бронхіт, які отримували EPs 7630 і плацебо на 7 день спостереження**

Крім того, в групі дітей, які отримували EPs 7630 терапевтичний ефект значно перевершував плацебо у всіх досліджених вікових підгрупах, особливо щодо кашлю і харкотиння. Застосування EPs 7630 дозволило виявити більш короткий час до настання значущого ефекту лікування і було пов'язане з коротшою тривалістю хвороби [32a]. Необхідно зазначити, що при спостереженні за дітьми та підлітками довелося менше використовувати парацетамол при використанні EPs 7630, зі значущою різницею в порівнянні з плацебо, особливо в підгрупі дітей віком до 6 років [32a].

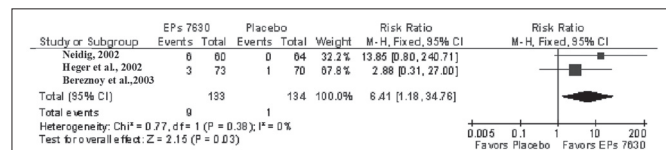


**Рис. 10. Мета-аналіз нормалізації симптоматики за показниками BSS у хворих на гострий бронхіт, які отримували EPs 7630 і плацебо на 7 день спостереження**

При гострому тонзилофарингіті, діти, які отримували EPs 7630 показали загальне зниження показника TSS (Tonsillitis Severity Score -TSS) [4c; 10a; 32b]. Це відбувається вже через 4 дні, що було значно більш вираженим, ніж у тих, хто отримував плацебо (рис. 11). Результати підтверджують значні переваги рослинного екстракту в мета-аналізі, оскільки спостерігається повне відновлення симптомів на 4-й день (рис. 12).



**Рис. 11. Мета-аналіз зміни сумарного балу TSS на 4-й день лікування хворих з гострим тонзилофарингітом**

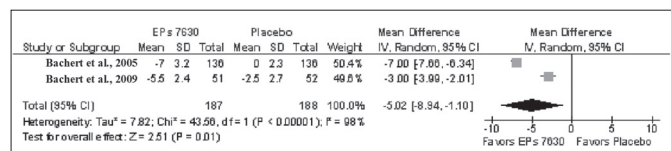


**Рис. 12. Мета-аналіз повного зникнення всіх симптомів на 4-й день лікування, які оцінювалися за TSS у хворих з гострим тонзилофарингітом**

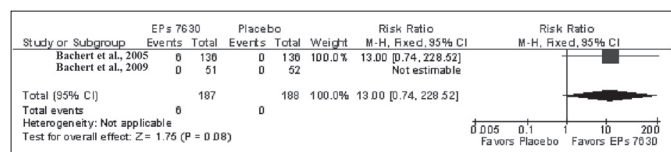
Результати проведеного мета-аналізу, які представлені на рис. 13 і 14, показують, що EPs 7630 перевершував плацебо в зниженні основних симптомів гострого риносинусита вже під час початкового 7-денного лікування з 21 запланованих днів лікування [32a]. Результати за сумою балів SSS (Sinusitis Severity Score - SSS) були повністю підтверджені результатами досліджень, зі значними перевагами для EPs 7630 щодо часу до початку



передбачуваної ефективності лікування. Для повного відновлення від основних симптомів головного болю і виділень з носа на 7-й день 95% довірчі інтервали для коефіцієнтів ризику в порівнянні з плацебо включали значення 1, хоча точкові оцінки вказані в 4,6 рази і в 19 разів вищі темпи відновлення для гострого риносинусита [32a]. Велика мінливість даних для цих симптомів було пов'язано з тим, що дослідження демонстрували значну перевагу EPs 7630 у порівнянні з плацебо вже на 7-й день, тоді як для деяких симптомів значні переваги в дослідженні були лише отримані згодом, відповіді на 21-й день [OR 6,3; 95% ДІ: 2,7-15,0]. Застосування парацетамолу було помірно нижчим при застосуванні EPs 7630, але різниця з плацебо було незначимо 5% [32a].



**Рис. 13. Мета-аналіз зміни сумарного балу SSS на 7-й день лікування хворих з гострим риносинуситом**



**Рис. 14. Мета-аналіз повного зникнення всіх симптомів на 7-й день лікування, які оцінювали за SSS у хворих з гострим риносинуситом**

Слід також відзначити, що в одному дослідженні у пацієнтів з синуситом (n = 103 дорослих) був показаний значний позитивний ефект лікування (повне припинення запального процесу на 21-й день; RR 0,43; 95%ДІ 0,30-0,62). Одне з досліджень було присвячене застуді («common cold»). Продемонстрована ефективність препарату через 10 днів, але не через 5 днів [40a].

Таким чином, проведені мета-аналізи дозволили Timmer et al. [40a] зробити висновок, що *Pelargonium sidoides*, яка є основою препарату умкалор, може бути ефективною у лівідації симптомів гострого риносинуситу та застуди («common cold»), а також може бути ефективним при полегшенні симптомів при гострому бронхіті і гострому тонзилофарингіті. Необхідно відзначити, що побічні ефекти були більш поширені у хворих, що отримували *Pelargonium sidoides*, але жоден з них не був серйозним [40a].

**Фармакокінетика.** Фармакокінетика препарату умкалор спеціально не вивчалася, але на сьогодні достатньо добре вивчені шляхи метаболізму кумарину в організмі. Основними шляхами метаболізму кумарину є реакції гідроксилування, 3,4-епоксидування, глюкуронування і розкриття піронового кільця. Метаболізм кумарину і його структурних аналогів залежить від функціонування монооксигеназної системи печінки та ліпофільності молекули і здійснюється при

особистій участі системи цитохром Р-450. У крові визначені основні метаболіти кумарину – 7-гідроксикумарин, 8-гідроксикумарин, о-гідроксифенілацетальдегід, о-гідроксифенілуксусна кислота.

Метаболізм кверцетину в гепатоцитах відбувається по шляху утворення 3-о-метилірованого продукту - ізорамнетину за допомогою метилтрансферази. Крім того, відомі й інші метаболіти кверцетину - кемпферол і тамариксетин. У плазмі як основні метаболіти виявлені глюкуроніди та сульфати кверцетину й ізорамнетину. Всі зазначені метаболіти мають фармакологічну активність. Вивчено фармакокінетику кверцетину при пероральному й внутрішньовенному застосуванні.

Основні метаболіти кверцетину і кемпферолу - їх глюкуроніди. Другий шлях метаболізму кемпферолу полягає в гідроксилуванні з наступним утворенням кверцетину. Таким чином, в організмі фармакологічна дія кемпферолу і кверцетину є аналогічними завдяки їхнім взаємоперетворенням. Шляхами метаболізму катехіну в організмі людини є глюкуронування, сульфорування і 3-о-метилування (аналогічно кверцетину).

**Показання до застосування.** Умкалор ефективний при гострих респіраторних вірусних інфекціях, а також при хронічних та рецидивуючих інфекціях дихальних шляхів.

Умкалор рекомендується застосовувати при бронхіті, риніті, фарингіті, трахеїті, отиті, хронічному тонзиліті, синуситі (гаймориті та ін.), які мають вірусну етіологію, а також при неважкому їхньому перебігу. Умкалор застосовується per os в наступних дозах: дітям до 6 років – по 10 крапель 3 рази на добу, 6-12 років – по 20 крапель 3 рази на добу, старше 12 років (і дорослим) - по 30 крапель 3 рази на добу до прийому їжі з невеликою кількістю рідини. Слід зазначити, що краплі приємні на смак.

Препарат не рекомендується призначати при лікуванні антикоагулянтами, тому що при одночасному застосуванні умкалору з похідними кумарину можливе посилення протизгортаючого ефекту останніх.

Таким чином, екстракт *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) має антивірусний і антибактеріальний ефект, захищає клітини від руйнування, активізує власні захисні сили організму проти збудника. Екстракт пеларгонії також має імуномодулюючу дію, що проявляється стимуляцією синтезу макрофагами інтерферону, TNF- $\alpha$ , підвищенням фагоцитарної активності макрофагів за рахунок індукції синтезу інтерлейкінів та NO. Найбільш високі імуномодулюючі властивості мають умкалін, 6,8-диокси-5,7-діметоксикумарин і галова кислота, які індукують синтез NO. Галова кислота інтенсивно індукує синтез інтерферону, у меншому ступені — TNF- $\alpha$ . Вона регулює взаємодію інших цитокінів, активує імунокомпетентні клітини. Результати проведених досліджень послужили науковим обґрунтуванням терапевтичного ефекту екстракту *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) при інфекціях дихальних шляхів, горла й носа.

## Література/ References

1. WHO. Health statistics and health information systems. Available online: <http://www.who.int/healthinfo/statistics> (accessed on 22 June 2011).
- 1a. Волянський Ю.Л., Шульга Н.М., Казмірчук В.В. Звіт про результати експериментального вивчення протимікробної дії умкалору (Umcalor) виробництва ІЗО-Арцнайміттель, Німеччина. – Харків, 2004. – 25 с.
- 1b. Майданник В.Г. Умкалор: Механізм дії та показання до застосування//Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2006.- N5.-P.38-48.
- 1c. Майданник В.Г. Ефективність та безпечність застосування умкалору (EPs 7630) при гострому бронхіті за даними мета-аналізу//Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2008.- N6.-P.5-12.
2. Раков А.Л., Панфилов Д.Н., Гельцер Б.И. Цилиарная активность мерцательного эпителия у больных с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией и острым бронхитом)// Пульмонология.-2000.-№1.-С.57-62.
3. Черных В.П., Георгианц В.А., Зупанец И.А. Клинико-фармацевтические аспекты применения фитопрепарат «Умкалор»//Журнал вушних, носових та горлових хвороб. – 2003. – №3. – С.74–83.
4. Aaby K., Hvattum E., Skrede G. Analysis of flavonoids and other phenolic compounds using high-performance liquid chromatography with coulometric array detection: relationship to antioxidant activity//J. Agric. Food Chem. -2004.- Vol. 52, N15.-P.4595-4603.
- 4a. Bachert C., Schapowal A. EPs® 7630 (Extrakt aus Pelargonium sidoides) ist wirksam in der Behandlung der akuten Sinusitis maxillaris - Ergebnisse zweier doppelblinder, placebokontrollierter Studien. Z Phytother. 2005; 26 (Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie): S4.
- 4b. Bachert C., Schapowal A., Funk P., Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial//Rhinology.- 2009.- Vol.47, N1.-P.51-58.
- 4c. Bereznoy V.V., Riley D.S., Wassmer G., Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial//Altern Ther Health Med.- 2003.- Vol.9, N5.-P.68-79.
5. Billiau A., Edy V.C., Heremans H. et al. Human interferon: mass production in a newly established cell line, MG 63//Antimicrobial. Agents Chemotherapy. -1977.-Vol.12.-P.11-15.
6. Biron C.A. Interferon and as immune regulator – a new look//Immunity.- 2001.-Vol.41.-P.661-664.
7. Bladt S. Zur Chemie der inhaltstoffe der Pelargonium reniforme Curt.– Wurzel (Umckaoabo). Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universitat, Munchen, 1974.
8. Bors W., Michel C. Chemistry of the antioxidant effect of polyphenols//Ann. N. Y. Acad. Sci.- 2002.- Vol.957.-P.57-69.
9. Burda S., Oleszek W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids//J. Agric. Food Chem. – 2001. – Vol.49, № 6. – P. 2774–2779.
10. Cho E.J., Yokozawa T., Rhyu D.Y., Kim S.C., Shibahara N., Park J.C. Study on the inhibitory effects of Korean medicinal plants and their main compounds on the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical// Phytomedicine.- 2003.-Vol.10, N6-7.-P.544-551.
- 10a. Heger M., Bereznoy V.V. Tonsillopharyngitis in children not caused by streptococci: Efficacy of an extract from Pelargonium sidoides (EPs 7630) in comparison with placebo [in German]. In: Schulz V et al. (Eds) Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Steinkopff, Darmstadt, Germany, 2002; 7:13-25.
11. Hibbs J.B., Taintor R.R., and Vavrin Z., and Rachlin E.M. Nitric Oxide: A cytotoxic activated macrophage effector molecule//Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1988.- Vol.157.- P. 87-94.
12. Hibbs J.B., Vavrin Z., Taintor R.R. L-arginin is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells//J. Immunology.- 1987.-Vol.138.- P.550-565.
- 12a. Kamin W., Maydannik V.G., Malek F.A., Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6-18 years old) with acute bronchitis//Acta Paediatr.- 2010.- Vol. 99, N1.-P.537-543.
- 12b. Kamin W., Maydannik V.G., Malek F.A., Kieser M. Efficacy and tolerability of Eps 7630 in children and adolescents with acute bronchitis - A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides roots// Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.- 2010.-Vol.48, N3.-P.184-191.
- 12c. Kamin W., Ilyenko L.I., Malek F.A., Kieser M. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: randomized, controlled trial in children and adolescents. Pediatrics International.- 2012.-Vol.54, N2.-P.219–226.
13. Kayser O., Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts, constituents of Pelargonium sidoides and Pelargonium reniforme//Planta Med.-1997.-Vol.63, N6.-P.508–510.
14. Kayser O., Kolodziej H. Antibacterial activity of simple coumarins: structural requirements for biological activity//Z. Naturforsch.- 1999.- Vol.54, N3-4.- P.169-174.
15. Kayser O., Kiderlen A.F., Folkens U., Kolodziej H.. In vitro leishmanicidal activity of auronones//Planta Med.-

- 1999.-Vol.65, N4.-P.316-319.
16. Kayser O., Croft S.L., Kolodziej H. Chemotherapy of leishmaniasis and human trypanosomiasis: status and new developments// Pharm Unserer Zeit.-1999.-Vol.8, N4.-P.177-185.
  17. Kayser O., Kiderlen A.F., Kolodziej H. Inhibition of luminol-dependent chemiluminescence and NO release by a series of oxygenated coumarins in murine macrophages infected with *Leishmania donovani*// Pharm. Pharmacol. Lett.-1997.-Vol.7.-P.71-77.
  18. Kayser O., Kolodziej H. Antibacterial activity of simple coumarins: structural requirements for biological activity// Z Naturforsch [C].-1999.-Vol.54, N3-4.-P.169-174.
  19. Kayser O., Kolodziej H., Kiderlen A.F. Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*// Phytother Res.- 2001.-Vol.15, N2.-P.122-126.
  20. Kiderlen A.F., Kaye P.M. A modified colorimetric assay of macrophage activation for intracellular cytotoxicity against *Leishmania* parasites// J. Immunol. Methods.-1990.-Vol.127.-P.11-15.
  21. Koch E., Lanzendorfer-Goossens H., Wohn C. Stimulation of interferon (INF)-synthesis and natural killer (NK) cell activity by an aqueous-ethanolic extract from roots of *Pelargonium sidoides* (Umckaloabo)// Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.-2002.-Vol.365 (Suppl 1).- Abstr 288.
  22. Kolodziej H., Kayser O., Latte K.P., Kiderlen A.F. Enhancement of antimicrobial activity of tannins and related compounds by immune modulatory effects// Basic Life Sci.- 1999.-Vol.66.-P.575-594.
  23. Kolodziej H., Kayser O., Kiderlen A.F. et al. Proanthocyanidins and related compounds: antileishmanial activity and modulatory effects on nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha-release in the murine macrophage-like cell line RAW 264.7// Biol. Pharm. Bull.- 2001.-Vol.24, N9.-P.1016-1021.
  24. Kolodziej H., Kayser O., Kiderlen A.F., Ito H., Hatano T., Yoshida T., Foo L.Y. Antileishmanial activity of hydrolyzable tannins and their modulatory effects on nitric oxide and tumour necrosis factor-alpha release in macrophages in vitro// Planta Med.- 2001.-Vol.67, N9.-P.825-832.
  25. Kolodziej H., Kayser O., Radtke O.A., Kiderlen A.F., Koch E. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents// Phytomedicine.-2003.-Vol.10, Suppl 4.-P.18-24.
  26. Kolodziej H., Schulz V. Umckaloabo. Von der traditionellen Anwendung zum modernen Phytotherapeutikum// Deutsche Apotheker Zeitung.- 2003.-Vol.143, N12.-P.56-64.
  - 26a Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory Activity Studies of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in the Context of Health Promotion// Pharmaceuticals.- 2011.- Vol.4, N10.-P.1295-1314.
  27. Knowles M.R., Boucher R.C. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways// J. Clin. Invest.-2002.-Vol.109, N5.-P.571-577.
  28. Latte K.P., Kolodziej H. Pelargonins, new ellagitannins from *Pelargonium reniforme*// Phytochemistry.- 2000.-Vol.54, N7.-P.701-708.
  29. Latte K.P., Kolodziej H. Antifungal effects of hydrolysable tannins and related compounds on dermatophytes, mould fungi and yeasts// Z Naturforsch [C].-2000.-Vol.55, N5-6.-P.467-472.
  30. Latte K.P., Ferreira D., Venkatraman M.S., Kolodziej H. O-Galloyl-C-glycosylflavones from *Pelargonium reniforme*// Phytochemistry.- 2002.-Vol.59, N4.-P.419-424.
  31. Latte K.P., Kolodziej H. Antioxidant properties of phenolic compounds from *Pelargonium reniforme*// J. Agric. Food Chem.- 2004.-Vol.52, N15.-P.4899-4902.
  32. Lis-Balchin M., Buchbauer G., Ribisch K., Wenger M.T. Comparative antibacterial effects of novel *Pelargonium* essential oils and solvent extracts// Lett. Appl. Microbiol.- 1998.-Vol.27, N3.-P.135-141.
  - 32a. Matthys H., Lehmacher W., Zimmermann A. et al. EPs 7630 in Acute Respiratory Tract Infections –A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials// J Lung Pulm Respir Res.- 2016.-Vol.3, N1:00068. DOI: 10.15406/jlpr.2016.03.00068.
  - 32b. Neidig C. Wirksamkeit von EPs 7630 bei akuter Angina catarrhalis. Internal report (unpublished). Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany, 2002.
  33. Neugebauer P., Mickenhagen A., Siefer O., Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures-exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630)// Phytomedicine.- 2005.- Vol.12, N1-2.-P.46-51.
  34. Palombo E.A., Semple S.J. Antibacterial activity of traditional Australian medicinal plants// Ethnopharmacol.- 2001.-Vol.77, N2-3.-P.151-157.
  35. Pedrielli P., Pedulli G.F., Skibsted L.H. Antioxidant mechanism of flavonoids. Solvent effect on rate constant for chain-breaking reaction of quercetin and epicatechin in autoxidation of methyl linoleate// J. Agric. Food Chem. – 2001. – Vol.49, № 6. – P.3034-3040.
  36. Radtke O.A., Kiderlen A.F., Kayser O., Kolodziej H. Gene expression profiles of inducible nitric oxide synthase and cytokines in *Leishmania major*-infected macrophage-like RAW 264.7 cells treated with gallic acid// Planta Med.- 2004.-Vol.70, N10.-P.924-928.
  37. Rege A.A., Huang K., Aggarwal B.B. Tumour necrosis



- factor. In Cytokine Therapy, Galvani DW, Cawley JC (eds) Cambridge University Press: Cambridge, 1992: 152-168.
38. Sroka Z., Cisowski W. Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids//Food Chem Toxicol.- 2003.-Vol.41, №6.- P.753-758.
39. Stuehr D.J., Nathan C.F. Nitric oxide. A macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumour target cells//J. Exp. Med.- 1989.- Vol.169.-P.1543-1555.
40. Tadera K., Minami Y., Fukushima N., Chohchi M.. Synthesis and antioxidative activity of 6-hydroxypyridoxine//J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo).- 2003.-Vol.49, №6.-P.434-436.
- 40a. Timmer A., G nther J., Motschall E. et al. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections//Cochrane Database of Systematic Rev.- 2013.- Vol.10: CD006323.
41. Wang H.K. The therapeutic potential of flavonoids// Expert. Opin. Investig. Drugs. -2001.-Vol.9, №9.-P. 2103-2119.
- 41a. Witte K., Koch E., Volk H.-D. et al. The Pelargonium sidoides Extract EPs 7630 Drives the Innate Immune Defense by Activating Selected MAP Kinase Pathways in Human Monocytes. PLoS ONE.- 2015.-10(9).- e0138075.
42. Xu H.X., Lee S.F. Activity of plant flavonoids against antibiotic-resistant bacteria// Phytomer. Res. – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 39-43.
43. Yokozawa T., Chen C.P., Dong E., Tanaka T., Nonaka G.I., Nishioka I. Study on the inhibitory effect of tannins and flavonoids against the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical// Biochem. Pharmacol.-1998.- Vol.56, №2.-P.213-222.

**Відомості про автора:**

**Майданник Віталій Григорович** – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданник, 2016