

Противовирусные и иммуномодулирующие эффекты Энгистола

Р.А. ХАНФЕРЬЯН^{1,2}, Н.А. ДАЙХЕС¹, О.В. КАРНЕЕВА¹, Т.И. ГАРАЩЕНКО¹, И.А. КИМ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России: 123182, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Информация об авторах:

Ханферьян Роман Авакович – д.м.н., профессор, профессор кафедры иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: +7 (916) 927-02-36; e-mail: khanfer1949@gmail.com

Дайхес Николай Аркадьевич – д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России
Карнеева Ольга Витальевна – д.м.н., профессор, зам. директора по науке и образованию Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России

Гарашченко Татьяна Ильинична – д.м.н., профессор, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России
Ким Ирина Витальевна – д.м.н., профессор, начальник научно-исследовательского управления Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России

РЕЗЮМЕ

Инфекции дыхательных путей являются одними из наиболее распространенных заболеваний. Большинство инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) имеют вирусную природу. Причиной ИВДП могут быть более 200 типов вирусов, среди них вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), риновирус (HRV) и аденовирус (AV); в некоторых случаях причиной становятся другие инфекционные агенты. Наиболее распространенными возбудителями являются риновирусы, на долю которых приходится более 50% ИВДП.

В статье приводятся данные об эффективности комплексного препарата Энгистол (Engystol®), содержащего низкие дозы активных компонентов и применяемого для профилактики, а также симптоматического лечения ряда вирусных заболеваний.

Ключевые слова: вирусные инфекции дыхательных путей, противовирусные иммуномодулирующие эффекты, комплексный препарат Энгистол

Для цитирования: Ханферьян Р.А., Дайхес Н.А., Карнеева О.В., Гарашченко Т.И., Ким И.А. Противовирусные и иммуномодулирующие эффекты Энгистола. *Медицинский совет.* 2019; 8: 116-120. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-116-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiviral and immunomodulatory effects of Engystol

Roman A. HANFERIAN^{1,2}, Nikolay A. DAIHES¹, Olga V. KARNEEVA¹, Tatiana I. GARASHCHENKO¹, Irina A. KIM¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia: 123182, Russia, Moscow, Volokolamskoe shosse, 30, Bldg. 2

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»: 117198, Moscow, Miklukho-Maklai St., 6

Author credentials:

Hanferian Roman Avakovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Immunology and Allergology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; Researcher of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; tel: +7 (916) 927-02-36; e-mail: khanfer1949@gmail.com

Daihes Nikolay Arkadievich - Dr. of Sci. (Med), Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia
Karneeva Olga Vitalievna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Science and Education of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia

Garashchenko Tatiana Ilyinichna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Scientific Secretary of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia
Kim Irina Vitalievna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Research Department of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia

Respiratory tract infections are among the most common diseases. Most upper respiratory tract infections (URTI) are viral in nature. More than 200 types of viruses, including influenza, parainfluenza, respiratory syncytial virus (RSV), rhinovirus (HRV) and adenovirus (AV), may be the cause of URTI; in some cases, other infectious agents are the cause. The most common pathogens are rhinoviruses, which account for more than 50 per cent of the URTI.

The article presents data on the efficacy of Engystol®, a complex drug containing low doses of active ingredients and used for prevention and symptomatic treatment of a number of viral diseases.

Keywords: viral respiratory infections, antiviral immunomodulatory effects, complex preparation Engystol

For citing: Hanferian R.A., Daihes N.A., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Kim I.A. Antiviral and immunomodulatory effects of Engystol. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 8: 116-120. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-116-120>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

СОСТАВ И СВОЙСТВА ЭНГИСТОЛА

Энгистол – комплексный препарат немецкой компании Heel®. Он содержит два компонента в разных разведениях: растительный компонент *Vincetoxicum hirundinaria* (*Ластовень лекарственный*) и Sulfur (Сера). Препарат изготовлен в Германии в соответствии со стандартами GMP. Многогранные клинические эффекты Энгистола определяются его составными компонентами. Так, известно, что активные компоненты, содержащиеся в листьях *Vincetoxicum hirundinaria* (*Ластовень лекарственный*), способны модулировать каскад арахидоновой кислоты и обладают широким спектром фармакодинамических эффектов. Отмечены противовоспалительные, муколитические, иммуностимулирующие эффекты основных компонентов указанного растения. Ластовень лекарственный оказывает влияние на функцию симпатической нервной системы, сосудистые реакции организма и др. Сера – широко распространенный макроминерал, который является составной частью ряда аминокислот, таких как метионин, цистеин, цистин, гомоцистеин и таурин. Среди фармакологических эффектов серы следует отметить муколитические, репаративные эффекты, влияние на эпителиальные клетки, формирование дисульфидных связей, модуляцию активности метаболитов арахидоновой кислоты, ингибирование продукции провоспалительных цитокинов и др.

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

Лишь в ограниченном числе исследований содержатся экспериментальные доказательства терапевтической эффективности Энгистола. В частности, в ранее выполненных исследованиях *in vitro* установлена высокая противовирусная активность препарата в отношении широкого спектра вирусов, таких как вирус простого герпеса, аденовирус, вирус гриппа А, РСВ, вирус парагриппа, риновирус и вирус Коксаки [1, 2].

Известно, что среди всех функциональных систем организма иммунная система является наиболее значимой для распознавания вирусных инфекций, а также

запуска защитных механизмов для ограничения распространения вирусной инфекции.

Врожденный иммунный ответ – первая линия защиты организма от патогенов. При попадании патогенных микроорганизмов в верхние и нижние дыхательные пути эпителиальные клетки и альвеолярные макрофаги обеспечивают первичный иммунный ответ. Альвеолярные макрофаги являются преобладающими иммунными клетками в дыхательных путях и играют важную роль в регуляции гомеостаза дыхательных путей [3]. Наличие у макрофагов и эпителиальных клеток распознающих рецепторов (рецепторы распознавания образов – pattern recognition receptors (PRR)) позволяет своевременно обнаружить вирусы [4, 5]. Распознавание патогенов приводит к секреции множества хемокинов и цитокинов, обеспечивающих эффективный иммунный ответ.

Центральное место в этом противовирусном иммунном ответе занимает продукция интерферонов (ИНФ). Существует два типа ИНФ: тип I, обладающий выраженной противовирусной активностью (к нему относятся ИНФ- α и ИНФ- β), а также тип II (ИНФ- γ). Синтез ИНФ типа I запускается вирусной инфекцией, действующей на ИНФ-регуляторные факторы, тогда как ИНФ типа II индуцируется, главным образом, митогенными или антигенными стимулами [6]. Регуляция продукции ИНФ зависит от штамма вируса, вида инфицированной клетки-хозяина. В специфической регуляции клеток, вырабатывающих ИНФ типа I, принимают участие множественные антиген-распознающие молекулы типа Toll-подобных рецепторов (TLR), в частности TLR-3, TLR-4, TLR-7 и TLR-9. Наряду с ними RIG-I-подобные рецепторы играют основную роль в патогенетическом распознавании РНК-вирусов [7]. Три важнейших компонента семейства RLR (RIG-I, MDA5 (фактор дифференциации меланомы 5) и LGP2) экспрессируются в большинстве типов клеток и тканей. Они функционируют как цитоплазматические сенсоры для распознавания различных РНК-вирусов и последующей активации передачи сигналов, управляя продукцией IFN типа I и экспрессией противовирусных генов [8]. Крайне существенно, что в передаче сигналов RLR взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами и другими факторами. Взаимодействие между этими сигнальными путями необ-

● **Таблица 1.** Экспериментальное исследование противовирусной активности Энгистола на лабораторных мышках линии BAIB/c

● **Table 1.** Experimental study of the antiviral activity of Engystol on BAIB/c line of laboratory mice

Группа животных	Количество	Лечение	Инфекции
А (отриц. контроль)	N = 6	Плацебо, 5,1 таб/кг в/ж	Физ. раствор, 50 мкл в/н
В (полож. контроль)	N = 20	Плацебо, 5,1 таб/кг в/ж	РСВ 1 x 10 ⁶ в/н
С (Энгистол)	N = 20	Энгистол – 2, 0,4 таб/кг в/ж	РСВ 1 x 10 ⁶ в/н
Д (Энгистол)	N = 20	Энгистол – 2, 2,57 таб/кг в/ж	РСВ 1 x 10 ⁶ в/н
Е (Энгистол)	N = 20	Энгистол – 2, 5,1 таб/кг в/ж	РСВ 1 x 10 ⁶ в/н

Примечания: в/ж – внутривенно, в/н – внутриназально, РСВ – респираторно-синтициальный вирус.

ходимо для обеспечения надежной и контролируемой активации противовирусного ответа. Продукция ИНФ типа I индуцирует различные гены, которые кодируют белки, участвующие в регуляции не только врожденного, но и адаптивного иммунного ответа [9].

В экспериментальном исследовании на чувствительных клеточных линиях с применением двух РНК-вирусов (FluA и HRV), а также ДНК-вируса HSV было показано, что Энгистол способен индуцировать выработку ИФН типа I [10].

Методом иммуноферментного анализа с применением специфических антител было показано, что Энгистол увеличивает выработку ИФН и моноклеарными клетками периферической крови, в которых выработка ИФН типа I индуцируется с использованием инактивированной УФ-HSV.

Наиболее полные экспериментальные исследования были осуществлены недавно Wronski et al. [11]. Исследования были проведены на мышках линии BALB/c, инфицированных интраназально РСВ с целью индукции

респираторной инфекции (табл. 1). Установлено снижение концентрации вирусов (вирусной нагрузки) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости мышей после терапии различными дозами Энгистола. Препарат значительно снижал индуцированную введением РСВ активность нейтрофилов и лимфоидную инфильтрацию тканей легких. Было отмечено увеличение количества и активности альвеолярных макрофагов в 1-й и 3-й дни после введения Энгистола. Известно, что воспалительный процесс во многом определяется продукцией провоспалительных цитокинов. Исследование показало, что терапия Энгистолом значительно снижает РСВ-индуцированную секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IFN-γ, IL-1β, IL-6, KC и TNF-α, уже в 1-й день применения препарата.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНГИСТОЛА

В ранее проведенных наблюдательных исследованиях Энгистол продемонстрировал достаточно высокую терапевтическую активность [12], подавляя клинические симптомы инфекционного заболевания и способствуя более быстрой нормализации состояния у больных с вирусными инфекциями. В одном из наблюдательных исследований показано, что Энгистол по эффективности не уступает стандартной терапии вирусных ИВДП [13]. В то же время у больных, применявших Энгистол, наблюдалась тенденция к более быстрому уменьшению симптомов заболевания. Препарат с низким содержанием активных компонентов часто используется для профилактики и острого симптоматического лечения инфекционных заболеваний.

В ряде других клинических исследований *in vitro* показано, что Энгистол оказывает модулирующее влияние на иммунную систему, главным образом на фагоцитарную активность иммунных клеток, функции гранулоцитов, а также стимулирует гуморальный ответ [14–19].

За последние годы были проведены рандомизированные плацебо-контролируемые исследования и была показана высокая клиническая эффективность Энгистола в профилактике гриппа и простудных заболеваний, терапии стероид-зависимой бронхиальной астмы, РСВ-ассоциированной инфекции у детей (табл. 2).

● **Таблица 2.** Клиническая эффективность Энгистола (по данным рандомизированных исследований)

● **Table 2.** Clinical efficacy of Engystol (based on randomized trials data)

Описание исследования	Публикации	Уровень доказательности
Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование препарата Энгистол для профилактики гриппа и простуды	Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu and common colds. <i>Biological Therapy</i> . 1994;VII(4):249–253	II
Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование эффективности препарата Энгистол для терапии кортикостероид-зависимой бронхиальной астмы	Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid-dependent bronchial asthma. <i>Biomed Ther</i> . 1997;XV(3):70–74	II
Плацебо-контролируемое двойное слепое исследование эффективности препарата Энгистол для терапии РСВ-ассоциированной инфекции у детей	Torbicka E. et al. RSV infections in infants: therapy with a homeopathic preparation. <i>Biomed Ther</i> . 1998;XVI(4):256–260	II

Энгистол®

Комплексный биорегуляционный препарат для лечения гриппоподобных состояний и ОРВИ



- Природные компоненты препарата Энгистол® способствуют борьбе с вирусами¹, вызывающими простудные заболевания и грипп, поддержанию и укреплению иммунитета в сезон простуды
- Энгистол® способствует облегчению симптомов простуды-лихорадки, общей слабости, головной боли, насморка
- Применяется с 3 лет²

Энгистол® таблетки подъязычные гомеопатические. Показания к применению: Применяется в комплексной терапии простудных заболеваний и гриппозных состояний (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) в качестве средства, активирующего неспецифические защитные механизмы организма. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст (до 3-х лет). В состав препарата входит лактоза, в связи с чем его не рекомендуется принимать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы, либо при врожденной лактозной недостаточности. Применение при беременности и лактации: В период беременности и кормления грудью препарат может применяться только после предварительной консультации с врачом. Способ применения и дозы: По 1 таблетке 3 раза в день рассасывать под языком за полчаса до еды или спустя 1 час после приема пищи. Курс лечения - 2-3 недели. При необходимости курс лечения можно повторить после консультации с врачом. При обострениях принимают по 1 таблетке каждые 15 минут на протяжении не более двух часов. Применение препарата у детей от 3 лет возможно по назначению и под контролем врача. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: без рецепта.

1. Oberbaum M et al. Antiviral activity of Engystol: an in vitro analysis. J Alt Compl Med 2005; 11 (5): 855-862.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энгистол®, Пер №/дата П N013495/01 от 14.03.2008.

ООО «Хеель РУС»
115035, Москва, Космодамианская наб. 52, стр. 3
www.heel-russia.ru

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

-Heel
Healthcare designed by nature

РЕКОМЕНДАЦИИ К ПРИМЕНЕНИЮ ЭНГИСТОЛА

Энгистол используется в комплексной терапии простудных заболеваний и гриппозных состояний (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) в качестве средства, активирующего неспецифические защитные механизмы организма, а также для профилактики гриппа. Основными противопоказаниями являются врожденная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы или галактозы, врожденная лактазная недостаточность (в

связи с наличием в его составе лактозы), а также повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Препарат выпускается в таблетках. Принимают его по 1 таблетке 3 р/сут. Таблетку следует рассасывать под языком за 30 мин до еды или спустя 1 ч после приема пищи. При обострениях принимают по 1 таблетке каждые 15 мин на протяжении не более 2 ч. Курс лечения – 2–3 нед. При необходимости курс лечения можно повторить. Препарат практически не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится.



Поступила/Received 01.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Herzberger G., Weiser M. Homeopathic Treatment of Infections of Various Origins: A Prospective Study. *Biomedical Therapy*. 1997;14:123–127.
- Heilmann A. Ein injizierbares Kombinationspräparat (Engystol N) als Prophylaktikum des grippalen Infekts. *Biol Med*. 1992;21:225–229.
- Schmiedel V., Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: An observational study. *Explore (NY)*. 2006;2:109–114.
- Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11:373–84. doi:10.1038/ni.1863.
- Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., Shinobu N., Imaizumi T., Miyagishi M., et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol*. 2004;5:730–7. doi:10.1038/ni1087.
- Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin Immunol*. 2004;16:3–9. doi:10.1016/j.smim.2003.10.003.
- Loo Y.-M. and Gale M., Jr. Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity*. 2011 May 27;34(5):680–692. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.003
- Liu Y., Olagnier D. and Lin R. Host and Viral Modulation of RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. *Front. Immunol*. 2017 January 03. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00662>.
- Unterholzner L., Keating S.E., Baran M., Horan K.A., Jensen S.B., Sharma S., et al. IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. *Nat Immunol*. 2010;11:997–1004. doi:10.1038/ni.1932.
- Platanias L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:375–86. doi:10.1038/nri1604.
- Wronski S., Dannenmaier J., Schild S., Macke O., Müller L., Burmeister Y., et al. Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195822>.
- Herzberger G., Weiser M. Homeopathic Treatment of Infections of Various Origins: A Prospective Study. *Biomedical Therapy*. 1997;14:123–127.
- Schmiedel V., Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: An observational study. *Explore (NY)*. 2006;2:109–114.
- Wagner H., Jurcic K. Immunological studies of plant-extract combinations - invitro and invivo studies on the stimulation of phagocytosis. *Arzneimittel-Forschung/Drug research*. 1991;41(2):1072–1076.
- Enbergs H. Effects of the homeopathic preparation Engystol on interferon-gamma production by human T-lymphocytes. *Immunol Invest*. 2006;35:19–27. doi: 10.1080/08820130500496753.
- Fimiani V., Cavallaro A., Ainis O., Bottari C. Immunomodulatory effect of the homeopathic drug Engystol-N on some activities of isolated human leukocytes and in whole blood. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 2000;22:103–115. doi: 10.3109/08923970009016409.
- Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid-dependent bronchial asthma. *Biomed Ther*. 1997;15:70–74.
- Siewierska K., Denys A. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases. I. Phagocyte activity and bactericidal properties of peripheral blood granulocytes. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5:39–45.
- Siewierska K., Denys A. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases. II. Estimation of antihemagglutinin and antineuraminidase antibody titre or influenza viruses A and B. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5:46–50.