

# Сучасні препарати та технології

STATE-OF-ART  
TECHNOLOGY  
AND MEDICATION

УДК 579.61. 615.036

## Клинико-фармакологический портрет инновационного комбинированного средства «Пробиз® Иммуно»

Н. А. Цубанова, Э. С. Чернявски

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

### Резюме

В статье приведены клинико-фармакологические характеристики поликомпонентного состава инновационного средства «Пробиз® Иммуно», предназначенного для поддержания нормального метаболизма и микрофлоры кишечника, что позитивно коррелирует с оптимизацией работы иммунной системы. Входящие в состав «Пробиз® Иммуно» споры *Bacillus coagulans* ( $2,00 \times 10^9$  КОЕ) являются на сегодняшний день одним из лучших пробиотических компонентов, с масштабной доказательной базой и спектром фармакологических характеристик, которые обеспечивают основной эффект средства. Растительные компоненты «Пробиз® Иммуно»: шпинат (126 мг), алое вера (43 мг), базилик (29 мг), ростки пшеницы (29 мг), хлорелла (19 мг), лимонграсс (19 мг), мята (15 мг); моринга (15 мг), спирулина (9 мг), а также поливитаминный комплекс витамин С (40 мг), цинк (10 мг), витамин Е (7,5 мг), витамин В<sub>5</sub> (5 мг), витамин В<sub>6</sub> (2 мг), витамин А (600 мг), витамин D<sub>3</sub> (10 мг), витамин В<sub>12</sub> (1,0 мг) благодаря сбалансированному составу оказывают мягкое адаптогенное, антиоксидантное, антигипоксическое, иммуностимулирующее действие.

**Ключевые слова:** *Bacillus coagulans*, шпинат, алое вера, базилик, ростки пшеницы, хлорелла, лимонграсс, мята, моринга, спирулина, поливитаминный комплекс, иммунная система

Научные публикации последних десятилетий по вопросам микробиологии, иммунологии, прикладной медицины, позволили сделать однозначный вывод, что нормализация кишечной микробиоты является ключевым моментом для восстановления / оптимизации работы иммунной системы.

Микробиота играет фундаментальную роль в индукции, образовании и функционировании иммунной системы хозяина. В свою очередь, иммунная система хозяина выработала множество средств, позволяющих поддерживать свои симбиотические отношения с микробиотой. Способность микробиты устанавливать иммунологический тонус тканей, как локально, так и системно, требует тонического восприятия микробов и сложных петель обратной связи между врожденными и адаптивными компонентами иммунной системы. Комменсальная колонизация происходит как состояние мутуализма, нарушение которого может привести к хроническим воспалительным расстройствам, включая аутоиммунные заболевания, аллергию и метаболические син-

дромы. И наоборот, избирательная модуляция микробиоты представляет собой огромный терапевтический потенциал для усиления иммунотерапии опухолей, вакцинации и преодоления антибиотикорезистентности [1].

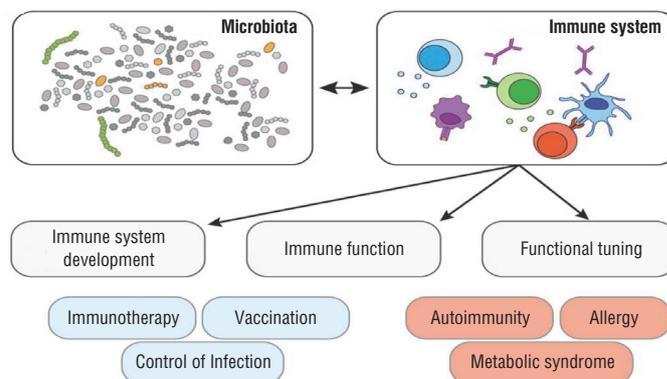


Рис. 1. Динамическая связь кишечной микробиоты и работы иммунной системы (по Belkaid Y., Harrison O. J., 2017)

Иммунная модуляция метаболитами микробиоты зависит от широкого или узкого комменсального состава, и, соответственно, набора пищеварительных и метаболических ферментов. Микробиота кишечника производит чрезвычайно разнообразный состав метаболитов в результате анаэробной ферментации экзогенных не переваренных пищевых компонентов, которые достигают толстой кишки, а также эндогенных соединений, которые генерируются микроорганизмами и хозяином. Единственный слой эпителиальных клеток, который составляет поверхность слизистой оболочки между хозяином и микроорганизмами, позволяет микробным продуктам метаболизма получать доступ к клеткам-хозяевам и взаимодействовать с ними, тем самым влияя на иммунные ответы и риски заболевания. Особенно значимое место занимает метаболизм кишечной микробиотой короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), включая уксусную, масляную и пропионовую кислоты. Концентрации КЦЖК в кишечнике могут составлять 20–140 мМ и зависят от состава микробиоты, времени прохождения через кишечник, метаболического потока и содержания клетчатки в рационе хозяина. Эти производимые микробиотой метаболиты являются важными источниками энергии не только для самой кишечной микробиоты, но и для кишечных эпителиальных клеток. Помимо действия в качестве местных субстратов для производства энергии, КЦЖК обладают регуляторными функциями на физиологию и иммунитет хозяина [2].

Патогенные изменения в комменсальных микроорганизмах, а сегодня это не только появление патогенных и / или условно-патогенных штаммов, но и снижение разнообразия комменсалов микробиоты, рассматривают как проявления дисбиоза [3]. Нарушения состава микробиоты способствуют проявлениям различных метаболических заболеваний, например, воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета и заболеваний печени, которые возникают посредством различных механизмов, включая воздействие на иммунитет хозяина. Более поздние исследования Кнауп F, Brewer J. R. (2019) [4] пролили новый свет на то, как иммунная система и микробиота могут влиять на патогенез почечных заболеваний, в первую очередь почечнокаменной болезни.

Такие исследования демонстрируют ограничения современных подходов к изучению микробиоты, подчеркивая необходимость выхода за привычные рамки дизайна исследований, а также установление корреляционных причинно-следственных связей. И, скорее всего, в ближайшем будущем мы увидим ряд исследований о связи микробиоты с работой иммунной системы и взаимосвязях этих двух аспектов с самыми разнообразными заболеваниями человека. Особенную актуальность связь «микробиота – иммунная система – заболевания человека» приобретает сегодня, когда население всего мира в связи с пандемией COVID-19 оказалось в зоне значительно возросшей антибактериальной нагрузки (амбулаторные и клинические схемы терапии COVID-19 включают от двух антибиотиков широкого спектра действия), что, безусловно, спровоцирует значительный рост дисбиозов разной степени выраженности.

Необходимым условием возвращения к физиологическому состоянию работы организма является обязательное применение пробиотиков, обогащение диеты растительными компонентами и витаминами. Клиницисты и пациенты сталкиваются с непростой задачей при выборе наиболее подходящего пробиотика и диеты для их конкретных потребностей, поскольку физиология иммунной системы на 80 % связана с наличием правильной микрофлоры в кишечнике.

Доступные препараты включают разнообразную и постоянно расширяющуюся базу продуктов. Даже при наличии доказательной базы не все пробиотические продукты оказываются одинаково эффективными в той или иной ситуации. Это зачастую связано с неспособностью диеты поддерживать развитие микробиоты и организма поступлением необходимого количества нутриентов.

Высокий уровень доказательств эффективности пробиотиков показан при их использовании с целью профилактики или при терапии следующих заболеваний:

- антибиотикоассоциированная диарея;
- диарея, связанная с энтеральным питанием;
- диарея путешественников;
- некротизирующие энтероколиты новорожденных;
- купирование побочных эффектов, связанных с лечением *H. Pylori*;
- воспалительные заболевания кишечника, включая синдром раздраженного кишечника.

Выбор подходящего пробиотика является многофакторным, зависит от его целевой клинической направленности, специфической эффективности пробиотического штамма, а также качества продукта и состава [5]. Ранее популярные пробиотики, содержащие вегетативные формы лактобактерии *L. Acidophilus*, сегодня сдают свои позиции, так как в процессе их приготовления и хранения значительная часть лактобактерий погибает, поэтому в препаратах вместо заявленных миллиардов КОЕ может содержаться не более 1 тысячи бактерий, что, конечно, уже не оказывает пробиотического эффекта на организм человека. Еще часть *L. acidophilus* гибнет в желудке под воздействием агрессивного pH желудочного сока, а затем желчи [6].

«Королем» среди пробиотических средств, по влиянию на нормализацию показателей иммунной системы, по мнению известных микробиологов Украины (Бомко Т. В., Мартынов А. В., Носальская Т. Н., Каблучко Т. В., 2016) [7], можно считать споры *Bacillus coagulans*, которые впервые в качестве пробиотика были выделены в 1915 году в США ученым В. W. Hammer и задепонированы в американской коллекции клеточных культур (ATCC, Rockville, MD): *Bacillus coagulans* Hammer NRS 727 (ATCC 1.1014), *Bacillus coagulans* Hammer strain C (ATCC 11369); *Bacillus coagulans* Hammer (ATCCNo 31284), *Bacillus coagulans* Hammer NCA 4259 (ATCC 15949), *Bacillus coagulans* штамм ATCC 7050; споры *Bacillus coagulans* также доступны в коллекциях Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Germany): *Bacillus coagulans* Hammer 1915 (DSM2356), *Bacillus coagulans* Hammer 1915 (DSM 2383, аналогична с ATCC 11014), *Bacillus coagulans* Hammer

(DSM 2384, аналогічна ATCC 11369) и *Bacillus coagulans* Hammer (DSM 2385, аналогічна ATCC 15949). *Bacillus coagulans* также находится в коллекциях фармпроизводителей (Sabins aCorporation (Piscataway, NJ), KK Fermentation (Kyoto, Japan) и др.

*Bacillus coagulans* (*B. coagulans*) постоянно привлекает внимание исследователей и фармпроизводителей, поскольку он проявляет характеристики как родов *Bacillus*, так и *LactoBacillus* [8].

Интересным является тот факт, что оригинальное название этого микроорганизма – *LactoBacillus sporogenes*, и только современный ДНК анализ позволил отнести этот микроорганизм, уже под названием *Bacillus coagulans*, к роду *Bacillus*. *Bacillus coagulans* – это грамположительная эндоспорообразующая, подвижная, непатогенная, нетоксигенная бактерия. В форме спор она, в отличие от большинства других пробиотиков, не имеющих вегетативной споровой формы, а это, как минимум все лакто- и бифидобактерии, хорошо переносит технологические процессы, длительное хранение и даже замораживание, сохраняет свою активность под влиянием желудочного сока, желчи и антибактериальных препаратов [7].

Споры *Bacillus coagulans* только попадая в двенадцатиперстную кишку прорастают в вегетирующую бактерию и оказывают в просвете кишечника свои пробиотические эффекты. *Bacillus coagulans* обладают высокой степенью адгезии к эпителиоцитам слизистой кишечника, это объясняет их возможность длительно находиться в просвете кишечника, а также оказывать продолжительное пробиотическое действие.

Поступая в толстый кишечник в виде вегетирующей бактерии, *Bacillus coagulans* вырабатывают физиологически необходимую L (+) форму молочной кислоты, что, в свою очередь, эффективно предотвращает рост условно-патогенных / патогенных микроорганизмов. Для своего роста микроорганизм использует такие вещества как углеводы, пептоны, мясо и дрожжевой экстракт. Продуцирует кислоты из таких субстратов как арабиноза, ксилоза, глюкоза, галактоза, манноза, фруктоза, мальтоза, сахароза и трегалоза. Не продуцирует сероводород и индол. Молочная кислота, вырабатываемая *B. coagulans*, поддерживает оптимальную кислотность нормальной микрофлоры кишечника (рН 4–5), а также обладает антибактериальным действием для условно-патогенных / патогенных микроорганизмов и является энергетическим субстратом для эпителиоцитов слизистой кишечного тракта.

*Bacillus coagulans* синтезирует бактериоцины: лактоспорин и коагулин, последний оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении кишечных бактерий рода *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Listeria* и *Pediococcus*. Лактоспорин выделяется бактерией только при наличии в питательной среде или в кишечнике патогенных бактерий-мишеней. Нормализовав индивидуальную кишечную микробиоту хозяина, *Bacillus coagulans* самостоятельно элиминируется в течение 7 дней после последнего приема [9].

В многочисленных исследованиях подтверждена эффективность применения спор *Bacillus coagulans* для терапии

антибиотикоассоциированной диареи, а также установлено, что данный пробиотик снижает частоту и выраженность ротавирусной диареи у детей грудного возраста. В группе детей, получавших *L. sporogenes*, наблюдалось меньшее количество эпизодов диареи (3,4±1,0 против 8,6±1,7 в группе плацебо, p<0,02) и меньшая длительность отдельных эпизодов диареи (3,6±1,0 дня против 6,8±1,1 дня в группе плацебо, p<0,05). Соответственно, дети, получавшие *L. sporogenes*, болели меньшее количество дней в течение года (13±3 дня против 35±5 дней в группе плацебо, p<0,01) [10, 11].

Что касается позитивного влияния на иммунную систему, доказано, что пероральное применение спор *Bacillus coagulans* в течение 14 дней стимулирует неспецифическую иммунную реакцию организма, что проявлялось усилением фагоцитарной активности и повышением выработки Т-хелперов 1-го типа (Th1), которые активируют клеточный иммунитет и реакции отложенного типа, в то время как за счет повышения уровня гемагглютинирующих антител в крови происходит усиление ответа гуморального звена иммунитета [12].

В исследовании Ostad S. N. [13] установлено дозозависимое стимулирующее воздействие *Bacillus coagulans* на клеточное, гуморальное и неспецифическое звенья иммунитета. *Bacillus coagulans* оказывают выраженное дозозависимое влияние на спонтанную и направленную (вызванную хемотаксисом) миграцию полиморфноядерных лейкоцитов, индуцированную тремя агентами – бактериальным пептидом f-MLP, провоспалительным интерлейкином IL-8 и лейкотриеном LTB-4.

Особое внимание в последнее время уделяется способности *Bacillus coagulans* нормализовать процессы метаболизма, что особенно важно для людей с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, атеросклерозом, хроническим коронарным синдромом и прочее. Именно этим данным посвящен современный мета-анализ Wu Y. С. и соавт. (2017) [14]. В этот мета-анализ были включены пятнадцать исследований, в которых приняли участие 976 человек с ожирением, сахарным диабетом, гиперхолестеринемией. Продолжительность и доза приема *L. Sporogenes* (*Bacillus coagulans*) варьировались между испытаниями от  $1 \times 10^7$  до  $1 \times 10^{11}$  КОЕ. Продолжительность исследований находилась в диапазоне от 3 до 24 недель.

Установлено, что применение пробиотика в 14 РКИ способствовало значительному снижению на 0,26 ммоль/л (95 % ДИ, от -0,40 до -0,12; p<0,001) уровня триглицеридов (ТГ), по сравнению с контролем; достоверно снижало холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 0,23 ммоль/л (95 % ДИ, от -0,36 до -0,10; p <0,001); повышало уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Мета-анализ случайных эффектов в 4 рандомизированных контролируемых испытаниях показал значительное снижение уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП после употребления пробиотика (WMD = -0,37; CI, от -0,60 до -0,13; p = 0,002; WMD = -0,29; CI, от -0,43 до -0,16; p<0,001; соответственно). Включенные исследования показали высокую степень однородности (I<sup>2</sup> = 41,2 %, p = 0,022; I<sup>2</sup> = 0,0 %, p<0,001 соответственно). Объединенный анализ 2 РКИ продемонстрировал значительное снижение уровней ТГ и повышение

уровней ХС ЛПВП после использования *L. sporogenes* (*Bacillus coagulans*), по сравнению с контрольными группами (WMD = -0,58; CI, от -0,97 до -0,19);  $p = 0,003$ ; WMD = 0,18; CI от 0,08 до 0,28;  $p < 0,001$  соответственно).

Таким образом, данный мета-анализ показал, что потребление пробиотиков, в частности *L. sporogenes* (*Bacillus coagulans*), способно эффективно снижать уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП. Микробиом кишечника может играть важную роль в изменении липидов в сыворотке крови, что подтверждает потенциал терапии, изменяющей микробиом кишечника, для контроля триглицеридов и липопротеинов высокой плотности. Хотя на рынке существует множество различных штаммов пробиотиков, практический интерес представляет влияние конкретных штаммов, а не пробиотиков как целой группы. Это исследование продемонстрировало, что потребление *LactoBacillus*, в частности *L. sporogenes* (*Bacillus coagulans*), оказывает благотворное влияние на уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП в сыворотке. Механизмы снижения уровня холестерина на данный момент четко не установлены [15–17].

Механизмы снижения уровня ТГ, наряду с повышением уровня ХС ЛПВП, при применении *L. Sporogenes* (*Bacillus coagulans*) на сегодняшний день остаются не до конца ясными. Одним из возможных механизмов может быть ингибирование синтеза жирных кислот в печени за счет образования короткоцепочечных жирных кислот [18].

В многочисленных исследованиях выявлено, что *B. coagulans* оказывает терапевтическое воздействие на кишечные заболевания, такие как острая диарея, синдром раздраженного кишечника, связанная с антибиотиками диарея, запор и колит, посредством модуляции состава микробиоты, иммунитета хозяина и метаболизма. Кроме того, токсикологические эксперименты и большое количество клинических наблюдений показали, что *B. coagulans* безопасен и не оказывает мутагенного, тератогенного или генотоксичного действий [19].

Обобщенно пробиотические эффекты *B. coagulans* представлены на рисунке 2. Благодаря своим пробиотическим свойствам «Пробиз® Иммуно» рекомендуется к употреблению пациентам, которые испытывают регулярные стрессы и питаются нерегулярно, что является частым явлением у офисных сотрудников.

С целью достижения аддитивного синергического эффекта на метаболизм и работу иммунной системы, в состав композиции «Пробиз® Иммуно» были включены девять растительных экстрактов и поливитаминный комплекс.

Экстракт шпината, как заявлено в исследовании Saito Y. (2019) [20], богатый тилакоидами, эффективно используется в Японии как средство, улучшающее метаболические процессы и эффективное для похудения. Введение в рацион богатого тилакоидами экстракта шпината ингибирует всасывание пищевых жиров за счет связывания с желчными кислотами, что способствует выведению желчных кислот с калом.

Экстракт шпината содержит соединения с антиоксидантным и противовоспалительным действием, что объясняет

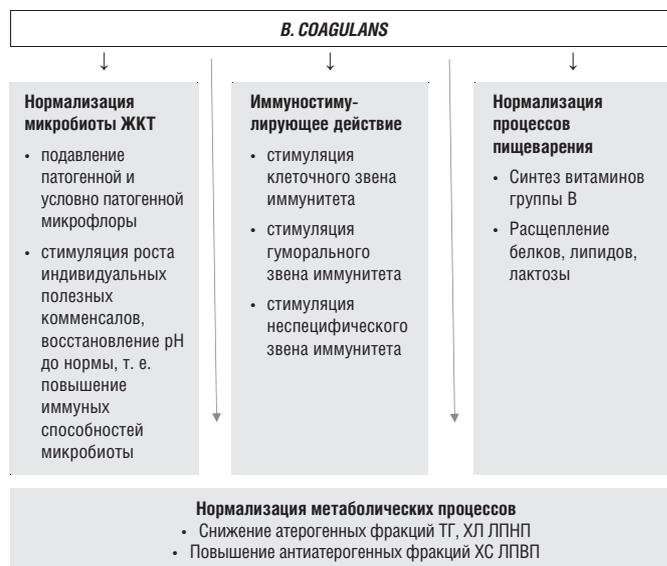


Рис. 2. Пробиотические эффекты *B. coagulans*

его эффективность для ускорения процесса заживления язв, особенно диабетических язв. В исследовании Rahati S. [21] изучалось влияние экстракта шпината на регенерацию экспериментальной диабетической язвы у животных. При микроскопическом исследовании экспериментальной диабетической язвы формирование эпителиальной ткани, образование грануляционной ткани и новых кровеносных сосудов были значительно выше в группе, которая получала экстракт шпината ( $P < 0,05$ ), по сравнению с контрольной группой. Кроме того, наблюдались значительные различия в факторе роста эндотелия сосудов между группами на 3 и 7 дни ( $P < 0,05$ ). Введение экстракта шпината показало мощный репаративный эффект.

Есть данные о выраженной антацидной активности экстракта шпината в условиях патологически повышенной кислотности ЖКТ [22].

Революционные данные опубликованы в исследовании Farjah G. H. (2018) [23]: экстракт шпината в дозах 20 мг/кг и 50 мг/кг давали лабораторным животным, которым проводили хирургическое вмешательство с ишемией / реперфузией спинного мозга, что обычно приводит к развитию паралича или парализованных. Изучали нейропротективный эффект экстракта шпината при спинальном повреждении. Установлено, что через 72 часа после ишемии спинного мозга, средние показатели индекса двигательного дефицита в группах экстракта шпината были значительно ниже, чем в группе, получавшей физраствор. Кроме того, в группах, принимавших экстракт шпината, значительно повышался уровень общей антиоксидантной способности в плазме, что установлено по снижению уровня малонового диальдегида, а также выявлено значительно большее количество нормальных мотонейронов по сравнению с группой контроля. Настоящее исследование показало, что экстракт шпината может сохранять больше нейронов в условиях жесткой ишемии / реперфузии спинного мозга, что свидетельствует о его нейропротекторном эффекте.

Каротиноиды из экстракта шпината влияют на биомаркеры воспаления и окислительного стресса, липидный профиль печени, а также профили транскриптомики и метаболомики печени со стеатозом, вызванным диетой с высоким содержанием жиров. На фоне неалкогольной жировой болезни печени потребление экстракта шпината способствовало накоплению  $\alpha$ - и  $\beta$ -каротинов и лютеина в печени и продемонстрировало обратную корреляцию с общим холестерином и глюкозой в сыворотке, а также с содержанием холестерина в печени, увеличивая количество мононенасыщенных жирных кислот, полиненасыщенных жирных кислот и снижая количество холестерина в печени. Кроме того, применение экстракта шпината изменяет экспрессию генов, связанных с ожирением печени, и экспрессию генов, участвующих в метаболизме жирных кислот и холестерина, что происходит в основном за счет сверхэкспрессии рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом. Потребление шпината модулировало метаболизм липидов в печени, что необходимо учитывать при диетическом лечении стеатоза [24].

Экстракт алое вера на сегодняшний день можно считать самым изученным лекарственным растительным средством с доказанной иммуностимулирующей активностью. По данным Surjush A. (2008) [25] за иммунодолирующий ответ экстракта *A. vera* отвечает кислый полисахарид и протеин с молекулярной массой (MW) 14 кДа. Экстракт *A. Vera*, по данным Budai M. M. (2013) [26], проявляет выраженную иммуномодулирующую активность, ингибирует индуцированный липополисахаридами синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию в макрофагах человека молекул воспаления NLRP3 (NACHT, LRR та PYD).

Ацеманнан *A. vera* стимулирует иммунную систему, усиливает ответ лимфоцитов на аллоантиген с активацией продукции оксида азота макрофагами и цитокинами, такими как интерлейкин IL-1, IL-6, интерферон (IFN) и TNF- $\alpha$ . Ацеманнан *A. vera* усиливает фагоцитоз, а также повышает уровни циркулирующих моноцитов и макрофагов [27, 28].

В масштабном обзоре Salehi B. (2018) [29] доказано, что благодаря своему уникальному поликомпонентному составу, экстракт алое, который включает: антрахиноны, антроны, хромоны, кумарины, алкалоиды, флавоноиды (нарингенин, апигенин, изовитексин и дигидроизоргаметин), стеринны и полисахариды, проявляет выраженную полимодальную фармакологическую активность. Для экстракта *A. Vera* доказаны, помимо выраженной иммуномодулирующей активности, такие фармакологические действия – антибактериальное, фунгицидное, репаративное, противовоспалительное, гепатопротекторное, антиоксидантное, антидиабетическое и противоаллергическое.

Экстракт базилика, введенный в состав «Пробиз® Иммуно», во многих исследованиях рассматривают как безопасное антибактериальное и противогрибковое средство [30].

Есть данные, что экстракт или эфирное масло базилика могут эффективно ингибировать репликацию вируса ZIKV в клетках Vero E6 (ингибирующая концентрация 1:134), при этом базилик совершенно нетоксичный для вышеупомянутой

линии клеток. Экстракт, по-видимому, подавляет вирус на стадии прикрепления и проникновения в клетку-хозяина [31].

Нейропротекторное действие экстракта базилика, характеризующееся улучшением когнитивных способностей и антистрессовым эффектом, изучено Sampath S. [32] на волонтерах. Установлено, что применение 300 мг экстракта базилика в течение 30 дней значительно улучшало когнитивные параметры пациентов, по сравнению с группой плацебо.

Полисахариды экстракта базилика, помимо установленной ранее антиоксидантной и иммуностимулирующей активности, оказывают аниэйджинговый эффект за счет нормализации метаболизма (гиполипидемический и антиатеросклеротический эффекты) [33].

Ростки пшеницы содержат 18 аминокислот, необходимых для нормального функционирования человеческого организма, клетчатку (гемицеллюлозу); витамины D, E, H, фосфор, цинк, железо, магний, марганец, витамины B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, пантотеновую и фолиевую кислоты, бета-каротин, аллантоин, хлорофилл, полиненасыщенные жирные кислоты. Такой состав ростков пшеницы обеспечивает их иммуномодулирующее действие, противовоспалительную, общеукрепляющую, цитопротекторную, антиоксидантную активности [34, 35].

Моринга (*Moringa oleifera* Lam.) – семена, листья, масло, сок, кора, корни и цветы данного растения широко используются в традиционной восточной медицине. Листья моринги содержат витамины, минералы, аминокислоты и жирные кислоты, различные типы антиоксидантных соединений, таких как аскорбиновая кислота, флавоноиды, фенолы и каротиноиды. Фитопрепараты *M. oleifera* используются в качестве противовоспалительных, гипотензивных, мочегонных, противомикробных, антиоксидантных, антидиабетических, антигиперлипидемических, жаропонижающих, противоязвенных, кардиопротекторных и гепатопротекторных средств [36]. Особое внимание исследователей уделено терапевтическому потенциалу моринги в терапии метаболических нарушений (в лечении гипергликемии и дислипидемии) [37].

Было проведено клиническое исследование, в котором пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и значительными дислипидемическими нарушениями получали порошок листьев моринги (50 г порошка в сутки), что позволило достоверно уменьшить уровень глюкозы в крови на 21 % [38].

Kumari D. J. (2010) назначал 8 г измельченных листьев *M. oleifera* в форме таблеток в день в течение 40 дней пациентам с СД 2-го типа. В конце исследования у пациентов, получавших морингу, уровень глюкозы в крови натощак и уровень глюкозы в крови после приема пищи были ниже на 28 % и 26 % соответственно, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины очень низкой плотности были на 14 %, 14 %, 29 % и 15 % ниже, по сравнению с контрольной группой [39].

Аналогичные данные получены в исследовании Nambiar et al. (2010) [40], в котором группа пациентов с СД 2-го типа получала 4,6 г порошка из листьев моринги в форме таблеток ежедневно в течение 50 дней. По сравнению с контрольной группой, у субъектов, принимавших морингу, наблюдалось

снижение общего холестерина в плазме на 1,6 % и повышение уровня ЛПВП на 6,3 %. Во всех клинических исследованиях сообщалось о хорошей переносимости M. Oleifera, отсутствии побочных эффектов, и подтверждались значительные антигипергликемические, антидислипидемические и антиоксидантные эффекты моринги.

Мята и лемонграсс – активные компоненты эфиромасличных растений, для которых характерны антисептические, противовоспалительные свойства и мягкое анксиолитическое действие [41–43].

Хлорелла и спирулина являются уникальными организмами. Хлорелла – одноклеточная зеленая водоросль, содержащая самую высокую концентрацию хлорофилла, бета-каротина, 20 различных витаминов, микроэлементов и протеинов. Спирулина – сине-зеленая водоросль, содержащая витамины группы В, 18 аминокислот, витамины А и Е, а также умеренное количество йода. Данные компоненты обладают доказанной иммуностимулирующей активностью, противовирусными и дезинтоксикационными эффектами, нормализуют уровень холестерина в крови [44,45].

Одним из интересных фактов, касающихся фармакологического профиля хлореллы и спирулины, является доказанная недавно Abdel-Aziem S. H. (2018) [46] способность этих компонентов нивелировать глутаматную токсичность. Доказано, что глутамат натрия снижает качество и скорость созревания ооцитов, экспрессию мРНК глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы, однако *Chlorella vulgaris* или *Spirulina platensis* нивелируют данные нарушения. Авторы рассматривают *Chlorella vulgaris* и *Spirulina platensis* как перспективные объекты для терапии глутаматного ановуляторного бесплодия с выраженной дисфункцией яичников.

В исследовании Wan X. Z. (2019) [47] изучен вклад экстрактов микроводорослей *Chlorella pyrenoidosa* и *Spirulina platensis* в гипогликемическую функцию и регуляцию микробиоты кишечника. Установлено, что добавление в рацион хлореллы увеличивает количество полезных коменсалов. Авторы рассматривают спирулину и хлореллу как эффективные натуральные средства с антидиабетическим эффектом, механизм действия которых заключается в нормализации комменсального состава кишечной микробиоты.

Одним из клинических направлений использования хлореллы и спирулины является их применение у пациентов с фиброзом печени. В исследовании Wu L. C. [48] экстракты спирулины и хлореллы были выбраны в качестве источников антиоксидантов для изучения ингибирующего действия на пролиферацию активированных звездчатых клеток печени.

Таким образом, комплекс растительных компонентов обеспечивает дополнительные иммуномодулирующие свойства композиции в целом.

С целью усиления иммуностимулирующих возможностей и нормализации обменных процессов в организме в состав «Пробиз® Иммуно» введен поливитаминный комплекс – витамин С (40 мг), цинк (10 мг), витамин Е (7,5 мг), витамин В<sub>5</sub> (5 мг), витамин В<sub>6</sub> (2 мг), витамин А (600 µg), витамин D<sub>3</sub> (10 µg); витамин В<sub>12</sub> (1,0 µg) с общеизвестным для витаминов и минералов меха-

низмом действия. Примечательно, что в литературе отмечают наличие потенциального позитивного влияния на иммунную систему при обогащении диеты витаминами С, D, Е, цинком, селеном и омега-3 жирными кислотами, что составляет возможные преимущества для людей, страдающих COVID-19. Это особенно актуально для уязвимого населения пожилого возраста, которое в настоящее время несет непропорциональное бремя заболеваемости и смертности. Все упомянутые питательные вещества играют важную роль в поддержке пациентов с COVID-19. Прием более высоких доз витаминов D, С и цинка может иметь положительный эффект во время инфекции COVID-19 [49]. Однако клинические испытания, основанные на связи модификации нормальной диеты и склонности к заболеванию COVID-19, отсутствуют. Некоторые клинические исследования были зарегистрированы и в настоящее время проводятся для определения эффективности определенных питательных веществ у пациентов с COVID-19. Представляется перспективным, что результаты этих испытаний прояснят возможность использования витаминов и микроэлементов во время инфекции SARS-CoV-2. Также важным пробелом в исследованиях можно назвать использование других питательных микроэлементов с иммуномодулирующими свойствами, таких как витамин В, при COVID-19, и их способность играть положительную роль в исходах заболевания [50, 51]. В целом, учитывая незначительный профиль риска контролируемых витаминных пищевых добавок, сопоставленный с известными и возможными преимуществами, представляется целесообразным обеспечить адекватное, если не повышенное, потребление этих ключевых витаминов и минералов людьми групп риска и уже болеющими COVID-19 [49–51].

Таким образом, основой компонент натуропатического комбинированного средства «Пробиз® Иммуно» – споры *Bacillus coagulans* (2,00×10<sup>9</sup> КОЕ) – на сегодняшний день является одним из лучших пробиотических компонентов с масштабной доказательной базой. Они не разрушаются при технологическом процессе и активируются агрессивной рН средой ЖКТ. Самоэлиминация спор *Bacillus coagulans* в течение 7 суток делает данный пробиотик максимально физиологичным и безопасным даже для ослабленных пациентов. Девять растительных компонентов состава «Пробиз® Иммуно» обеспечивают нормализацию процессов обмена веществ в организме, в первую очередь липидов и углеводов, оказывают антиатерогенное действие, а также комплексно нормализуют работу иммунной системы. Комплекс витаминов С, А, Е, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, D<sub>3</sub> и цинка усиливает действие растительного и пробиотического компонентов, а также дополняет комплекс антиоксидантными, антигипоксическими и иммуностимулирующими свойствами. Указанные особенности состава делают «Пробиз® Иммуно» мощным пробиотико-витаминным комплексом с экстрактами трав для поддержания иммунитета.

Резюмируя можно утверждать, что комплекс «Пробиз® Иммуно» позволяет иммунитету действовать эффективно, поскольку все компоненты «Пробиз® Иммуно» взаимосвязаны и омниканально поддерживают возможности организма для адекватного иммунного ответа.

Фармакологический анализ компонентного состава комбинированного средства «Пробиз® Иммуно» позволяет рекомендовать его:

- в качестве диетической добавки при явлениях дисбиоза, вне зависимости от этиологического фактора (расстройства микрофлоры при нерегулярном питании, стрессе, приеме антибиотиков, при необходимости профилактики в период простуд и вирусных инфекций);
- как эффективное средство для поддержания нормального метаболизма (при частых обострениях хронических заболеваний, особенно при нарушениях обмена углево-

дов и липидов, таких как СД 2-го типа, метаболический синдром, атеросклероз и др.);

- как диетическую добавку с мягким иммуностимулирующим эффектом;
- в качестве дополнения диеты при сезонном недостатке растительных компонентов или необходимости детоксикации организма.

*Дополнительная информация.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Список литературы находится в редакции*