



Обзор

Рациональность применения многокомпонентных фитопрепаратов для лечения кашля у детей на примере сиропа с десятью растительными экстрактами

А.В. Сидоров^{✉1,2}, Е.Г. Лилеева¹¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉alekssidorov@yandex.ru

Аннотация

В педиатрической практике при возникновении респираторных инфекций, когда кашель малопродуктивный ввиду скудного количества вязкой мокроты, предпочтительными могут быть природные лекарственные средства, которые обладают не только отхаркивающим, но и другими позитивными эффектами – противовоспалительным, бронхолитическим, противомикробным и т.д. К таким лекарственным препаратам относятся комбинированные фитопрепараты, в частности сироп Доктор Мом®. В обзоре рассматриваются полезные и нежелательные эффекты входящих в состав препарата растительных экстрактов, обсуждаются известные механизмы их действия, анализируется рациональность комбинации в целом и приводятся результаты клинических исследований у детей.

Ключевые слова: кашель, фитопрепараты.**Для цитирования:** Сидоров А.В., Лилеева Е.Г. Рациональность применения многокомпонентных фитопрепаратов для лечения кашля у детей на примере сиропа с десятью растительными экстрактами. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 125–138.

DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00470

Review

Multi-component herbal medicines rationality for cough treatment in children using the example of a syrup with ten medicinal plant extracts

Aleksandr V. Sidorov^{✉1,2}, Elena G. Lileeva¹¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉alekssidorov@yandex.ru

Abstract

In pediatric practice, when respiratory infections occur if cough is non-productive due to small amount of viscous sputum, it may be preferable to use natural medicines that are not only expectorants, but also have other positive effects such as anti-inflammatory, broncholytic, antimicrobial etc. These medicines include multi-component herbal medicines, such as Doctor Mom® syrup. The review highlights the beneficial and side effects of the herbal extracts in the preparation, discusses the mechanisms of their action, analyses the rationality of their combination and provides the results of clinical trials in children.

Keywords: cough, herbal medicines.**For citation:** Sidorov A.V., Lileeva E.G. Multi-component herbal medicines rationality for cough treatment in children using the example of a syrup with ten medicinal plant extracts. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 125–138 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00470

Введение

Лидирующей причиной острого кашля у детей остается острая респираторная инфекция [1]. Фармакологические подходы к управлению кашлем включают применение смягчающих средств (ингаляции, эфирные масла) и противокашлевых препаратов при сухом кашле и отхаркивающих (мукоактивных) средств – при влажном, в том числе малопродуктивном кашле. Вместе с тем на ранних стадиях инфекционного процесса выбор подходящего средства не всегда очевиден, в особенности если речь идет о самолечении с помощью препаратов безрецептурного отпуска. В подобной ситуации комбинированные фитопрепараты, обладающие не-

сколькими эффектами, призваны облегчить подбор терапии и оказать комплексное воздействие на патологический процесс.

Пожалуй, найдется не много фармакотерапевтических групп, столь же богатых фитопрепаратами, как группа противокашлевых и отхаркивающих средств. Несмотря на тысячелетнюю проверку временем, использование лекарственных растений для лечения кашля не всегда имеет надежную научную основу и убедительную клиническую доказательность [2]. Проблема осложняется тем, что современная фитотерапия, выросшая из народной медицины, вобрала в себя западные и восточные практики врачевания травами,

различающиеся традициями использования одних и тех же лекарственных растений и принципами их сочетания. С другой стороны, изучение фитотерапии, и тем более специальных фармацевтических дисциплин, по большей части остается за рамками основной программы подготовки врачей, обуславливая недостаток знаний и неуверенность в вопросах эффективности и безопасности растительных препаратов. Это, в свою очередь, порождает неприятие и необоснованный скепсис в отношении фитопрепаратов как таковых. Между тем растения остаются богатейшим источником фармакологически активных веществ, многие из которых уже применяются в качестве самостоятельных препаратов или явились прообразом для синтеза усовершенствованных молекул, но потенциал этого источника с точки зрения создания новых лекарств далеко не раскрыт.

Одним из популярных средств для лечения кашля является растительный сироп Доктор Мом®. Он содержит сухие экстракты из 10 лекарственных растений и левоментол в качестве активных компонентов. Многокомпонентность состава, определяющая спектр терапевтических эффектов, обуславливает показания к применению препарата: у взрослых и детей в возрасте от 3 лет для симптоматической терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся сухим кашлем или кашлем с трудноотделяемой мокротой (фарингит, ларингит, в том числе «лекторский», трахеит, бронхит).

Фармакологическая активность растительных экстрактов сиропа

У каждого входящего в состав препарата лекарственного растения известно несколько фармакологических эффектов, используемых в различных терапевтических областях, в том числе в народной медицине с древнейших времен. Для целей данной публикации ограничимся только эффектами, имеющими отношение к терапии кашля инфекционного генеза, с точки зрения подтверждения их наличия в исследованиях, раскрытия возможных механизмов и безопасности.

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*)

Солодка голая известна также под названием лакрица или лакричник. В качестве растительного сырья используют корни растения, богатые активными компонентами: тритерпеновыми сапонинами, в том числе обладающим сладким вкусом глицирризином – калиевой или кальциевой соли глицирризовой (глицирризиновой) кислоты; флавоноидами, представленными преимущественно производными ликвиритигенина и изоликвиритигенина и пр. [3].

Солодка оказывает отхаркивающее действие и слабый противокашлевый эффект (как результат смягчающего действия на слизистую оболочку респираторного тракта). Данные эффекты связаны главным образом с глицирризиновой кислотой, образующейся из глицирризовой под влиянием кишечной микробиоты. Глицирризиновая кислота действует как прямой мукоре-

тик, стимулируя выработку жидкой части мокроты; кроме того, она усиливает сокращение мышц бронхов и облегчает выведение мокроты; попутно уменьшается раздражение слизистой бронхов, что способствует ослаблению кашля [4].

В терапии инфекционного кашля могут быть также актуальны противовоспалительный, антиоксидантный, иммуномодулирующий и противомикробный эффекты солодки. Противовоспалительные свойства связывают с кортикостероидоподобным действием глицирризиновой кислоты, проявляющимся в том числе ингибированием активации ядерного фактора каппа-би (NF-κB) и экспрессии провоспалительных генов, блокадой образования индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [5, 6]. Помимо этого, у флавоноида изоликвиритигенина также показана способность подавлять образование провоспалительных факторов iNOS, ЦОГ-2, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ИЛ-1β за счет ингибирования активации сигнальных путей Notch1/NF-κB и MAPK (митоген-активированной протеинкиназы) [7]. Антиоксидантная активность солодки обуславливает ингибирование перекисного окисления липидов и образования активных форм кислорода нейтрофилами в очаге воспаления [8]. Значимую антиоксидантную активность обеспечивают многочисленные полифенольные соединения, среди которых ликохалконы В и D, изофлавоны глабридин, гисаглабридин А и др.

Иммуномодулирующее действие солодки проявляется в стимуляции фагоцитоза и синтеза интерферонов макрофагами [3], усилении лейкопоэза, подавлении реакции гиперчувствительности замедленного типа [9]. На модели овальбумининдуцированной бронхиальной астмы у мышей показано, что глицирризин ингибировал экспрессию воспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, стимулировал продукцию интерферона гамма, регулируя баланс Th1/Th2-цитокинов, и, кроме того, способствовал увеличению количества Treg, подавлению рекрутинга эозинофилов и избыточной продукции моноцитов, уменьшая интенсивность воспаления дыхательных путей и гиперреактивность бронхов [10].

Противомикробные эффекты экстрактов различных частей солодки установлены *in vitro* в отношении некоторых грамположительных бактерий и грибов *Candida* [11, 12]. Кроме того, глицирризин эффективнее рибавирина, 6-азоуридина и других синтетических агентов ингибировал пролиферацию клинических изолятов коронавируса, выделенных от пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) [13], а также подавлял гиперэкспрессию провоспалительных хемокинов CXCL10 и CCL5 и цитокина ИЛ-6, индуцированную высокопатогенным штаммом H5N1 гриппа А в макрофагах человека наряду с ингибированием апоптоза клеток, но не влиял на репликацию самого вируса [14].

Применение препаратов солодки в терапевтических дозах считается безопасным, но рекомендуется избегать употребления солодки во время беременности. Со-

гласно финскому эпидемиологическому исследованию [15], у детей, чьи матери во время беременности употребляли более 500 мг глицирризина в неделю, в подростковом возрасте были хуже результаты IQ-тестов, память и в 3,3 раза выше вероятность наличия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, а у девочек, кроме того, отмечалось более раннее половое созревание по сравнению с детьми, матери которых во время беременности употребляли ≤ 249 мг глицирризина в неделю.

Фиксируемые случаи побочных эффектов связаны не с экстрактом солодки, а с приемом избыточных доз чистой глицирризиновой кислоты, например, со сладостями и напитками, а также при курении курительных смесей [16]. Нежелательные эффекты лекарственных препаратов глицирризиновой кислоты также могут вносить вклад в общую статистику. Максимальная доза глицирризиновой кислоты, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, не должна превышать 100 мг/сут [17]. Патогенез клинических проявлений интоксикации глицирризиновой кислотой связан с ингибированием 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа и избыточной продукцией минералокортикоидов – развитием синдрома псевдогиперальдостеронизма [18]. Наиболее часто возникают повышение артериального давления, задержка натрия и воды, гипокалиемия и метаболический алкалоз [19]. Жизнеугрожающие симптомы в виде аритмий, паралича скелетной мускулатуры, рабдомиолиза и нарушения сознания возникают редко [20]. Кроме того, глицирризиновая кислота способна в незначительной степени ингибировать продукцию андрогенов, а флавоноиды и изофлавоноиды солодки проявляют эстрогеновую активность. Флавоноид изоликвиритигенин может замедлять моторику кишечника [18].

Юстиция сосудистая (*Adhatoda vasica*)

В качестве растительного сырья используют листья, корни, цветки, кору. Основными активными компонентами являются алкалоиды хиनाзолинового ряда: вазицин, вазицинол, вазицинон, адатонин, пеганин и пр. [21].

На протяжении тысячелетий адатода васика использовалась в качестве главного лекарственного средства практически при всех заболеваниях дыхательных путей благодаря разнообразию эффектов: бронхолитическому, противокашлевому, мукоактивному, противовоспалительному, антиоксидантному, противомикробному [22].

Бронхолитический эффект адатоды васики, неоднократно продемонстрированный в экспериментах с аллергениндуцированной бронхообструкцией, обусловлен активностью алкалоидов вазицина и вазицинона [23]. Отхаркивающее действие также оказалось связано с вазицином, ставшим прототипом для создания бромгексина и амброксола [24]. Противокашлевая активность спиртового экстракта адатоды васики в модельных экспериментах на мышах была сопоставима с таковой у кодеина и, по мнению авторов, вторична по отно-

шению к муколитическому действию (т.е. эффекту, опосредуемому вазицином) [25]. В другом исследовании изучался противокашлевой эффект водных извлечений полисахаридных фракций (арабиногалактана) адатоды, солодки и ашваганды на морских свинках [26]. Эффективность арабиногалактанов также не уступала кодеину, но в этом случае авторы связывают противокашлевое действие не столько со стимуляцией секреции мокроты, сколько с мукоадгезивными свойствами полисахаридов, формированием защитного слоя на слизистой дыхательных путей (по крайней мере, верхних отделов), а также со стимуляцией саливации, что в итоге снижает чувствительность кашлевых рецепторов и подавляет кашель.

Противовоспалительный эффект адатоды васики может быть связан с двойным ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному (ЦОГ) и липооксигеназному (ЛОГ) пути, как было установлено при исследовании водного экстракта растения [27]. Умеренная антиоксидантная активность установлена в дифенилпикрилгидразиловом тесте у этанольного экстракта листьев адатоды васики [28] и вазицина ацетата [29], а также на модели астмы у вазицина [30].

В нескольких *in vitro* исследованиях показана антимикробная активность разных извлечений из листьев адатоды васики в отношении *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* и ряда других грамотрицательных бактерий, а также *Candida albicans* [29, 31, 32]. Кроме того, обнаружена выраженная способность спиртового экстракта листьев адатоды васики, наряду с экстрактами пяти других восточных растений, препятствовать образованию биопленок *Chromobacterium violaceum* (anti-quorum sensing-эффект) [33].

Фитопрепараты адатоды васики, как правило, хорошо переносятся; об истинной частоте связанных с ее применением нежелательных реакций судить сложно ввиду многокомпонентности состава препаратов. В трех клинических исследованиях комбинированных препаратов, содержащих адатоду васику, с общим числом участников 130 человек серьезных нежелательных эффектов зафиксировано не было [34].

Применение препаратов адатоды васики во время беременности противопоказано. Вазицин обладает утеротонической активностью, по некоторым данным, сопоставимой с эффектом окситоцина и связанной с высвобождением простагландинов [24]. Наличие 100% abortивного эффекта экстрактов адатоды васики подтверждено не только в экспериментальных исследованиях, но и практикой использования листьев растения в индийской провинции для прерывания беременности [35, 36].

Имбирь лекарственный (*Zingiber officinale*)

Используют корневища растения, из которых получают эфирное масло (1–4% массы) и олеосмолу (3–11% массы). Эфирное масло имбиря богато сесквитерпенами (α - и β -зингиберены, куркумены, β -сесквифеландрен, β -бисаболен, α - и β -фарнезены, зингиберол и др.) и, в меньшей степени, монотерпенами (гераниол,

линалоол, борнеол, гераниаль, гераниацетат, изоборнеол), придающими корневищу характерный запах. В олеосмоле накапливаются фенольные соединения (гингеролы и шогоалы), жирные кислоты и некоторые компоненты эфирного масла [37].

Имбирь обладает сильными противокашлевым и отхаркивающим эффектами, за развитие которых отвечают гингеролы и шогоалы. Кроме того, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [38]. Считается, что противовоспалительное действие имбиря, как и у адаптоды васики, обусловлено двойной блокадой ЦОГ-2 и 5-ЛОГ. Также было показано антицитокиновое действие экстрактов имбиря и отдельных компонентов *in vitro* и *in vivo* [39]. Кроме того, определенное значение имеет антиоксидантное действие, обусловленное высоким содержанием фенольных соединений; при этом наибольшим антиоксидантным и противовоспалительным эффектом обладал 6-шогоал благодаря наличию α -, β -ненасыщенной кетонной связи [40]. Моно- и сесквитерпены (в особенности куркумены) и фенольные соединения обеспечивают проявление у экстрактов имбиря (различные растворители) антимикробной активности в отношении *S. aureus* и более слабой – против грамтрицательной флоры (*Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. и др.) [41, 42].

Из результатов клинических исследований известно о безопасности употребления внутрь 500–1000 мг имбиря в сутки; в этих количествах нежелательные эффекты возникают редко и в основном проявляются желудочно-кишечным дискомфортом [43]. Отдельные компоненты (6-, 8- и 10-гингеролы и 6-шогоал) были безопасны при приеме здоровыми добровольцами в дозе до 2000 мг/сут [44]. В случае употребления более 4–6 г имбиря в день могут появляться симптомы раздражения слизистой оболочки рта, желудка, изжога, диарея; при длительном приеме больших доз имбиря возможны повышение чувствительности глаз к яркому свету, высыпания на коже лица [37]. Применение препаратов имбиря при беременности и лактации возможно после консультации с врачом (имбирь часто используется как противорвотное средство при токсикозе беременности). В доклинических исследованиях тератогенного действия экстрактов имбиря не выявлено [45].

В недавнем исследовании [46] была установлена ингибирующая активность экстракта имбиря и отдельных его компонентов (в частности, 6-гингерола и 6-шогоала) в отношении изоферментов цитохрома P450 CYP3A4, 2C9, 1A2, и 2B6, а также АТФ-связывающих транспортных белков – гликопротеина P (ABCВ1/P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (ABCG2/BCRP). Это требует внимания при прогнозировании взаимодействий имбиря (в том числе как пищевого продукта) с лекарствами-субстратами CYP, P-gp и BCRP.

Девясил кистецветный (*Inula racemosa*)

Используют корневища и корни растения. Основными активными компонентами являются бицикличе-

ские сесквитерпеновые лактоны с преобладанием алантолактона и изоалантолактона (всего известно более 20), инулин, фенольные соединения, в том числе флавоноиды и пр. [47].

В восточной медицине девясил обычно используется как отхаркивающее средство и бронхолитик [48, 49]. Бронхолитические (противоастматические) свойства экстрактов девясила продемонстрированы в экспериментальных и клинических исследованиях [50]. Противокашлевое действие алантолактона и изоалантолактона в экспериментах на морских свинках оказалось слабее, чем у кодеина, примерно в 2 раза [51].

Кроме того, представляет интерес противовоспалительное, антиоксидантное, и противомикробное действие девясила [52, 53]. Спиртовой и водный экстракты корневищ с корнями девясила проявляли противовоспалительный эффект, не уступающий в модельных экспериментах препаратам сравнения ацетилсалициловой кислоте и индометацину в эквивалентных дозах [54, 55]. Показано, что противовоспалительная активность алантолактона опосредована ингибированием продукции хемокинов за счет нарушения фосфорилирования STAT1 (трансдуктора сигнала и активатора транскрипции 1-го типа) [56, 57]. Кроме того, алантолактон блокирует iNOS и ЦОГ-2 и индуцированную ФНО- α активацию внутриклеточных провоспалительных путей NF- κ B и MAPK [58]. Антиоксидантные свойства экстрактов девясила подтверждались разными авторами, причем у сесквитерпеновых лактонов они даже более выражены, чем у α -токоферола и убихинона [51, 59, 60].

Водный экстракт корневищ с корнями девясила подавлял рост *S. aureus* и *Escherichia coli* в минимальной подавляющей концентрации (МПК) соответственно 6,25 мг/мл и 12,5 мг/мл в диско-диффузионном методе; спиртовой экстракт продемонстрировал меньшую активность [61]. Методом диффузии в агар также определялось умеренное подавляющее действие алантолактона на рост *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и некоторых других грамтрицательных бактерий [62].

Девясил признан нетоксичным для медицинского применения, хотя необходимы дополнительные исследования его компонентов, сесквитерпеновых лактонов, на предмет хронической токсичности, в особенности генотоксичности и эмбриотоксичности [63]. Девясилу, как представителю астровых (сложноцветных), свойственно вызывать аллергический контактный дерматит. Роль гаптена выполняют, по-видимому, сесквитерпеновые лактоны, причем изоалантолактон выступает в качестве сенсibilизатора [64]. Необходимо также учитывать свойства алантолактона и изоалантолактона как фитоэстрогенов [65].

Куркума длинная (*Curcuma longa*)

В качестве растительного сырья используют корневища растения. В них накапливаются основные активные компоненты: полифенольные куркуминоиды (преобладающий – куркумин – обуславливает привычный желтый цвет куркумы), эфирное масло (доминируют

сесквитерпены, в том числе тумерон, атлантон, зингиберон и др.) и пр. [66].

В терапии кашля полезными могут быть противовоспалительный, антиоксидантный, противомикробный, бронхолитический и иммуномодулирующий эффекты куркумы [67].

В экспериментальных исследованиях установлен комплексный механизм противовоспалительного действия куркумина: ингибирование фосфолипазы, 5-ЛОГ, ЦОГ-2, iNOS и, соответственно, подавление продукции провоспалительных медиаторов – лейкотриенов и простагландинов, оксида азота, ограничивающее альтернативную и эксудативную фазы воспаления. Помимо этого куркумин способен ингибировать коллагеназу, эластазу, гиалуронидазу, уменьшать образование моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1-го типа (MCP-1), ФНО- α , ИЛ-12, ограничивая хроническое воспаление [68].

Антиоксидантные свойства куркумы и отдельно полифенольного соединения куркумина, ослабляющие интенсивность оксидативного стресса в патогенезе воспалительных заболеваний, подтверждены в многочисленных экспериментальных исследованиях и обобщены в обзорах [69].

Иммуномодулирующий защитный эффект куркумина показан в экспериментальных исследованиях с острым поражением легких бактериальным липолисахаридом [70], *S. aureus* [71] и *K. pneumoniae* [72]: отмечались уменьшение повреждения легочной ткани и накопления в ней нейтрофилов и провоспалительных цитокинов, снижение продукции малонового диальдегида, активности миелопероксидазы, а также усиление эффекта антибиотиков.

Куркумин в составе композитных частиц с оксидом графена препятствовал заражению культуры ткани респираторно-синцитиальным вирусом посредством прямой инактивации и нарушения адгезии вируса к клеткам, оказывая профилактический и терапевтический эффект при респираторно-синцитиальной инфекции [73]. Показана также активность куркумина против вируса гриппа A *in vitro* (ингибирование репликации вируса на клеточной линии рака легкого человека A549) и *in vivo* (уменьшение тяжести инфекции на мышинной модели, в том числе за счет индукции синтеза гемоксигеназы-1 и ингибирования продукции провоспалительных цитокинов в макрофагах вследствие прерывания сигнального пути NF- κ B) [74].

Эффективность куркумина в дополнение к рекомендованной терапии инфекции COVID-19 легкой и средней тяжести у госпитализированных пациентов ($n=76$, средний возраст 54 года) оценивалась в иранском двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [75]. Модифицированный куркумин в биодegradуемых наномицеллах (нанокуркумин) с улучшенной растворимостью, стабильностью и биодоступностью назначался в капсулах по 40 мг 4 раза в день в течение 2 нед. По сравнению с плацебо куркумин способствовал статистически значимому уменьшению частоты кашля, астении, миалгии,

потребности к кислородной поддержке и одышки; кроме того, средний прирост SpO₂ на фоне терапии куркумином был выше, чем в группе плацебо. Авторы пришли к выводу о том, что противовоспалительная активность нанокуркумина потенцирует эффект стандартной терапии COVID-19, способствуя восстановлению после острой воспалительной фазы заболевания у госпитализированных пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания. В другом плацебо-контролируемом исследовании нанокуркумин, назначавшийся пациентам с COVID-19 в капсулах по 40 мг 4 раза в день в течение 2 нед, способствовал уменьшению экспрессии (копий мРНК из мононуклеаров крови) и секреции (концентрации в крови) ИЛ-6 и ИЛ-1 β , что среди прочего может объяснять положительное влияние куркумина на течение заболевания [76].

Бронхолитический эффект водно-спиртового экстракта куркумы, сопоставимый с теофиллином, продемонстрирован в эксперименте с индуцированной метахолином и калием хлоридом констрикцией гладких мышц трахеи у крыс; причем на развитие релаксирующего эффекта не влияли пропранолол, дилтиазем, L-NAME (ингибитор NO-синтазы), глибенкламид и атропин, хлорфенирамин, индометацин, папаверин [77]. Отдельно куркумин показал ингибирующее действие на развитие воспаления дыхательных путей и бронхоконстрикцию на модели бронхиальной астмы у мышей [78].

В нескольких небольших клинических исследованиях оценивали эффект добавления куркумина к стандартной терапии на течение бронхиальной астмы. Так, в одном из исследований ($n=60$) дополнительный прием 500 мг куркумина в капсулах дважды в день на протяжении 30 дней у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой способствовал значимо большему приросту объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) по сравнению с группой стандартной терапии [79]. Аналогичный результат отмечался в исследовании у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением ($n=40$), принимавших куркумин в капсулах по 750 мг дважды в день в течение 2 мес, достигших более выраженного улучшения функциональных показателей ОФВ₁ и ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких по сравнению с группой стандартной терапии [80]. Терапевтический эффект куркумина у пациентов с бронхиальной астмой можно объяснить проявлением противовоспалительной и иммуномодулирующей активности вещества.

На основании экспериментальных и клинических данных куркумин считается безопасным в дозе до 8 г/сут [81]. Куркума и куркумин не вызывали тератогенных и мутагенных эффектов у беременных самок животных, однако для окончательных выводов необходимы дополнительные исследования у человека [82]. В чрезмерных количествах куркумин может вызывать желудочно-кишечные расстройства, стимулировать сокращение матки при беременности, нарушать усвоение железа, снижать свертываемость крови, уменьшать продукцию тестостерона у мужчин и подвижность сперматозоидов [81].

Алоэ настоящее (Aloë vera), или алоэ барбадосское

В качестве растительного сырья используют листья, сок и мякоть. Основными активными компонентами являются антрахиноны, в основном алоины А и В, барбалоин (15–40%), алоэ эмодин; фитогормоны, такие как гиббереллины и ауксины; сапонины – лупеол и пр. [83].

Алоэ оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и противомикробное действие [84]. В ранних работах показана способность водного экстракта алоэ ингибировать ЦОГ и синтез простагландина E₂, оказывая противовоспалительное действие на модели каррагинанового отека лапы у крыс [85], что впоследствии было подтверждено на биоптатах воспаленной слизистой оболочки ободочной и толстой кишки [86]. Установлено также, что лупеол модулирует активность глюкокортикоидных рецепторов, что дополнительно способствует уменьшению воспаления. Кроме того, водный экстракт алоэ снижал продукцию металлопротеиназы-9 в мононуклеарах периферической крови *in vitro* [87]. Антиоксидантная активность экстрактов алоэ и отдельных компонентов продемонстрирована в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [88]. Иммуномодулирующий эффект проявляется в повышении активности макрофагов и стимуляции лейкопоэза и связан с полисахаридами алоэ (в частности, ацеманнаном) [89]. Антибактериальное действие препаратов алоэ обнаружено *in vitro* в отношении бактерий *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* и др. [90, 91]. Отдельные компоненты алоэ проявляли противовирусные свойства, например, лектины ингибировали пролиферацию цитомегаловирусов в клеточной культуре, алоэ эмодин инактивировал вирусы простого герпеса 1 и 2-го типов, варицелла-зостер и гриппа [84]. Установлена также противогрибковая эффективность водных экстрактов алоэ в отношении *C. albicans* [91].

Системное действие препаратов алоэ в терапевтических дозах может сопровождаться индивидуальными реакциями повышенной чувствительности, раздражением слизистой желудка, спазмами желудка, повышением моторики желудочно-кишечного тракта, слабительным эффектом и электролитными нарушениями. Стимуляция моторики желудочно-кишечного тракта и слабительное действие связано в основном с алоином (барбалоином) [92]. Не рекомендуется системное применение препаратов алоэ во время беременности ввиду риска сокращения матки [90].

Перец кубеба (Piper cubeba), или хвостатый перец

В качестве растительного сырья используют плоды. Основными активными компонентами являются лигнаны (в том числе кубебин, хинокинин), алкалоиды (в том числе пиперин), эфирное масло [93]. Как пряность перец кубеба играет важную роль в кухне разных культур. Он имеет своеобразный аромат, напоминающий камфору и перечную мяту.

Перец кубеба обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антибактериальным действием [94]. Аналогично другим рассмотренным растениям противовоспалительный эффект кубебы обусловлен комплексным механизмом. Спиртовой экстракт ингибировал активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, 5-ЛОГ, а также уменьшал образование ИЛ-6 (как показано на моноцитах линии ТНР-1, стимулированных бактериальным липополисахаридом) [95]. Противовоспалительная активность перца кубебы связана как с лигнанами, так и с алкалоидами [96, 97].

Мощную антиоксидантную активность проявляют лигнаны [98] и компоненты эфирного масла плодов кубебы эвгенол и метилэвгенол [99].

Экстракты плодов перца кубебы проявляли высокую антибактериальную активность *in vitro* в отношении мультирезистентных *Enterococcus* spp. и умеренную – против *E. coli* и *P. aeruginosa* [100]. В исследовании P. Ahirrao и соавт. полученные с помощью метанольной экстракции из плодов перца кубебы соединения пеллиторин, сезамин, пипериновая кислота и тетрагидропиперин снижали МПК эритромицина для *S. aureus* (штамм RN4220) в 2–8 раз за счет ингибирования эффлюксной помпы MsrA [101]. В другом исследовании эфирное масло из плодов перца кубебы ингибировало рост метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* – MRSA (штамм ATCC 43300) в МПК 50 мкг/мл, причем с помощью трансмиссионного электронного микроскопа подтверждались серьезные повреждения бактериальных клеток [102]. В то же время в концентрации 25 мкг/мл (0,5 МПК) не возникало различимых на микроскопическом уровне изменений клеток MRSA, однако при рассмотрении в атомно-силовой микроскоп (наноразрешение) определялись нарушения клеточной стенки и цитоплазматической мембраны бактерий, что говорит о возможном механизме антимикробного действия активных компонентов эфирного масла перца.

Установлено, что спиртовой экстракт перца кубебы обладает антиэстрогеновым действием: он значительно ингибировал стимулируемый β-эстрадиолом рост клеток рака молочной железы человека *in vitro*. Данный эффект был обусловлен как блокадой эстрогеновых рецепторов (рекомбинантных человеческого типа α и β), так и ингибированием ароматазы (отвечает за метаболизм андрогенов в эстрогены) [95].

T. Usia и соавт. было показано, что 5 лигнанов, выделенных из перца кубебы, оказывают очень сильное ингибирующее действие на CYP3A4: значения IC₅₀ составили 0,44–1,0 мкмоль и были сопоставимы с IC₅₀ контрольного ингибитора кетоконазола – 0,72 мкмоль [103].

Терминалия беллирийская (Terminalia bellirica)

В медицинских целях используют плоды растения, содержащие активные компоненты: гликозиды (преимущественно беллериканин), танины, флавоноиды, терпеноиды, а также стеролы, лигнаны, сапонины и пр. [104].

Обладает бронхолитическим, антибактериальным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантными эффектами [105].

Бронхолитический эффект экстрактов терминалии обусловлен антихолинергической и антикальциевой активностью [106].

Водный и метанольный экстракты плодов терминалии подавляли рост *S. aureus*, демонстрируя высокую активность *in vitro* [107]. Была установлена способность метанольного экстракта терминалии беллирийской наряду с экстрактами имбиря, чеснока и других растений ингибировать β -лактамазу *in vitro* [108]. Более того, водные и метанольные экстракты плодов терминалии беллирийской проявляли антибактериальную активность (МПК 0,25–4 мг/мл) против MRSA, мультирезистентных *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* и *E. coli*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра [109]. В этом же исследовании, сравнивая антиоксидантную активность различных извлечений, авторы обнаружили, что наибольшим антиоксидантным и антибактериальным потенциалом обладал метанольный экстракт плодов терминалии. Выраженная антиоксидантная активность экстрактов плодов терминалии объясняется высоким содержанием фенольных соединений, в особенности галловой и феруловой кислот [110]. Показана их способность стимулировать экспрессию антиоксидантных ферментов, в том числе гемоксигеназы, каталазы, НАДФ-хинон-оксидоредуктазы 1 [111].

Противовоспалительная активность терминалии беллирийской связана с подавлением экспрессии генов NF- κ B, ФНО- α , ИЛ-6, ЦОГ-2, а также с прямым ингибированием активности ЦОГ-2, 5-ЛОГ, iNOS, миелопероксидазы и снижением продукции провоспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, активных форм кислорода и оксида азота (II) [112].

Иммуномодулирующее действие метанольного экстракта терминалии *in vitro* проявлялось в стимуляции фагоцитарной активности и пролиферации Т- и В-лимфоцитов и продукции лимфоцитарных цитокинов [113].

В исследованиях острой, подострой и хронической токсичности различных экстрактов плодов терминалии беллирийской негативного действия не выявлено [114, 115].

Базилик священный (*Ocimum sanctum*)

В качестве растительного сырья используют листья, семена и целое растение [116]. Листья богаты эфирным маслом с терпеноидами, фенолами, флавоноидами и пр. Семена содержат жирное масло с триглицеридами, в которых преобладает линоленовая кислота, а также стероиды, полисахариды, слизи и пр. [117]. В терапии кашля актуально антимикробное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие компонентов базилика [118].

В исследованиях *in vivo* изучена противовоспалительная активность различных извлечений корня базилика, обладавших также дозозависимым анальгетическим и жаропонижающим действием без каких-либо проявлений токсичности в дозах до 2000 мг/кг массы тела при

пероральном введении [119]. За реализацию антиоксидантного и противовоспалительного действия базилика отвечают фенольные соединения (эвгенол, галловая, кофеиновая, хлорогеновая, розмариновая кислоты и их производные, флавоноиды). Показано, что антиоксидантная активность ряда фенольных компонентов базилика проявляется в микромолярных концентрациях и не уступает или даже превосходит активность витамина Е и синтетических антиоксидантов трет-бутилгидрохинона и бутилгидрокситолуола на различных моделях [120, 121]. В то же время в миллимолярных концентрациях фенольные соединения продемонстрировали ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на 37–97% (максимально – эвгенол), сопоставимое с эффектом микромолярных концентраций ибупрофена, напроксена, ацетилсалициловой кислоты [120]. Помимо фенольных соединений, способность нейтрализовывать свободные радикалы кислорода и хелатировать ионы железа обнаруживалась у полисахаридов из листьев базилика [122].

Флавоноид ориентин (400 мг/мл) подавлял рост *S. aureus* и *K. pneumoniae* – максимальная зона ингибирования составляла соответственно 18,04 и 16,11 мм; при этом его активность усиливалась виценином (400 мг/мл) [123]. Эфирное масло базилика (основной компонент – эвгенол, 74,83%) проявляло антимикробную активность *in vitro* в отношении мультирезистентных *S. aureus* и *E. coli*: отмечалась задержка лаг-фазы для обоих патогенов, в особенности *S. aureus*, и сокращение вдвое роста *E. coli*; МПК для большинства штаммов составляла 1 мг/мл [124]. Кроме того, авторы сообщили о значимой редукции массы биопленок *S. aureus* и *E. coli* и снижении жизнеспособности бактериальных клеток под воздействием эфирного масла базилика.

На модели куриных эмбрионов установлена высокая противовирусная активность экстракта листьев базилика и терпеноидной фракции в отношении вируса гриппа А H9N2 [125].

In vivo исследования иммуномодулирующего эффекта водного и спиртового экстрактов листьев базилика свидетельствуют о стимуляции реакций адаптивного (продукция антител, гиперчувствительность замедленного типа) и врожденного (функция фагоцитов, активность лизоцима) иммунитета [126–128].

Несколько клинических исследований подтверждают иммуномодулирующее действие экстракта базилика священного. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 24 здоровых добровольцев усиление иммунного ответа на фоне 4-недельного ежедневного приема 300 мг спиртового экстракта листьев базилика в капсулах в сравнении с плацебо проявлялось значимым увеличением концентрации интерферона- γ , ИЛ-4, относительного количества Т-хелперов и НК-клеток [129].

Систематический обзор 24 клинических исследований не выявил серьезных нежелательных явлений при приеме экстрактов базилика взрослыми пациентами с различными хроническими заболеваниями; лишь в од-

ном исследовании (n=16) фиксировалось несколько случаев тошноты при употреблении экстракта листьев базилика в капсулах по 250 мг дважды в день [130].

Паслен индийский (*Solanum indicum*)

В качестве сырья используют плоды, семена и корни растения [131]. Основными активными компонентами являются стероидные алкалоиды/гликоалкалоиды (соласодин, соланидин, соласонин, соламаргин, соланин), фитостеролы и пр. [132].

Среди эффектов паслена индийского интерес представляют противовоспалительный, антиоксидантный и антибактериальный [133].

Метанольный экстракт плодов паслена индийского (250 и 500 мг/кг массы тела перорально) проявлял анальгетическое (несколько превосходящее эффект ацетилсалициловой кислоты 100 мг/кг массы тела перорально), противовоспалительное (сопоставимое с эффектом диклофенака натрия 1 мг/кг массы тела перорально) и жаропонижающее (сопоставимое с эффектом парацетамола 150 мг/кг массы тела перорально) действие в модельных экспериментах *in vivo* [134].

Метанольный экстракт плодов паслена индийского продемонстрировал сопоставимый с бутилгидрокситолуолом антиоксидантный эффект при применении в одинаковых концентрациях *in vitro* [135].

Спиртовые экстракты листьев паслена индийского показали умеренную антибактериальную активность *in vitro* против *S. aureus* [136], *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Pseudomonas spp.* [137].

Исследования острой токсичности спиртового экстракта плодов паслена индийского продемонстрировали безопасность его высоких доз [135].

Левоментол

Еще одним активным компонентом сиропа является левоментол. Он представляет собой L-изомер ментола – наиболее стабильного и распространенного в природе изомера ментола. Его получают из эфирного масла различных видов мяты (перечной, канадской, полевой и пр.) либо синтетическим путем [138]. Ментол относится к монотерпенам и обладает противокашлевым, противовоспалительным, антиоксидантным, противомикробным (антибактериальным, противовирусным и противогрибковым) эффектами [139]. Охлаждающий эффект ментола при топическом применении и связанное с ним анальгетическое (анестезирующее) действие развивается в результате активации «холодовых рецепторов» – ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) меластатинового типа (TRPM8) [140]. Однако биологическая функция TRPM8 каналов не ограничивается лишь термочувствительностью. TRPM8 обнаружены в клетках разных тканей, включая респираторный тракт, иммунную систему, где они участвуют в регуляции секреции муцина, цитокинов, металлопротеиназ и пр. [141, 142]. Системные эффекты ментола могут также опосредоваться активацией анги-

риновых (TRPA1) и ваниллоидных (TRPV3) каналов, каппа-опиоидных рецепторов и блокадой потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа [140, 143].

Анализ композиции лекарственных растений в препарате в целом

Сироп Доктор Мом® является примером препарата, приготовленного в традициях аюрведической медицины, известной холистическим принципом к лечению и сохранению здорового долголетия [144]. Данный подход сам по себе предопределяет многокомпонентность состава лекарственного средства. В традиционных медицинских системах Востока все рассмотренные лекарственные растения с глубокой древности считаются полезными при кашле благодаря набору присущих им эффектов.

В отличие от синтетических лекарственных препаратов, фитопрепараты невозможно четко отнести к противокашлевым или отхаркивающим из-за наличия в одном растении нескольких активных компонентов, обладающих различными фармакологическими эффектами. Например, популярная солодка обладает как противокашлевым, так и отхаркивающим эффектом [145]. Это является определенным преимуществом фитопрепаратов на ранних стадиях лечения кашля с трудноотделяемой мокротой. Кроме того, помимо противокашлевого и отхаркивающего действия, на эффективность фитопрепарата влияют дополнительные полезные эффекты – противовоспалительный, антиоксидантный, бронхолитический, иммуномодулирующий, антибактериальный, противовирусный и т.д. [2]. В случае многокомпонентного фитопрепарата отдельные экстракты, действующие однонаправленно, усиливают действие друг друга [146, 147]. Возникает феномен потенцирования – достижения выраженного итогового эффекта лекарственной комбинации от небольших доз каждого ее компонента.

Изложенные эффекты лекарственных растений обобщены в таблице. Как видно из таблицы, противомикробная, противовоспалительная и антиоксидантная активность обнаружена у всех десяти растений. Авторы не претендуют на полноту изложения всех терапевтических эффектов рассматриваемых растений. Вполне вероятно, можно найти экспериментальные исследования, подтверждающие наличие у каждого из растений более широкого спектра свойств, полезных в терапии кашля.

Другой аспект фитотерапии – безопасность. Распространенное мнение об абсолютной безопасности фитопрепаратов ошибочно: возможны нежелательные эффекты, лекарственные взаимодействия фармакокинетического и фармакодинамического типа [148]. Выше были рассмотрены вопросы безопасности применения фитопрепаратов отдельных растений и необходимые меры предосторожности.

В целом сироп Доктор Мом® является безопасным лекарственным средством, однако наличие в составе экстрактов имбиря и перца кубебы не исключает риска по-

тенциальных взаимодействий с лекарствами-субстратами цитохрома P450 (CYP3A4, 2C9, 1A2, 2B6), а также гликопротеина P и белка BCRP. Особую осторожность следует соблюдать у детей, получающих противоопухолевую терапию: от применения сиропа у них в большинстве случаев следует воздержаться.

Вместе с тем преимуществом фитопрепаратов с точки зрения безопасности может являться нейтрализация потенциального побочного действия за счет своих же дополнительных эффектов [149]. Например, противовоспалительный механизм всех рассмотренных выше растений опосредован ингибированием ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2. Известно, что этот механизм ассоциируется с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. По-видимому, избегать развития данных осложнений позволяет наличие у обсуждаемых растений экспериментально подтвержденных дополнительных эффектов:

- гастроэнтеропротективного (солодка [150], алоэ [151], имбирь [152], куркума [81], терминалия беллирийская [153], базилик [118], паслен индийский [133]);
- кардиопротективного (солодка [150], алоэ [154], имбирь [155], девясил кистецветный [156], куркума [81], терминалия беллирийская [153], базилик [118], паслен индийский [133]);
- нефропротективного (алоэ [157], имбирь [158], перец кубеба [159], куркума [81], терминалия беллирийская [153]).

Считается, что в большой мере органопротективные свойства растений обусловлены антиоксидантной активностью флавоноидов и других фенольных соединений [160].

Другой пример нейтрализации нежелательных явлений в рамках многокомпонентного препарата – компенсация эстрогеновой активности солодки и девясила антиэстрогеновым эффектом перца кубебы.

Как обсуждалось выше, изучение токсичности, многочисленные клинические исследования и опыт практического применения свидетельствуют о низкой токсичности каждого из растительных экстрактов в составе препарата. О потенциальном негативном взаимодействии между компонентами на данный момент не известно.

Результаты клинических исследований сиропа Доктор Мом®

В исследовании В.А. Иванова и соавт. [147] терапевтическую эффективность сиропа Доктор Мом® у детей с кашлем на фоне острой респираторной инфекции сравнивали с сиропом корня солодки. Интерес авторов заключался в том, насколько многокомпонентный фитопрепарат эффективнее одного из своих активных компонентов. В исследование были включены 23 ребенка 3–6 лет (в основной группе 13 детей). Режим дозирования соответствовал инструкциям по применению

препаратов (по 1/2 чайной ложке 3 раза в день). Исходно у 93,3% пациентов основной группы и у 90,5% детей из группы сравнения кашель был сухой или с трудноотделяемой мокротой. Умеренное нарушение ночного сна, связанное с кашлем, отмечалось в 23,3–33,3% случаев. Установлено, что сироп Доктор Мом® способствовал более быстрой регрессии интенсивности кашля. Так, к 4-му дню терапии снижение интенсивности кашля отмечалось у 9 (69%) из 13 пациентов основной группы и только у 3 (30%) из 10 в группе сравнения ($p < 0,05$). При этом выявлялись значимые межгрупповые различия в балльной оценке средней интенсивности кашля: $0,86 \pm 0,15$ в основной группе и $0,20 \pm 0,19$ в группе сравнения ($p < 0,05$). Следует отметить, что у всех детей, продолжавших кашлять к 8-му дню лечения, интенсивность кашля была минимальной. На фоне уменьшения частоты и интенсивности кашля к 4-му дню терапии происходила нормализация ночного сна у 63,3% пациентов в основной группе и у 47,6% – в группе сравнения ($p > 0,05$). К 8-му дню терапии нарушения ночного сна, связанные с кашлем, отмечались только у 10% детей основной группы и 9,5% детей группы сравнения, причем во всех случаях нарушения сна были минимально выражены. Отмечалась хорошая переносимость терапии; нежелательных явлений, связанных с лечением, зафиксировано не было.

В другом клиническом исследовании [146] сравнивались эффективность и безопасность трех сиропов – многокомпонентного (Доктор Мом®) и монокомпонентного (экстракт листьев плюща обыкновенного) растительных и синтетического (лазолван), назначавшихся соответственно в 1, 2 и 3-й группах терапии. В исследование включены 90 детей в возрасте 3–7 лет с острым трахеобронхитом в первые 1–3 сут заболевания с симптомами кашля. Длительность терапии составляла 10 дней, дозировка препаратов соответствовала возрасту. Исследование закончили 84 ребенка. Заметное улучшение состояния пациентов отмечалось уже на 7-е сутки болезни: балльная оценка тяжести состояния снизилась примерно на треть у детей 2 и 3-й групп и почти у половины детей 1-й группы. На 14-й день от начала заболевания во всех группах наблюдалось снижение балльной оценки тяжести более чем на 70% от стартовой, что позволяет говорить об эффективности всех препаратов в исследовании. Тем не менее улучшение состояния в динамике от 1–3-го к 14-му дню болезни у детей в 1-й группе достигалось быстрее, чем во 2 и 3-й группах. Более высокая эффективность сиропа Доктор Мом® сопровождалась сопоставимой с сиропами на основе экстракта плюща и лазолвана безопасностью. Переносимость сиропа Доктор Мом® отмечена как хорошая и очень хорошая в 85% случаев врачами и в 97% – родителями больных детей. Аналогичные показатели для сиропа на основе экстракта плюща составили 80 и 87%, а для лазолвана – 80 и 71%. Анализ оценки проведенного лечения, данной родителями пациентов, показал, что они отдают предпочтение растительным препаратам по сравнению с синтетическими. При этом эф-

Фармакологические эффекты экстрактов и отдельных активных компонентов растений, входящих в состав сиропа Доктор Мом®, релевантные для терапии кашля (синтез литературных данных)
Pharmacological effects of the extracts and distinct active components contained in the Doktor MOM syrup that are relevant for cough treatment (literature data synthesis)

Лекарственное растение	Фармакологические эффекты						
	противокашлевый	отхаркивающий	бронхолитический	иммуномодулирующий	противомикробный	противовоспалительный	антиоксидантный
Юстиция сосудистая	+	+	+		+	+	+
Алоэ барбадосское				+	+	+	+
Базилик священный				+	+	+	+
Девясил кистецветный	+	+	+		+	+	+
Имбирь лекарственный	+	+		+	+	+	+
Куркума длинная			+	+	+	+	+
Паслен индийский					+	+	+
Перец кубеба					+	+	+
Солодка голая	+	+		+	+	+	+
Терминалия беллирийская			+	+	+	+	+

фективность (97 и 71%, $p=0,022$) и безопасность (93 и 71%, $p=0,028$) сиропа Доктор Мом® была статистически значимо выше, чем у сиропа лазолвана.

Также было проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование [161] терапевтической эффективности и переносимости сиропа Доктор Мом® и сиропа корня солодки у 59 детей в возрасте 3–15 лет с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей, сопровождающимися кашлем. В исследование включены 59 детей (в основной группе 35 пациентов). Препараты принимались в возрастных дозах в составе комплексной терапии. В обеих группах преобладали пациенты с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. Так, острая респираторная вирусная инфекция выявлялась у 83,3% детей основной группы и 90,5% детей группы сравнения. Оба исследуемых препарата способствовали купированию кашля у подавляющего большинства пациентов к 8–12 дням наблюдения: у 84,4% в основной группе и у 80,0% в группе сравнения. При этом у детей 3–6-летнего возраста сироп Доктор Мом® значительно эффективнее и быстрее снижал интенсивность кашля по сравнению с сиропом корня солодки ($p<0,05$). Выявлена также тенденция к более быстрому снижению частоты кашля у детей в возрасте 3–6 лет при использовании сиропа Доктор Мом® по сравнению с сиропом корня солодки. Эффективное снижение частоты и интенсивности кашля при использовании сиропа Доктор Мом® сопровождалось более быстрой нормализацией ночного сна у детей. У 80,0% детей, получавших сироп Доктор Мом®, и у 75,1% детей, лечившихся сиропом корня солодки, выраженный отхаркивающий эффект наступал уже к 4-му дню от начала терапии. При этом у детей в возрасте 3–6 лет наблюдалась тенденция к более раннему наступлению отхаркивающего эффекта при использовании сиропа Доктор Мом® по сравнению с сиропом корня солодки. У детей в воз-

расте 7–15 лет статистически значимых различий в снижении частоты и интенсивности кашля и темпах проявления отхаркивающего эффекта между изучаемыми лекарственными препаратами выявлено не было. Переносимость терапии в обеих группах была хорошей, однако на фоне приема сиропа корня солодки у 2 (9,5%) детей возникли побочные эффекты (в одном случае – макуло-папулезная сыпь на коже лица и туловища, в другом – тошнота и рвота), потребовавшие отмены препарата.

Заключение

Препараты растительного происхождения характеризуются рядом преимуществ. К ним относятся мягкое терапевтическое действие, низкая токсичность, способность влиять на различные звенья патологического процесса, возможность длительного приема у больных различных возрастных групп, в том числе у детей. Сочетание нескольких компонентов в фитопрепарате расширяет спектр его фармакологической активности, позволяет достигать потенцирования полезных эффектов и нацелено на более быстрое достижение результата лечения в сравнении с монотерапией. Нежелательные эффекты, наблюдаемые при применении препаратов растительного происхождения, как правило, относятся к категории легких по степени тяжести и преходящих. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что растительный сироп от кашля Доктор Мом® является терапевтически эффективным, хорошо переносимым лекарственным средством, сочетающим в себе отхаркивающее и противокашлевое действие, обладающим дополнительными полезными эффектами, и может быть рекомендовано для лечения детей с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта, сопровождающимися кашлем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Chebotaeva T.A. Современные подходы к терапии острого кашля у детей. *Практика педиатра*. 2020;(1):8-13. Chebotaeva T.A. Modern approaches to the treatment of acute cough in children. *Pediatrician's practice*. 2020;(1):8-13 (in Russian).
- Pourova J, Dias P, Pour M et al. Proposed mechanisms of action of herbal drugs and their biologically active constituents in the treatment of coughs: an overview. *Peer J* 2023;(11):e16096. DOI: 10.7717/peerj.16096
- Thakur AK, Taj P. Pharmacological Perspective of Glycyrrhiza glabra Linn: a Mini-Review. *J Anal Pharm Res* 2017;5(5):11-2. DOI: 10.15406/japlr.2017.05.00156
- Hasan MK, Ara I, Mondal MSA, Kabir Y. Phytochemistry, pharmacological activity, and potential health benefits of Glycyrrhiza glabra. *Heliyon* 2021;(7):e07240. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07240
- Yu X, Bao Y, Meng X et al. Multi-pathway integrated adjustment mechanism of licorice flavonoids presenting anti-inflammatory activity. *Oncol Lett* 2019;(18):4956-63. DOI: 10.3892/ol.2019.10793
- Wang H-L, Li Y-X, Niu Y-T et al. Observing Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of glycyrrhizin through regulating COX-2 and pro-inflammatory cytokines expressions in Mice. *Inflammation* 2015;(38):2269-78. DOI: 10.1007/s10753-015-0212-3
- Dang LL, Jin YJ, Yuan Y et al. Licorice: comprehensive review of its chemical composition, pharmacodynamics, and medicinal value. *Acupunct Herb Med* 2024;4(1):136-50. DOI: 10.1097/HM9.000000000000103
- El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A et al. Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of Glycyrrhiza glabra L. (Fabaceae). *Biomolecules* 2020;10(3):352. DOI: 10.3390/biom10030352
- Raphael TJ, Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids glycyrrhizic acid, ursolic acid, oleanolic acid and nomilin on the immune system. *Phytomedicine* 2003;10(6-7):483-9. DOI: 10.1078/094471103322331421
- Ma C, Ma Z, Liao XL et al. Immunoregulatory effects of glycyrrhizic acid exerts anti-asthmatic effects via modulation of Th1/Th2 cytokines and enhancement of CD4(+)CD25(+)Foxp3+ regulatory T cells in ovalbumin-sensitized mice. *J Ethnopharmacol* 2013; 148(3):755-62. DOI: 10.1016/j.jep.2013.04.021
- Irani M, Sarmadi M, Bernard F et al. Leaves antimicrobial activity of Glycyrrhiza glabra L. *Iran J Pharm Res* 2010;(9):425-8.
- Gupta VK, Fatima A, Faridi U et al. Antimicrobial potential of Glycyrrhiza glabra roots. *J Ethnopharmacol* 2008;(116):377-80. DOI: 10.1016/j.jep.2007.11.037
- Cinat J, Morgenstern B, Bauer G et al. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003;361(9374):2045-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13615-x
- Michaelis M, Geiler J, Naczek P et al. Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages. *Med Microbiol Immunol* 2010;199(4):291-7. DOI: 10.1007/s00430-010-0155-0
- Räikkönen K, Martikainen S, Pesonen A et al. Maternal Licorice Consumption During Pregnancy and Pubertal, Cognitive, and Psychiatric Outcomes in Children. *Am J Epidemiol* 2017;185(5):317-28. DOI: 10.1093/aje/kww172
- Shin H, Chung M, Rose DZ. Licorice root associated with intracranial hemorrhagic stroke and cerebral microbleeds. *Neurohospitalist* 2019;9(3):169-71. DOI: 10.1177/1941874418805332
- Ceccuzzi G, Rapino A, Perna B et al. Licorice toxicity: a comprehensive narrative review. *Nutrients* 2023;15(18):3866. DOI: 10.3390/nu15183866
- Pastorino G, Cornara L, Soares S et al. Licorice (Glycyrrhiza glabra): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res* 2018;32(12):2323-39. DOI: 10.1002/ptr.6178
- Ding Y, Brand E, Wang W, Zhao Z. Licorice: Resources, applications in ancient and modern times. *J Ethnopharmacol* 2022;298:115594. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115594
- Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M et al. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012;3(4):125-38. DOI: 10.1177/2042018812454322
- Shamsuddin T, Alam MS, Junaid M et al. Adhatoda vasica (Nees.): A Review on its Botany, Traditional uses, Phytochemistry, Pharmacological Activities and Toxicity. *Mini Rev Med Chem* 2021;21(14):1925-64. DOI: 10.2174/1389557521666210226152238
- Singh SK, Patel JR, Dangi A et al. A complete over review on Adhatoda vasica a traditional medicinal plants. *J Med Plants Stud* 2017;5(1):175-80.
- Kapgate S, Patil A. Adhatoda vasica: a critical review. *Int J Green Pharmacy* 2017;11(4):654-62. DOI: 10.22377/ijgp.v11i04.1341
- Kumar N. Pharmaceutical attributes of Vasa (Adhatoda Vasica Linn.) – a review. *World J Pharmaceutical Res* 2016;5(4):437-55. DOI: 10.20959/wjpr20164-5760
- Jahan Y, Siddiqui HH. Study of Antitussive Potential of Glycyrrhiza Glabra and Adhatoda Vasica using a cough model induced by Sulphur Dioxide gas in mice. *IJPSR* 2012;3(6):1668-74. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.3(6).1668-74
- Nosalova G, Fleskova D, Jurecek L et al. Herbal polysaccharides and cough reflex. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;(187):47-51. DOI: 10.1016/j.resp.2013.03.015
- Ahmad S, Gul S, Gul H, Bangash M. Dual Inhibitory Activities of Adhatoda Vasica against Cyclooxygenase and Lipoxygenase. *JEHSR* 2013;(1).14. DOI: 10.29052/IJEHSR.v1.i1.2013.14-17
- Bajpai VK, Agrawal P, Bang BH, Park YH. Phytochemical analysis, antioxidant and antilipid peroxidation effects of a medicinal plant, Adhatoda vasica. *Front Life Sci* 2015;8(3):305-12. DOI: 10.1080/21553769.2014.1002943
- Duraipandiyar V, Al-Dhabi NA, Balachandran C et al. Antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic properties of vasicine acetate synthesized from vasicine isolated from Adhatoda vasica L. *Biomed Res Int* 2015;2015:727304. DOI: 10.1155/2015/727304
- Srivasarao D, Jayaraj IA, Jayraj R, Prabha ML. A study on Antioxidant and Anti-inflammatory activity of Vasicine against lung damage in rats. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2006;20(1):1-7.
- Alagarsamy K, Shanthi V, Nagasathaya A. Preliminary phytochemical and antibacterial screening of crude extract of the leaf of Adhatoda vasica L. *Int J Green Pharmacy* 2009;(3). DOI: 10.4103/0973-8258.49381
- Zulqarnain RA, Ahmad K, Ullah F et al. In vitro antibacterial activity of selected medicinal plants from lower Himalayas. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(2):581-7.
- Zaki AA, Shaaban MI, Hashish NE et al. Assessment of anti-quorum sensing activity for some ornamental and medicinal plants native to Egypt. *Sci Pharm* 2013;81(1):251-8. DOI: 10.3797/scipharm.1204-26
- Claeson UP, Malmfors T, Wikman G, Bruhn JG. Adhatoda vasica: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data. *J Ethnopharmacol* 2000;72(1-2):1-20. DOI: 10.1016/s0378-8741(00)00225-7
- Shinde A, Rathi B, Chunchuwar M. Pharmaceutical study of Vasa (Adhatoda vasica Linn.). With special reference to its different dosage forms. *GSC Biol Pharmaceut Sci* 2023;(23):9-18. DOI: 10.30574/gscbps.2023.23.3.0197
- Nath D, Sethi N, Singh RK, Jain AK. Commonly used Indian abortifacient plants with special reference to their teratologic effects in rats. *J Ethnopharmacol* 1992;36(2):147-54. DOI: 10.1016/0378-8741(92)90015-j
- Вальчихина О.Ю., Демина Н.Б., Надер А. Корневище имбиря как перспективное растительное сырье для создания лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;4(13):82-90. Valchikhina O.Yu., Demina N.B., Nader A. Ginger rhizome as a promising plant raw material for the creation of medicines. *Development and registration of medicines*. 2015;4(13):82-90 (in Russian).
- Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol* 2008;46(2):409-20. DOI: 10.1016/j.fct.2007.09.085
- Grzanna R, Lindmark L, Fronzoza CG. Ginger – An Herbal Medicinal Product with Broad Anti-Inflammatory Actions. *J Med Food* 2005;8(2):125-32. DOI: 10.1089/jmf.2005.8.125
- Dugasani S, Pichika MR, Nadarajah VD et al. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *J Ethnopharmacol* 2010;127(2):515-20. DOI: 10.1016/j.jep.2009.10.004
- Hasan H, Rauf A, Abd Razik B. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Crude Extracts Isolated from Zingiber Officinale by Different Solvents. *Pharmaceutica Analytica Acta* 2012;3(9). DOI: 10.4172/2153-2435.1000184
- Kumar G, Karthik L, Rao KB. A review on pharmacological and phytochemical properties of Zingiber officinale Roscoe (Zingiberaceae). *J Pharm Res* 2011;(4):2963-6.
- Sharifi-Rad M, Varoni EM, Salehi B et al. Plants of the Genus Zingiber as a Source of Bioactive Phytochemicals: From Tradition to Pharmacy. *Molecules* 2017;22(12):2145. DOI: 10.3390/molecules22122145
- Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT et al. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):1930-6. DOI: 10.1158/1055-9965

45. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine* 2005;12(9):684-701. DOI: 10.1016/j.phymed.2004.07.009
46. Husain I, Dale OR, Idrisi M. Evaluation of the Herb-Drug Interaction (HDI) Potential of Zingiber officinale and Its Major Phytoconstituents. *J Agric Food Chem* 2023;71(19):7521-34. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c07912
47. Rathore S, Raj Y, Debnath P et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, agrotechnology, and conservation of Inula racemosa Hook f. – A critically endangered medicinal plant of the western Himalaya. *J Ethnopharmacol* 2022;283:114613. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114613
48. Seca AM, Grigore A, Pinto DC, Silva A. The genus Inula and their metabolites: from ethnopharmacological to medicinal uses. *J Ethnopharmacol* 2014;154(2):286-310. DOI: 10.1016/j.jep.2014.04.010
49. Vadnere GP, Gaud RS, Singhai AK, Somani RS. Effect of Inula racemosa root extract on various aspects of asthma. *Pharmacologyonline* 2009;(2):84-94.
50. Sekhar AV, Gandhi DN, Rao MN, Rawal UD. An experimental and clinical reevaluation of anti-asthmatic potentialities of devadaru compound (dc). *Indian J Physiol Pharmacol* 2003;47(1):101-7.
51. Firdous Q, Bhat M, Masoodi M. Ethnopharmacology, Phytochemistry and Biological activity of Inula racemosa Hook: A Review. *Int J Res Ayurveda Pharmacy* 2018;(9). DOI: 10.7897/2277-4343.09120
52. Wangchuk P, Jamtsho T. Inula racemosa Hook. f. Pushkarmool: Its Ethnobotanical Uses, Phytochemicals, and Pharmacological Activities. In: A. Sharma, G.A. Nayik (eds). *Immunity Boosting Medicinal Plants of the Western Himalayas*. Springer, Singapore, 2023. DOI: 10.1007/978-981-19-9501-9_11
53. Jaiswal R, Mutreja V, Sohal H, Sharma A. A review on current status of traditional uses, phytochemistry, pharmacology and conservation of Inula racemosa Hook. f. *Materials Today: Proceedings* 2022;68(4):842-7. DOI: 10.1016/j.matpr.2022.06.261
54. Khan A, Shah RD, Pallear S. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activity of Ethanolic extracts of Inula racemosa and Albizia amara. *Int J Pharmacognosy Phytochemical Res* 2011;(3):22-7.
55. Arumugam P, Murugan M, Thangaraj N. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic effects of aqueous extract obtained from root powder of Inula racemosa Hook. f. *J Med Plant Res* 2012;6(14):2801-6. DOI: 10.5897/JMPR11.119
56. Kumar C, Kumar A, Nalli Y et al. Design, synthesis and biological evaluation of alantolactone derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Med Chem Res* 2019;(28):849-56. DOI: 10.1007/s00044-019-02337-1
57. Lim HS, Jin SE, Kim OS et al. Alantolactone from Saussurea lappa exerts antiinflammatory effects by inhibiting chemokine production and STAT1 phosphorylation in TNF- α and IFN- γ -induced in HaCaT cells. *Phytother Res* 2015;(29):1088-96. DOI: 10.1002/ptr.5354
58. Chun J, Choi RJ, Khan S et al. Alantolactone suppresses inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by down-regulating NF- κ B, MAPK and AP-1 via the MyD88 signaling pathway in LPS-activated RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 2012;14(4):375-83. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.08.011
59. Salil S, Bhupinder A, Basheer A. Antioxidant Properties Of Inula Racemosa, A Traditional Herbal Medicine 40. *Internet J Pharmacol* 2012;10(1). DOI: 10.5580/A1434
60. Lateef R, Bhat KA, Chandra S, Banday JA. Antioxidant activity of chloroform extract of inula racemosa from Kashmir Himalayas. *Chemistry J* 2018;1(2):179-85.
61. Sharma V, Hem K, Sharma D et al. Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of Inula racemosa Hook. F. *J Nat Prod Resour* 2016;(2):40-6.
62. Lokhande PD, Gawai KR, Kodam KM et al. Antibacterial Activity of Isolated Constituents and Extract of Roots of Inula racemosa. *Res J Med Plants* 2007;(1):7-12.
63. Amorim MHR, Costa RMG, Lopes C, Bastos MMSM. Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Crit Rev Toxicol* 2013;43(7):559-79. DOI: 10.3109/10408444.2013.813905
64. Rathore S, Raj Y, Debnath P et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, agrotechnology, and conservation of Inula racemosa Hook f. – A critically endangered medicinal plant of the western Himalaya. *J Ethnopharmacol* 2022;(283):114613. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114613
65. Kalachaveedu M, Raghavan D, Telapolu S et al. Phytoestrogenic effect of Inula racemosa Hook f – A cardioprotective root drug in traditional medicine. *J Ethnopharmacol* 2018;(210):408-16. DOI: 10.1016/j.jep.2017.09.001
66. Nisar T, Iqbal M, Raza A et al. Estimation of Total Phenolics and Free Radical Scavenging of Turmeric (Curcuma longa). *Environ Sci* 2015;15(7):1272-7.
67. Khalandar SD, Adithya TN, Basha SJ et al. A current review on Curcuma Longa linn. Plant. *Int J Pharmaceutical Chem Biol Sci* 2018;8(1):68-73.
68. Boskabady MH, Shakeri F, Naghdi F. The Effects of Curcuma Longa L. and its Constituents in Respiratory Disorders and Molecular Mechanisms of Their Action. *Studies Natural Products Chemistry. Chapter 7*. 2020;(68):239-69. DOI: 10.1016/b978-0-12-817905-5.00007-x
69. Sharma P, Rani N, Sharma V, Garg M. An Overview of Pharmacological Potential of Curcuma longa. *Curr Traditional Med* 2023;(10). DOI: 10.2174/2215083810666230329222554
70. Kim J, Jeong SW, Quan H et al. Effect of curcumin (Curcuma longa extract) on LPS-induced acute lung injury is mediated by the activation of AMPK. *J Anesth* 2016;(30):100-8. DOI: 10.1007/s00540-015-2073-1
71. Xu F, Diao R, Liu J et al. Curcumin attenuates staphylococcus aureus-induced acute lung injury. *Clin Respir J* 2015;9(1):87-97. DOI: 10.1111/crj.12113. Erratum in: *Clin Respir J* 2019;13(5):338. DOI: 10.1111/crj.13017
72. Bansal S, Chhibber S. Curcumin alone and in combination with augmentin protects against pulmonary inflammation and acute lung injury generated during Klebsiella pneumoniae B5055-induced lung infection in BALB/c mice. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 4):429-37. DOI: 10.1099/jmm.0.016873-0
73. Yang XX, Li CM, Li YF et al. Synergistic antiviral effect of curcumin functionalized graphene oxide against respiratory syncytial virus infection. *Nanoscale* 2017;(9):16086-92. DOI: 10.1039/C7NR06520E
74. Han S, Xu J, Guo X, Huang M. Curcumin ameliorates severe influenza pneumonia via attenuating lung injury and regulating macrophage cytokines production. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45(1):84-93. DOI: 10.1111/1440-1681.12848
75. Amadi S, Mehrabi Z, Zare M et al. Efficacy of Nanocurcumin as an Add-On Treatment for Patients Hospitalized with COVID-19: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Int J Clin Practice* 2023;(5734675). DOI: 10.1155/2023/5734675
76. Valizadeh H, Abdolmohammadi-Vahid S, Danshina S et al. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020;89(Pt B):107088. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107088
77. Emami B, Shakeri F, Ghorani V, Boskabady MH. Relaxant effect of Curcuma longa on rat tracheal smooth muscle and its possible mechanisms. *Pharm Biol* 2017;55(1):2248-58. DOI: 10.1080/13880209.2017.1400079
78. Subhashini, Chauhan PS, Kumari S et al. Intranasal curcumin and its evaluation in murine model of asthma. *Int Immunopharmacol* 2013;17(3):733-43. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.08.008
79. Abidi A, Gupta S, Agarwal M et al. Evaluation of Efficacy of Curcumin as an Add-on therapy in Patients of Bronchial Asthma. *J Clin Diagn Res* 2014;8(8):HC19-24. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9273.4705
80. Abbas S, Abdulridha M, Shafek M. Effect of Curcumin Supplement on Pulmonary Functions, Total and Differential White Blood Cell Count, Serum Level of Leptin and Body Mass Index in a Sample of Iraqi Patients with Chronic Bronchial Asthma. *Al Mustansiriyah J Pharmaceutical Sci* 2019;19(2):47-58. DOI: 10.32947/ajps.19.02.00403
81. Fuloria S, Mehta J, Chandel A et al. A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of Curcuma longa Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Front Pharmacol* 2022;13:820806. DOI: 10.3389/fphar.2022.820806
82. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (Curcuma Longa) and its Major Constituent (Curcumin) as Nontoxic and Safe Substances: Review. *Phytother Res* 2018;32(6):985-95. DOI: 10.1002/ptr.6054
83. Manvitha K, Bidya B. Aloe vera: a wonder plant its history, cultivation and medicinal uses. *J Pharmacognosy Phytochemistry* 2014;(2):85-8.
84. Kar SK, Bera TK. Phytochemical constituents of Aloe Vera and their multifunctional properties: a comprehensive review. *IJPSR* 2018;9(4):1416-23. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(4).1416-23
85. Vazquez B, Avila G, Segura D, Escalante B. Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. *J Ethnopharmacol* 1996;(55):69-75.
86. Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;(19):521-7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x
87. Vijayalakshmi D, Dhandapani R, Jayaveni S et al. In vitro anti-inflammatory activity of Aloe vera by down regulation of MMP-9 in peripheral blood mononuclear cells. *J Ethnopharmacol* 2012;141(1):542-6. DOI: 10.1016/j.jep.2012.02.04
88. Heř M, Dzedzic K, Górecka D et al. Jędrusek-Golińska A, Gujska E. Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants – A Review. *Plant Foods Hum Nutr* 2019;74(3):255-65. DOI: 10.1007/s11130-019-00747-5
89. Boudreau MD, Beland FA. An evaluation of the biological and toxicological properties of Aloe Barbadensis (Miller), Aloe vera. *J Environ Sci Health* 2006;(24):103-54. DOI: 10.1080/10590500600614303
90. Banik S, Amit BS. Phytochemistry, health benefits and toxicological profile of aloe. *J Pharmacognosy Phytochemistry* 2019;8(3):4499-506.

91. Agarry OO, Olaleye MT, Michael CO. Comparative antimicrobial activities of Aloe vera gel and leaf. *Afr J Biotechnol* 2005;(4):1413-4. DOI: 10.4314/ajb.v4i12.71436
92. Nalimu F, Oloro J, Kahwa I, Ogwang PE. Review on the phytochemistry and toxicological profiles of Aloe vera and Aloe ferox. *Futur J Pharm Sci* 2021;7(1):145. DOI: 10.1186/s43094-021-00296-2
93. Gutierrez RM, Gonzalez AM, Hoyo-Vadillo C. Alkaloids from piper: a review of its phytochemistry and pharmacology. *Mini Rev Med Chem* 2013;13(2):163-93. DOI: 10.2174/138955713804805148
94. Andriana Y, Xuan TD, Quy TN et al. Biological Activities and Chemical Constituents of Essential Oils from Piper cubeba Bojer and Piper nigrum L. *Molecules* 2019;24(10):1876. DOI: 10.3390/molecules24101876
95. Yam J, Schaab A, Kreuter M, Drewe J. Piper cubeba demonstrates anti-estrogenic and anti-inflammatory properties. *Planta Med* 2008;74(2):142-6. DOI: 10.1055/s-2008-1034290
96. Perazzo FF, Rodrigues IV, Maistro EL et al. Anti-inflammatory and analgesic evaluation of hydroalcoholic extract and fractions from seeds of Piper cubeba L. (Piperaceae). *Pharmacognosy J* 2013;5(1):13-6. DOI: 10.1016/j.phcgj.2012.12.001
97. Lima TC, Lucarini R, Volpe AC et al. In vivo and in silico anti-inflammatory mechanism of action of the semisynthetic (-)-cubebin derivatives (-)-hinokinin and (-)-O-benzylcubebin. *Bioorg Med Chem Lett* 2017;27(2):176-9. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.11.081
98. Dwita LP, Iwo MI, Mauludin R, Elfahmi. Neuroprotective potential of lignan-rich fraction of Piper cubeba L. by improving antioxidant capacity in the rat's brain. *Braz J Biol* 2023;(82):e266573. DOI: 10.1590/1519-6984.266573
99. Alminderej F, Bakari S, Almundarij TI et al. Antioxidant Activities of a New Chemotype of Piper cubeba L. Fruit Essential Oil (Methyleugenol/Eugenol): In Silico Molecular Docking and ADMET Studies. *Plants (Basel)* 2020;9(11):1534. DOI: 10.3390/plants9111534
100. Akshita C, Vijay BV, Praveen D. Evaluation of phytochemical screening and antimicrobial efficacy of Mesua ferrea and Piper cubeba fruit extracts against multidrug-resistant bacteria. *Pharmacophore* 2020;(11):15-20.
101. AHIRRAO P, Tambat R, Chandan N et al. MsrA Efflux Pump Inhibitory Activity of Piper cubeba L.f. and its Phytoconstituents against Staphylococcus aureus RN4220. *Chem Biodivers* 2020;17(8):e2000144. DOI: 10.1002/cbdv.202000144
102. Alharbi NS, Khaled JM, Alzaharni KE et al. Effects of Piper cubeba L. essential oil on methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an AFM and TEM study. *J Mol Recognit* 2017;30(1). DOI: 10.1002/jmr.2564
103. Usia T, Watabe T, Kadota S et al. Potent CYP3A4 inhibitory constituents of Piper cubeba. *J Nat Prod* 2005;68(1):64-8. DOI: 10.1021/np0401765
104. Deb A, Barua S, Das B. Pharmacological activities of Baheda (Terminalia bellerica): a review. *J Pharmacognosy Phytochem* 2016;5(1):194-7.
105. Motamarri Saraswathi N, Karthikeyan M, Kannan M, Rajasekar S. Terminalia bellerica, Roxb. – a phytopharmacological review. *Int J Res Pharmaceutical Biomed Sci* 2012;3(1):96-100.
106. Gilani AH, Khan AU, Ali T, Ajmal S. Mechanisms underlying the anti-spasmodic and bronchodilatory properties of Terminalia bellerica fruit. *J Ethnopharmacol* 2008;116(3):528-38. DOI: 10.1016/j.jep.2008.01.006
107. Elizabeth KM. Antimicrobial activity of Terminalia bellerica. *Indian J Clin Biochem* 2005;20(2):150-3. DOI: 10.1007/BF02867416
108. Tandon G. Beta lactamase Inhibitors from Indigenous Herbs and Spices. *Res J Pharmaceutical Biol Chem Sci* 2014;(5):275-85.
109. Dharmaratne MPJ, Manoraj A, Thevanesam V et al. Terminalia bellerica fruit extracts: in-vitro antibacterial activity against selected multidrug-resistant bacteria, radical scavenging activity and cytotoxicity study on BHK-21 cells. *BMC Complement Altern Med* 2018;18(1):325. DOI: 10.1186/s12906-018-2382-7
110. Nampoothiri SV, Binil RSS, Prathapan A et al. In vitro antioxidant activities of the methanol extract and its different solvent fractions obtained from the fruit pericarp of Terminalia bellerica. *Nat Prod Res* 2011;(25):277-87. DOI: 10.1080/14786419.2010.482053
111. Tanaka M, Kishimoto Y, Sasaki M et al. Terminalia bellerica (Gaertn.) Roxb. Extract and Gallic Acid Attenuate LPS-Induced Inflammation and Oxidative Stress via MAPK/NF- κ B and Akt/AMPK/Nrf2 Pathways. *Oxid Med Cell Longev* 2018;(2018): 9364364. DOI: 10.1155/2018/9364364
112. Jayesh K, Helen LR, Vysakh A et al. Ethyl acetate fraction of Terminalia bellerica (Gaertn.) Roxb. fruits inhibits proinflammatory mediators via down regulating nuclear factor- κ B in LPS stimulated Raw 264.7 cells. *Biomed Pharmacother* 2017;(95):1654-60. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.080
113. Saraphanchotiwitthaya A, Sripalakit P, Ingkaninan K. Effects of Terminalia bellerica Roxb. methanolic extract on mouse immune response in vitro. *Mj Int J Sci Tech* 2008;2(2): 400-7.
114. Thanabhorn S, Jaijoy K, Thamaree S, Ingkaninan K. Acute and sub-acute toxicity of the ethanolic extract from the fruits of Terminalia bellerica. *Mahidol Univ J Pharm Sci* 2006;(33):23-30.
115. Sireeratawong S, Jaijoy K, Panunto W et al. Soonthornchareonnon N. Acute and chronic toxicity studies of the water extract from dried fruits of Terminalia bellerica (Gaertn.) Roxb. In Spargue-Dawley rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2012;10(2):223-31. DOI: 10.4314/ajtcam.v10i2.6
116. Bano N, Ahmed A, Tanveer M et al. Pharmacological Evaluation of Ocimum sanctum. *J Bioequiv Availab* 2017;9(3):387-92. DOI: 10.4172/jbb.1000330
117. Singh D, Chaudhuri PK. A review on phytochemical and pharmacological properties of Holy basil (Ocimum sanctum L.). *Industrial Crops Prod* 2018;(118):367-82. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.03.048
118. Siva M, Shanmugam KR, Shanmugam B et al. Ocimum sanctum: a review on the pharmacological properties. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2016;5(3):558-65. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20161491
119. Kumar A, Agarwal K, Maurya AK et al. Pharmacological and phytochemical evaluation of Ocimum sanctum root extracts for its antiinflammatory, analgesic and antipyretic activities. *Pharmacogn Mag* 2015;11(Suppl.1):S217-24. DOI: 10.4103/0973-1296.157743
120. Kelm MA, Nair MG, Strasburg GM, DeWitt DL. Antioxidant and cyclooxygenase inhibitory phenolic compounds from Ocimum sanctum Linn. *Phytochemistry* 2000;7(1):7-13. DOI: 10.1016/S0944-7113(00)80015-X
121. Koroch A, Juliani H, Sims C, Simon J. Antioxidant activity, total phenolics, and rosmarinic acid content in different basil (Ocimum spp.). *Israel J Plant Sci* 2010;(58):191-5. DOI: 10.1560/IJPS.58.3-4.191
122. Subramanian M, Chintalwar GJ, Chattopadhyay S. Antioxidant and radioprotective properties of an Ocimum sanctum polysaccharide. *Redox Rep* 2005;10(5):257-64. DOI: 10.1179/135100005X70206
123. Ali H, Dixit S. In vitro antimicrobial activity of flavanoids of Ocimum sanctum with synergistic effect of their combined form. *Asian Pacific J Tropical Dis* 2012;(2):S396-S398. DOI: 10.1016/s2222-1808(12)60189-3
124. Melo RS, Albuquerque Azevedo AM, Gomes Pereira AM. Chemical Composition and Antimicrobial Effectiveness of Ocimum gratissimum L. Essential Oil Against Multidrug-Resistant Isolates of Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *Molecules* 2019;24(21):3864. DOI: 10.3390/molecules24213864
125. Ghoke SS, Sood R, Kumar N et al. Evaluation of antiviral activity of Ocimum sanctum and Acacia arabica leaves extracts against H9N2 virus using embryonated chicken egg model. *BMC Complement Altern Med* 2018;18(1):174. DOI: 10.1186/s12906-018-2238-1
126. Dashputre NL, Naikwade NS. Preliminary immunomodulatory activity of aqueous and ethanolic leaves extracts of Ocimum basilicum Linn in mice. *Int J Pharm Tech Res* 2010;2(2):1342-9.
127. Das R, Raman R, Saha H, Singh R. Effect of Ocimum sanctum Linn. (Tulsi) extract on the immunity and survival of Labeo rohita (Hamilton) infected with Aeromonas hydrophila. *Aquaculture Res* 2015;(46):1111-21. DOI: 10.1111/are.12264
128. Vaghasiya J, Datani M, Nandkumar K et al. Comparative Evaluation of Alcoholic and Aqueous Extracts of Ocimum Sanctum for Immunomodulatory Activity. *Int J Pharmaceutical Biol Res* 2010;1(1):25-9.
129. Mondal S, Varma S, Bamola VD et al. Double-blinded randomized controlled trial for immunomodulatory effects of Tulsi (Ocimum sanctum Linn.) leaf extract on healthy volunteers. *J Ethnopharmacol* 2011;136(3):452-6. DOI: 10.1016/j.jep.2011.05.012
130. Jamshidi N, Cohen MM. The Clinical Efficacy and Safety of Tulsi in Humans: A Systematic Review of the Literature. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;(2017):9217567. DOI: 10.1155/2017/9217567
131. Sharma V, Hem K, Seth A, Maurya S. Solanum indicum Linn.: An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. *Curr Res J Pharmaceutical Allied Sci* 2017;(1):1-9.
132. Jayanthi A, Anupam M, Subash CV et al. A Brief Review on Pharmacognosy, Phytochemistry and Therapeutic Potential Of Solanum Indicum L. Used in Indian Systems of Medicine. *Asian J Res Chemistry* 2016;9(3):127-32. DOI: 10.5958/0974-4150.2016.00022.5
133. Iqbal M, Sharma SKS, Hussain MS, Mujahid M. An updated ethnobotany, phytochemical and pharmacological potential of Solanum indicum L. *JDDT* 2022;12(2):160-72. DOI: 10.22270/jddt.v12i2.5385
134. Deb PK, Ghosh R, Chakraverty R et al. Phytochemical and Pharmacological Evaluation of Fruits of Solanum indicum Linn. *Int J Pharm Sci Res* 2014;25(2):28-32.
135. Das N, Ghosh R, Bhakta T, Deb P. Evaluation of In-vitro Antioxidant and Anthelmintic Activity of Solanum indicum Linn. Berries. *Indo Am J Pharmaceutical Res* 2013;(3):4123-30.

136. Srividya AR, Arunkumar A, Cherian B et al. Phytochemical and Antimicrobial studies of *Solanum indicum* leaves. *Anc Sci Life* 2009;29(1):3-5.
137. Raorane C, Gavimat CC, Kulkarni S et al. Antibacterial potentials of *Solanum indicum*, *Solanum xanthocarpum* and *Physalis minima*. *Int J Pharmaceutical Applications* 2012;3(4):414-8.
138. Zhao H, Ren S, Yang H et al. Peppermint essential oil: its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. *Bio-med Pharmacother* 2022;(154):113559. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113559
139. Kamatou GPP, Vermaak I, Viljoen AM, Lawrence BM. Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry* 2013;(96):15-25. DOI: 10.1016/j.phytochem.2013.08.005
140. Cheng H, An X. Cold stimuli, hot topic: An updated review on the biological activity of menthol in relation to inflammation. *Front Immunol* 2022;(13):1023746. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1023746
141. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Климиченко К.Ф. и др. Особенности экспрессии рецептора TRPM8 в респираторном тракте больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;(69):19-24. DOI: 10.12737/article_5b96073c5711b1.83866044
Naumov D.E., Gassan D.A., Klimichenko K.F., et al. Features of TRPM8 receptor expression in the respiratory tract of patients with bronchial asthma. *Bulletin of respiratory physiology and pathology*. 2018;(69):19-24. DOI: 10.12737/article_5b96073c5711b1.83866044 (in Russian).
142. Ciaglia T, Vestuto V, Bertamino A et al. On the modulation of TRPM channels: Current perspectives and anticancer therapeutic implications. *Front Oncol* 2023;(12). DOI: 10.3389/fonc.2022.1065935
143. Galeotti N, Di Cesare Mannelli L, Mazzanti G et al. Menthol: a natural analgesic compound. *Neurosci Lett* 2002;322(3):145-8. DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02527-7
144. Сафоничева О.Г., Мартыничик С.А. Принципы Аюрведы с позиций междисциплинарного обоснования технологий персонализированной медицины. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;10(2):249-52.
Safonicheva O.G., Martynichik S.A. Principles of Ayurveda from the standpoint of interdisciplinary justification of personalized medicine technologies. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;10(2):249-52 (in Russian).
145. Kuang Y, Li B, Fan J et al. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds. *Bioorg Med Chem* 2018;26(1):278-84. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.11.046
146. Желенина Л.А., Незабудкина А.С. Рациональный подход к лечению кашля у детей. *Фарматека*. 2019;26(11):60-8. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.11.00-00
Zhelienina L.A., Nezabudkina A.S. Rational approach to the treatment of cough in children. *Pharmateka*. 2019;26(11):60-8. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.11.00-00 (in Russian).
147. Иванов В.А., Суздальников А.В., Заплатников А.Л. Рациональное использование средств от кашля при инфекциях органов дыхания у детей. *РМЖ*. 2006;(19):1368.
Ivanov V.A., Suzdalenkov A.V., Zaplatnikov A.L. Rational use of cough medicines for respiratory infections in children. *RMJ*. 2006;(19):1368 (in Russian).
148. Коротаева М.С., Сидоров А.В., Тихонова И.Г. Этические аспекты фитотерапии. *Медицинская этика*. 2022;10(4):38-42.
Korotaeva M.S., Sidorov A.V., Tikhonova I.G. Ethical aspects of herbal medicine. *Medical Ethics*. 2022;10(4):38-42 (in Russian).
149. Khan AU, Gilani AH. Natural Products Useful in Respiratory Disorders: Focus on Side-Effect Neutralizing Combinations. *Phytother Res* 2015;29(9):1265-85. DOI: 10.1002/ptr.5380
150. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* spp. and Its Bioactive Constituents: Update and Review. *Phytother Res* 2015;29(12):1868-86. DOI: 10.1002/ptr.5487
151. Kim MW, Kang JH, Shin E et al. Processed Aloe vera gel attenuates non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced small intestinal injury by enhancing mucin expression. *Food Funct* 2019;10(9):6088-97. DOI: 10.1039/c9fo01307e
152. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V et al. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food Funct* 2013;4(6):845-55. DOI: 10.1039/c3fo30337c
153. Gupta A, Kumar R, Bhattacharyya P et al. *Terminalia bellirica* (Gaertn.) roxb. (Bahera) in health and disease: A systematic and comprehensive review. *Phytomedicine* 2020;(77):153278. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153278
154. Sabbaghzadegan S, Golsorkhi H, Soltani MH et al. Potential protective effects of Aloe vera gel on cardiovascular diseases: A mini-review. *Phytother Res* 2021;35(11):6101-13. DOI: 10.1002/ptr.7219
155. Fakhri S, Patra JK, Das SK et al. Ginger and Heart Health: From Mechanisms to Therapeutics. *Curr Mol Pharmacol* 2021;14(6):943-59. DOI: 10.2174/1874467213666201209105005
156. Tiwari AK, Gupta PS, Prasad M, Malairajan P. Modulation of *Inula racemosa* Hook Extract on Cardioprotection by Ischemic Preconditioning in Hyperlipidaemic Rats. *J Pharmacopuncture* 2022;25(4):369-81. DOI: 10.3831/KPI.2022.25.4.369
157. Iftkhar A, Hasan IJ, Sarfraz M et al. Nephroprotective Effect of the Leaves of *Aloe barbadensis* (Aloe Vera) against Toxicity Induced by Diclofenac Sodium in Albino Rabbits. *West Indian Med J* 2015;64(5):462-7. DOI: 10.7727/wimj.2016.052
158. Song Z, Fang H, Zhang X et al. Renoprotective Glycoside Derivatives from *Zingiber officinale* (Ginger) Peels. *J Agric Food Chem* 2023;71(41):15170-85. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c05224
159. Drissi B, Mahdi I, Yassir M et al. *Cubeb* (*Piper cubeba* L.f.): A comprehensive review of its botany, phytochemistry, traditional uses, and pharmacological properties. *Front Nutr* 2022;(9):1048520. DOI: 10.3389/fnut.2022.1048520
160. Ullah A, Munir S, Badshah SL et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules* 2020;25(22):5243. DOI: 10.3390/molecules25225243
161. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. и др. Принципы выбора средств от кашля при острых респираторных заболеваниях у детей. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2005;(1):42-6.
Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N. et al. Principles of selection of cough remedies for acute respiratory diseases in children. *Bulletin of pediatric pharmacology and nutrition*. 2005;(1):42-6 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сидоров Александр Вячеславович – д-р мед. наук, зав. каф. фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ЯГМУ, гл. науч. сотр. Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: alekssidorov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1111-2441;
SPIN-код: 5258-9555

Лилеева Елена Георгиевна – канд. мед. наук, доц., зав. базовой каф. инновационной фармации ФГБОУ ВО ЯГМУ.
E-mail: elileeva2006@yandex.ru

Поступила в редакцию: 22.08.2024

Поступила после рецензирования: 27.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr V. Sidorov – Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alekssidorov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-1111-2441; SPIN code: 5258-9555

Elena G. Lileeva – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. E-mail: elileeva2006@yandex.ru

Received: 22.08.2024

Revised: 27.08.2024

Accepted: 29.08.2024