

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236

Боль в горле. Перекрестье проблем и поиски решений

Е.Ю. Радциг¹, А.В. Гуров^{1,2}¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен краткий обзор существующих проблем терапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся болью в горле. Боль в горле является одним из самых частых поводов для назначения системных антибактериальных препаратов в качестве базисной терапии, что, в свою очередь, способствует росту антибиотикорезистентности. В последние годы значительное внимание уделяется влиянию антибактериальной терапии на качественно-количественный состав микробиоты. В обзоре рассматриваются возможности проведения успешной этиотропной терапии в условиях низкого риска развития антибиотикорезистентности и отсутствия отрицательного влияния на микробиоту ротоглотки. Приводятся современные данные, характеризующие фармакологическую активность нерибосомального антимикробного пептида бактериального происхождения грамицидина С и антисептического средства цетилпиридиния хлорида (ЦПХ). Наибольшей эффективности при использовании топических препаратов можно достичь благодаря комбинированному воздействию нескольких синергично действующих компонентов. В обзоре обсуждается возможность комбинированного применения грамицидина С и ЦПХ без риска развития антибиотикорезистентности и влияния на микробиоту. Авторы приходят к заключению, что при выборе препаратов для топической этиотропной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся болью в горле, целесообразно использовать биоценозсберегающую терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: грамицидин С, нерибосомальные антимикробные пептиды, цетилпиридиния хлорид, топическая этиотропная терапия, бактерицидное действие, антибиотикорезистентность, микробиоценозсберегающая терапия, фарингит, тонзиллофарингит.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Радциг Е.Ю., Гуров А.В. Боль в горле. Перекрестье проблем и поиски решений. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):228–236. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236.

Sore throat. Crossing problems and finding solutions

E.Yu. Radtsig¹, A.V. Gurov^{1,2}¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²L.I. Sverzhevskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents a brief review of the current issues relating to the treatment of acute infectious inflammatory diseases associated with sore throat. Painful throat is one of the most common reasons for the administration of systemic antibacterial drugs as a baseline therapy which, in turn, may facilitate a rise in antibiotic resistance. Recently the focus has shifted to the antibacterial therapy impact on the qualitative and quantitative composition of the microbiota. The review elucidates the opportunities of successful etiotropic therapy amid a low risk of the antibiotic resistance development and a lack of the adverse effects on the oropharyngeal microbiota. Updated information is provided characterizing the pharmacological activity of a bacterium-produced non-ribosomal antimicrobial peptide Gramicidin S and Cetylpyridinium chloride, an antiseptic agent. The highest potency of topical medications can be achieved due to the combined action of multiple synergistic components. A potential combined use of Gramicidin S and Cetylpyridinium chloride is discussed in the review from the standpoint of the risk of antibiotic resistance and the impact on microbiota. The authors conclude that for the treatment of infectious inflammatory diseases of the upper respiratory tract associated with sore throat it is advisable to select biocenosis-saving topical etiotropic therapy.

KEYWORDS: Gramicidin S, non-ribosomal antimicrobial peptides, Cetylpyridinium chloride, topical etiotropic therapy, bactericidal activity, antibiotic resistance, microbiocenosis-saving therapy, pharyngitis, tonsillopharyngitis.

FOR CITATION: Radtsig E.Yu., Gurov A.V. Sore throat. Crossing problems and finding solutions. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):228–236 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в горле, развивающаяся в результате инфекционного воспаления верхних дыхательных путей, служит одним из наиболее частых поводов обращения пациентов всех возрастов к специалистам амбулаторного звена, включая оториноларингологические, терапевтические, педиатрические службы, а также семейных врачей и врачей общей практики. Наиболее часто данный симптом возникает при острых респираторных инфекциях (ОРВИ, ОРЗ, назо-

фарингит, ларингофарингит), а также на фоне изолированного поражения глотки (фарингит, тонзиллит, тонзиллофарингит) [1–3].

Актуальность проблемы терапии состояний, сопровождающихся болью в горле, помимо значительной распространенности самих заболеваний, определяется еще рядом аспектов (см. рисунок). Так, несмотря на особенности этиологии, которые кратко будут обсуждаться ниже, боль в горле на протяжении многих десятков лет является одним

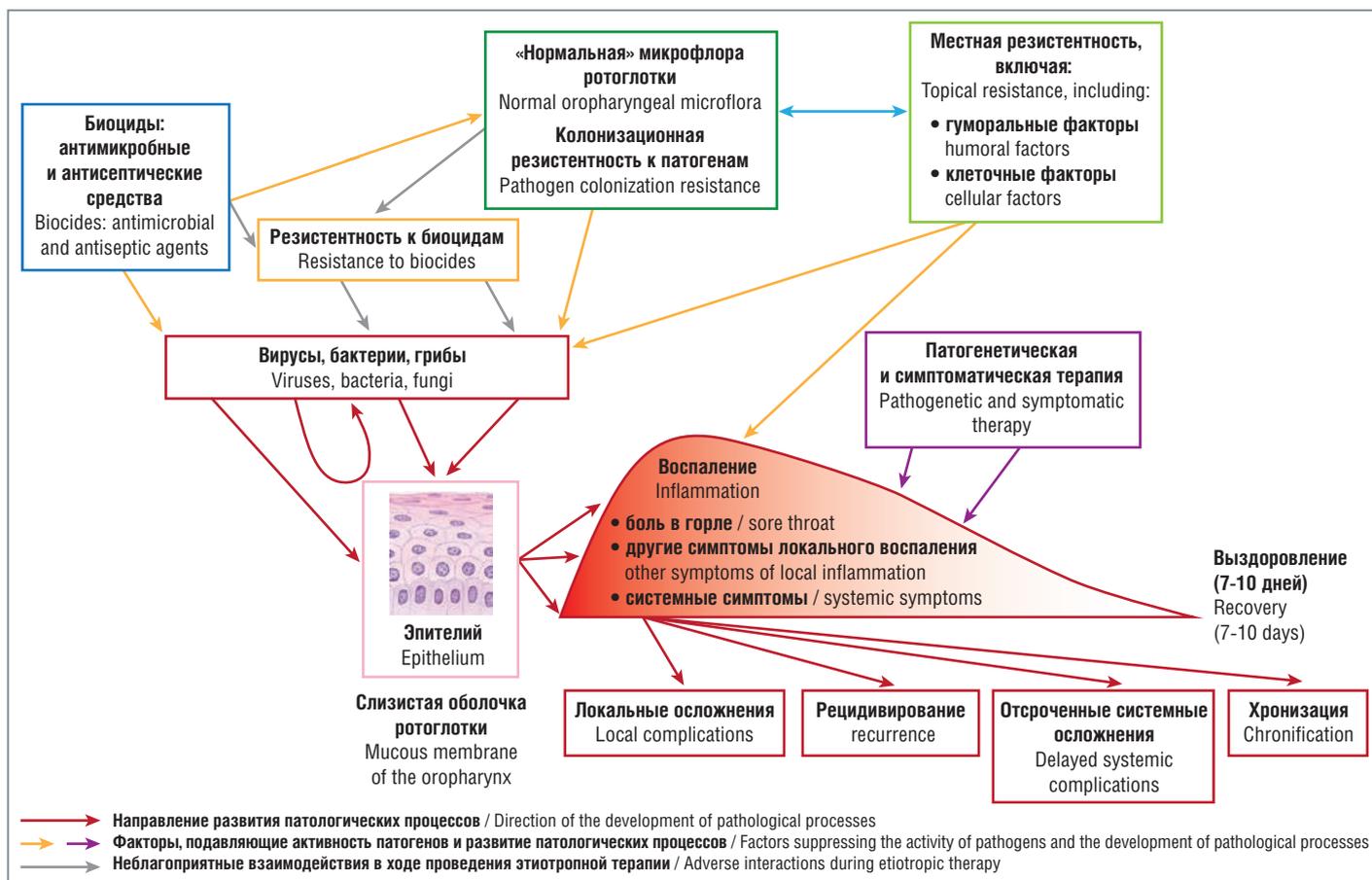


Рисунок. Схема взаимосвязей основных аспектов проблемы терапии боли в горле

Figure. Cluster diagram of the key aspects of sore throat therapy

из самых частых поводов для назначения системных антибактериальных препаратов в качестве базисной терапии [4–6]. В свою очередь, высокая частота применения системных антибактериальных препаратов для лечения боли в горле во многом способствует дальнейшему росту антибиотикорезистентности [6, 7]. Наконец, значительное внимание в последние годы уделяется влиянию антибактериальной терапии на качественно-количественный состав микробиоты [8].

Этиология инфекционных заболеваний, сопровождающихся болью в горле

Среди этиологических факторов инфекционных заболеваний, сопровождающихся болью в горле, вне зависимости от возраста пациентов, доминируют респираторные вирусы (аденовирус, вирус Эпштейна — Барр, вирусы гриппа В и парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, риновирус, бокавирус, метапневмовирус). У детей младше 3 лет частота воспалительных заболеваний глотки вирусной этиологии может достигать 80–90%, но по мере взросления возрастает доля «бактериального» генеза данного заболевания (24% в дошкольном возрасте против 52% в старшем школьном возрасте) [7, 9, 10]. По данным результатов исследований, проведенных в период пандемии COVID-19, вирус SARS-CoV-2 (штаммы дельта и омикрон) также может быть причиной возникновения боли в горле на фоне легкого течения инфекции [11].

Несмотря на то, что, по данным литературы, среди бактериальных возбудителей (особенно у детей

от 3 лет и подростков до 15 лет) лидирующая роль по частоте и клинической значимости отводится *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА)) [2, 7, 9], существуют работы, в которых исследователи демонстрируют меньшую значимость этого возбудителя в генезе острого тонзиллофарингита у педиатрических пациентов [10, 12].

По результатам исследований, нацеленных на выявление этиологической значимости других возбудителей, обсуждается возможная этиологическая роль гемолитических стрептококков групп С и G, *Fusobacterium necrophorum*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* [9, 13, 14].

Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся болью в горле

В соответствии с современными отечественными и международными клиническими рекомендациями инфекции, вызываемые БГСА, требуют лечения с применением системных антибактериальных препаратов с целью предупреждения развития метатонзиллярных и системных осложнений. В настоящее время «золотым стандартом» для подтверждения стрептококковой этиологии заболевания являются экспресс-тесты, основанные на выявлении антигенов или ДНК возбудителя, хотя использование клинических шкал (Centor score, McIsaac score, FeverPain) также допускается. Следует подчеркнуть, что проведение экспресс-тестов не рекомендуется

в возрастных категориях, для которых БГСА-этиология не является преобладающей (дети младше 3 лет, пациенты старше 50 лет). У детей старше 3–5 лет и подростков в сомнительных случаях (при расхождении результатов экспресс-диагностики с клиническими шкалами), а также в группах риска по развитию осложнений рекомендуется проведение классического бактериологического метода исследования [7, 9, 15].

С учетом сохраняющейся высокой чувствительности БГСА к β -лактамам антибиотикам, препаратами первой линии терапии являются пенициллины (предпочтительно применение амоксициллина). В случаях аллергии на препараты пенициллинов назначаются цефалоспорины, а при непереносимости всей β -лактамной группы — макролиды. Однако следует учитывать, что за последнее десятилетие отмечается существенный рост устойчивости БГСА к препаратам этой группы, а также к линкозамидам. Во всех остальных случаях абсолютное большинство клинических руководств рекомендуют проводить лишь симптоматическую терапию, направленную на купирование боли и других сопутствующих жалоб [2, 7, 9, 15]. Обсуждается применение топических препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами, а также анестетиков и антисептиков [16, 17].

Среди причин для отказа от применения именно системных антибиотиков отмечаются риски формирования устойчивости, развития системных нежелательных явлений и отрицательного влияния на микробиоту макроорганизма. Для сокращения использования системных антибактериальных препаратов рекомендуется строгое следование клиническим руководствам (тщательная, последовательная клиническая и лабораторная диагностика) — так называемый «умный» выбор терапии, тактика отсроченного назначения препаратов. Кроме того, в ряде обзоров отмечается, что даже нелеченые случаи БГСА-фарингитов склонны к самоизлечению, и с учетом низкой частоты развития отсроченных осложнений обсуждается возможность отказа от применения системных антибактериальных препаратов у иммунокомпетентных пациентов [15].

Несмотря на активно предпринимаемые усилия, включая создание клинических руководств, различные образовательные проекты и контроль за назначениями, медицинское сообщество испытывает значительные затруднения в реализации стратегий снижения частоты использования системных противомикробных препаратов среди практикующих специалистов различных стран, в том числе стран Европы и Америки с высокоразвитыми системами здравоохранения [2, 4, 6, 18].

Согласно результатам проведенных исследований инфекционно-воспалительные заболевания, сопровождающиеся болью в горле, в значительной степени снижают качество жизни пациентов. Большинство обратившихся за медицинской помощью связывают более выраженную боль именно с развившейся инфекцией, что во многом определяет выбор врача в пользу этиотропной терапии [19].

При более тщательном изучении этиологического профиля с одновременной детекцией вирусных и бактериальных возбудителей очень часто выявляются вирусно-бактериальные ассоциации [3, 10, 11, 20]. Однако авторам не удалось найти публикации результатов исследований, в которых наряду с выявлением вирусных и/или бактериальных возбудителей одновременно прово-

дилось бы комплексное исследование их этиологической значимости по классическим серологическим методикам. В то же время в клинической практике при обсуждении этиотропной терапии не учитывается классический тезис: вирусы открывают ворота очага воспаления для экспансии бактерий, а также тот факт, что в реальности на слизистой оболочке ротоглотки одновременно присутствуют и вирусные, и бактериальные патогены. Именно в отношении патогенеза острого фарингита/тонзиллофарингита логично допустить постепенный, не сразу обозначаемый клиническими маркерами переход преобладающей этиологической роли от вирусов к бактериям, что, возможно, и отражается данными исследований, одновременно выявляющих вирусное и бактериальное присутствие [10, 20, 21].

Наконец, авторы обращают внимание на сочетание двух важных тенденций. С одной стороны, желание уйти от повсеместного применения системных антибактериальных препаратов широкого спектра действия с целью снизить давление на микроорганизмы в целом и в первую очередь снизить агрессивное воздействие на региональные биотопы и микробиом пациента. Следует отметить при этом, что даже в странах с самым высоким уровнем здравоохранения применение узконаправленных антибиотиков потребует проведения значительного комплекса диагностических мероприятий в режиме, приближающемся к режиму реального времени, что в настоящее время является трудноосуществимой стратегией [8]. Вторая важная тенденция заключается в активном применении препаратов, обладающих способностью преодолевать основные механизмы формирования микробной устойчивости, что также может обеспечить снижение угрозы распространения антибиотикорезистентности [22].

Не вдаваясь в подробное описание самих механизмов реализации устойчивости бактерий к действию противомикробных средств, отметим, что в основе их развития можно выделить два принципиально важных направления: мутации в собственном геноме и приобретение генов резистентности посредством горизонтального переноса, в том числе через плазмиды. Двумя другими важнейшими аспектами устойчивости микроорганизмов к действию противомикробных препаратов являются уменьшение их метаболической активности, в частности переход в состояние персистеров, и формирование биопленок. Оценивая перспективы преодоления резистентности и толерантности, следует признать, что с эволюционной точки зрения создание средств, воздействующих на возбудителя инфекции при полном отсутствии риска формирования резистентности, крайне маловероятно. Более реалистичный подход — разработка препаратов, действующих одновременно на несколько мишеней в бактериальной клетке [23].

К таким препаратам относятся антимикробные пептиды, в частности наиболее подробно изученные и длительно применяемые антимикробные полипептиды (АМП) микробного происхождения [24]. Топическое применение АМП благодаря прямому попаданию в очаг воспаления в адекватной и безопасной концентрации позволяет в большей мере, чем системное введение антибактериальных препаратов, добиваться быстрой и полной эрадикации возбудителя, купирования воспаления и болевого синдрома. В отличие от классических антибактериальных препаратов АМП действуют одновременно на несколько мишеней, основной из которых является цитоплазма-

тическая мембрана бактериальной клетки. Гибель микроорганизмов (достижение быстрого бактерицидного эффекта) происходит в очень короткие сроки, что обуславливает существенно более низкий риск формирования устойчивости патогенов.

В фокусе — АМП Грамицидин С

Учитывая вышесказанное, АМП микробного происхождения в последнее время рассматриваются в качестве перспективных средств лечения инфекционных заболеваний в условиях высокого риска развития антибиотикорезистентности к системным препаратам [25]. Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) включило вещества из группы грамицидинов в список одобренных к применению против инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями [24].

В отличие от линейных грамицидинов, открытых Рене Дюбо в составе противомикробных полипептидов (тиотрицин), продуцируемых бактерией *Aneurinibacillus migulanus* (прежнее название — *Bacillus brevis*) в 1939 г. [26], циклический декапептид грамицидин С (грамицидин советский, ГС) был выделен Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бражниковой и описан в 40-х годах XX в. [27].

Молекула ГС является жестким кольцом, обладает амфифильными свойствами за счет наличия заряженной положительно (катионной) и гидрофобной частей. В состав молекулы ГС, синтезируемой нерибосомальным путем, входит в числе других аминокислот крайне редко встречающийся в составе природных белков и пептидов L-орнитин. Высокая стабильность молекулы в совокупности с наличием в составе неканонической аминокислоты позволяет ГС сохранять бактерицидное действие в широком диапазоне pH и избегать протеолитической деградации обычными протеазами микроорганизмов [28].

Благодаря своим свойствам ГС характеризуется выраженным многоцелевым бактерицидным действием в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых дрожжевых грибов. ГС активен в отношении как планктонных форм микроорганизмов, включая клетки-персистеры, так и в отношении биопленок [28–30]. Согласно данным исследований, проведенных в рамках поиска перспективных препаратов против SARS-CoV-2, была выявлена способность ГС значительно снижать вирусную нагрузку в клетках *Vero*, инфицированных SARS-CoV-2, в эффективной концентрации 1,57 мкг/мл с сохранением максимальной эффективности до 24 ч. Кроме того, протеомный анализ показал, что в инфицированных клетках на фоне применения ГС нарушались регуляция и синтез белков, связанных с размножением вируса в клетках *in vitro* [31].

Основным способом реализации бактерицидного действия ГС является нарушение строения и функции липидного бислоя плазматической мембраны бактерий вплоть до образования значительных дефектов в высокой концентрации. За счет низкой молекулярной массы и особенностей строения молекулы ГС обладает, в отличие от других антимикробных пептидов, более высокой проникаемостью и быстро попадает внутрь клеток грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Кроме того, ГС нарушает процессы клеточного дыхания

и деления клеток широкого спектра патогенных бактерий [28, 32, 33].

Дополнительно показано, что одной из ключевых мишеней ГС могут являться молекулы (p)ppGpp (сигнальные молекулы стресса, которые инициируют и регулируют образование биопленок, переход клеток в персистирующее состояние и ряд других адаптационных реакций). Эта активность очевидно лежит в основе способности ГС эффективно ингибировать бактериальную стрессовую реакцию и препятствовать формированию биопленок, а также вызывать киллинг клеток-персистеров [28].

По механизму действия в целом ряде аспектов — влияние на биосинтез и целостность клеточной мембраны, изменение мембранного потенциала, делокализация белка MinD-GFP, активация быстрой потери калия, индукция белков-маркеров мембранного стресса LiaH и TrmB — ГС схож с низином (бактериоцин, продуцируемый стрептококками группы N, такими как *Lactobacillus lactis*), а также с рядом бактериоцинов I и II классов нормобиоты полости рта, в частности с циклическим бактериоцином 1В класса, вырабатываемым *Lactobacillus acidophilus* [34, 35]. В связи с такой функциональной близостью ГС может позитивно взаимодействовать не только с нормальной микрофлорой ротоглотки, но и с факторами местной неспецифической защиты [36].

Крайне высокая протеолитическая стабильность, а также множественные механизмы бактерицидного действия, включая выраженную мембранотропность, могут обуславливать практическое отсутствие случаев выявления у микроорганизмов приобретенной резистентности в отношении ГС в клинической практике вплоть до настоящего времени [24, 28, 37].

Полученные в условиях *in vitro* в ходе целенаправленного эксперимента с применением искусственной индукции, лабораторные штаммы *Staphylococcus aureus* 209P со сниженной чувствительностью к ГС сохраняли чувствительность к другим антибактериальным препаратам, но обладали пониженной на 30% дыхательной активностью и жизнеспособностью [38]. В отличие от ГС, в отношении других антимикробных пептидов, входящих в состав безрецептурных препаратов для лечения боли в горле (линейный грамицидин А, бацитрацин и тиротрицин), в ходе экспериментов по формированию устойчивости было продемонстрировано стабильно сохраняющееся после прекращения действия пептидов увеличение минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении ряда микроорганизмов. Одновременно с возникновением устойчивости к данным пептидам у бактерий сформировалась приобретенная перекрестная устойчивость к классическим противомикробным препаратам (ципрофлоксацин, фузидиевая кислота, гентамицин, цефподоксим, амоксициллин / клавулановая кислота и цефотаксим) [39], что ставит вопрос о пересмотре перспективности этих пептидов в топической этиотропной терапии.

Согласно данным, опубликованным за последние 40 лет, показана высокая бактерицидная активность ГС в отношении грамотрицательных бактерий, включая *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др., с МПК в диапазоне 4–64 мкг/мл. Более активен ГС в отношении грамположительных патогенных микроорганизмов. Например, МПК в отношении *Staphylococcus aureus*, включая штаммы, устойчивые к метициллину (MRSA), начиная с 1981 г. стабильно сохраняется на уровне, не превышающем 8 мкг/мл [40–42]. По данным S. Derbal et al. [43], ГС

в концентрации <10 мкг/мл подавляет рост стрептококков (БГСА-штамм 5448 и ряд других стрептококков).

В проведенном с участием одного из авторов в октябре — декабре 2021 г. исследовании МПК ГС в отношении *Staphylococcus aureus* не превышала 8 мкг/мл, в том числе у клинических изолятов, характеризующихся множественной резистентностью в отношении нескольких групп классических антимикробных препаратов для системного действия (группы β-лактамов, макролидов, респираторных фторхинолонов, тетрациклинов, аминогликозидов и др.), что позволяет в очередной раз сделать вывод об отсутствии у данного патогена устойчивости к ГС [44]. Уровень МПК ГС в отношении всех тестовых патогенов не превышал концентрацию, содержащуюся в широко применяемых в клинической практике лекарственных препаратах (линия Грамминдин® (URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD&m=tn>)). МПК ГС в отношении *Streptococcus pneumoniae*, включая штамм, резистентный к оксацилину и эритромицину, не превышала 16 мкг/мл.

Исследование показало, что различие между МПК и минимальной бактерицидной концентрацией (МБК, концентрация, вызывающая полную гибель бактериальных клеток) ГС в отношении исследуемых клинических изолятов патогенов не превышало 8 раз, что также отражает высокий потенциал бактерицидного действия.

Дополнительно проводили эксперимент, имевший задачей моделирование курсового воздействия ГС, приближенное к применению вещества в составе лекарственных препаратов в клинической практике (7-дневное применение в разовой дозе 1600–3200 мкг по 3–4 раза в сутки согласно инструкции по медицинскому применению препаратов линии Грамминдин®). В данном эксперименте изучали влияние ГС на тестовые патогены в подавляющих и субподавляющих концентрациях (концентрации меньше МПК отражают реальные концентрации, создаваемые при клиническом применении в ротовой полости, а также используются в экспериментах по целенаправленному формированию резистентности микроорганизмов к противомикробным средствам в лабораторных условиях) на плотных и жидких средах. Результаты эксперимента показали, что при многократном ежедневном воздействии ГС на исследуемые микроорганизмы характеристики антимикробной активности ГС (МПК и МБК) не повышались на всем протяжении эксперимента (7 пассажей на плотных и жидких средах). Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокую бактерицидную активность ГС в отношении ведущих возбудителей респираторных инфекций, а в ходе многократного воздействия ГС на патогены, включая обладающие устойчивостью к широко применяемым системным антибиотикам и противомикробным средствам, не было выявлено признаков формирования у них резистентности [44].

Как указывалось выше, в случаях отсутствия показаний к системному назначению противомикробных препаратов в клинической практике широко применяется местная терапия, что нашло отражение в актуальных клинических рекомендациях [9]. Целью назначения местных препаратов являются подавление активности возбудителей инфекции, быстрое достижение противовоспалительного и болеутоляющего эффектов, а также профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки глотки при благоприятном профиле безопасности препарата [9].

Вместе с тем в клинических рекомендациях отмечается наличие нежелательных эффектов и риска развития аллергических реакций, присущих некоторым из данных препаратов, например содержащим хлоргексидин и соединения йода [9]. Кроме того, не для всех местных противомикробных и антисептических средств понята степень и характер их влияния на нормальную микробиоту, что является актуальным аспектом в настоящее время [9].

С учетом всех рассмотренных выше аспектов (широта спектра действия, выраженность терапевтического эффекта противомикробных препаратов, преодоление рисков развития антибиотикорезистентности, а также влияние на местные факторы защиты, включая нормальную микробиоту ротоглотки) наибольшую эффективность при применении топических препаратов можно достичь благодаря комбинированному воздействию нескольких синергично действующих компонентов [45]. Так, помимо топического применения антимикробных пептидов, перспективным может считаться местное использование препаратов, обладающих антисептическими свойствами, которое обеспечит более устойчивое воздействие на широкий спектр возбудителей заболевания [9].

Цетилпиридиния хлорид

К антисептическим средствам, разрешенным для топического применения у детей и взрослых, относится цетилпиридиния хлорид (ЦПХ) — четвертичное аммониевое соединение, широко известное с 1946 г. [46]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрированы безопасность и эффективность применения ЦПХ в полости рта и в глотке [35, 47]. Механизм действия ЦПХ основан на дезинтеграции липидных мембран грамположительных и грамотрицательных патогенных и условно-патогенных бактерий ротовой полости, таких как *Staphylococcus aureus*, включая MRSA, *Streptococcus sanguinis*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также грибов *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Кроме того, ЦПХ препятствует созданию биопленок патогенной микробиоты в полости рта и глотке и проявляет высокую активность в отношении мультимикробных биопленок [48]. Лабораторные исследования влияния антисептиков на микробиоту показали, что ЦПХ оказывал наиболее щадящее воздействие на индигенные микроорганизмы (представители нормальной микробиоты) [49]. Клиническое исследование группы профессора J.R. Radford et al. [50] продемонстрировало отсутствие нарушений нормобиоты полости рта при применении 0,05% раствора ЦПХ 2 раза в день в течение 6 нед. у здоровых добровольцев. Помимо этого, согласно результатам исследований, опубликованных за последние 10 лет, ЦПХ проявляет противовирусную активность в отношении респираторных вирусов (вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы SARS-CoV-2, MERS-CoV, MHV-A59 и HCoV-NL63) [47, 51, 52].

Комбинация грамицидина С и ЦПХ широко применяется в клинической практике в двух лекарственных формах для топической терапии боли в горле (линия препаратов Грамминдин®). Эффективность и безопасность препаратов в форме спрея подтверждены у взрослых и детей в возрасте с 3 лет [35, 53] и в форме таблеток для рассасывания у детей в возрасте 4 года и старше [54, 55].

Известно, что вирусы, обладающие тропностью к эпителию слизистой оболочки носо- и ротоглотки, а также бактериальные патогены и вирусно-бактериальные ассоциации

в процессе развития инфекционного воспаления приводят к выраженным изменениям нормобиоты — одного из важнейших физиологических барьеров и звеньев неспецифической резистентности организма человека в верхних отделах дыхательного и пищеварительного трактов [56].

Возвращаясь к одному из очень важных аспектов, затронутых в статье, следует отметить, что состав и функциональная активность нормальной микробиоты играют ключевую роль в функционировании системы местной резистентности. Нарушение колонизационной резистентности слизистой оболочки респираторного тракта в результате воздействия вирусных и бактериальных возбудителей респираторных инфекций приводит к более легкому развитию указанных инфекций, выраженному длительному и рецидивирующему характеру их течения [57]. В связи с этим при выборе препаратов для топической этиотропной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей целесообразно использовать сценарий биоценозсберегающей терапии [58, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема адекватной терапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся болью в горле, остается актуальной, несмотря на многочисленные исследования, имеющие авторитетные клинические рекомендации и алгоритмы диагностики и терапии.

Актуальность этой темы определяется не только высокой распространенностью данной группы заболеваний среди населения практически всех возрастов — важнейшими аспектами являются выбор терапевтической стратегии с учетом потребностей пациентов, а также последствия антимикробной терапии в виде роста антибиотикорезистентности и снижения колонизационной резистентности слизистой оболочки с развитием дисбиотических изменений.

В настоящее время, с одной стороны, отмечается необоснованно широкое применение практикующими специалистами системных антибактериальных препаратов с указанными выше последствиями, с другой стороны, имеются отдаленные перспективы по внедрению системных узконаправленных противомикробных агентов и формированию по сути новой парадигмы противомикробной терапии в целом. Вместе с тем уже в настоящее время существует вполне реальная возможность решения имеющихся проблем — использование топических комбинированных препаратов, компоненты которых оказывают синергичное этиотропное действие и вместе с тем существенно снижают риск формирования устойчивости микроорганизмов при щадящем влиянии на функционирование нормальной микробиоты ротоглотки, которая является ключевым звеном системы резистентности организма человека. ▲

Литература

1. Van der Velden A.W., Sessa A., Altiner A. et al. Patients with Sore Throat: A Survey of Self-Management and Healthcare-Seeking Behavior in 13 Countries Worldwide. *Pragmat Obs Res.* 2020;11:91–102. DOI: 10.2147/POR.S255872.
2. Krüger K., Töpfer N., Berner R. et al. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(11):188–194. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0121.
3. Wi D., Choi S.H. Positive Rate of Tests for Group A Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. *Children (Basel).* 2021;8(7):599. DOI: 10.3390/children8070599.

4. Saatchi A., Yoo J.W., Schwartz K.L. et al. Quantifying the Gap between Expected and Actual Rates of Antibiotic Prescribing in British Columbia, Canada. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(11):1428. DOI: 10.3390/antibiotics10111428.
5. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.
6. Wilcox C.R., Moore M., Little P. Use of antibiotics for acute sore throat and tonsillitis in primary care. *Br J Gen Pract.* 2022;72(716):136–137. DOI: 10.3399/bjgp22X718793.
7. Cots J.M., Alós J.I., Bárcena M. et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del. *Aten Primaria.* 2015;47(8):532–543 (in Spanish). DOI: 10.1016/j.aprim.2015.02.002.
8. Alm R.A., Lahiri S.D. Narrow-Spectrum Antibacterial Agents—Benefits and Challenges. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(7):418. DOI: 10.3390/antibiotics9070418.
9. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит). 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://sr.minzdrav.gov.ru/recomend/306_2 (дата обращения: 20.08.2022).
10. Радциг Е.Ю., Евсикова М.М., Луговая Ю.В. Клинико-этиологические особенности течения остро го воспаления глотки у детей разных возрастных групп. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(1):130–135. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-130-135.
11. Menni C., Valdes A.M., Polidori L. et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022;399(10335):1618–1624. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
12. Евсикова М.М., Радциг Е.Ю., Варавина М.А. Роль β-гемолитического стрептококка группы А в этиологии острой воспалительной патологии глотки у детей и подростков. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(1):22–24. DOI: 10.17116/otorino20208501122.
13. Pallon J., Sundqvist M., Hedin K. A 2-year follow-up study of patients with pharyngotonsillitis. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):3. DOI: 10.1186/s12879-017-2917-4.
14. Frost H.M., Fritsche T.R., Hall M.C. Beta-Hemolytic Nongroup A Streptococcal Pharyngitis in Children. *J Pediatr.* 2019;206:268–273.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.10.048.
15. Robinson J.L. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs Context.* 2021;10:2020–11–6. DOI: 10.7573/dic.2020-11-6.
16. Schachtel B., Shephard A., Schachtel E. et al. Evidence of the Efficacy of Flurbiprofen 8.75 mg Lozenges for Patients Receiving Antibiotics for Laboratory-Confirmed Streptococcal Pharyngitis. *Ear Nose Throat J.* 2021;1455613211025754. DOI: 10.1177/01455613211025754.
17. Dao V.A., Overhagen S., Bilstein A. et al. Ectoine lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(3):775–783. DOI: 10.1007/s00405-019-05324-9.
18. Havers F.P., Hicks L.A., Chung J.R. et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open.* 2018;1(2):e180243. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0243.
19. Catic T., Kapo B., Pintol Z. et al. An Instrument for Rating Quality of Life Related to Sore Throat in Patients Suffering from Acute Pharyngitis or Tonsillitis. *Mater Sociomed.* 2018;30(1):43–48. DOI: 10.5455/msm.2018.30.43-48.
20. Mistik S., Gokahmetoglu S., Balci E., Onuk F.A. Sore throat in primary care project: a clinical score to diagnose viral sore throat. *Fam Pract.* 2015;32(3):263–268. DOI: 10.1093/fampra/cmv015.
21. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Боль в горле. Современные подходы к лечению. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(4):35–39. DOI: 10.17116/otorino20208504135.
22. ВОЗ. Устойчивость к антибиотикам. 2018 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (дата обращения: 13.08.2022).
23. Сидоренко С.В. Антимикробная резистентность: механизмы и пути преодоления. В сборнике: под ред. Кудрявцева К.В., Паниной Е.М. Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии. М.: Издательство «Перо»; 2020: 95.
24. Bin Hafeez A., Jiang X., Bergen P.J., Zhu Y. Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11691. DOI: 10.3390/ijms222111691.

25. Essack S., Bell J., Burgoyne D.S. et al. Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: An antibiotic stewardship perspective. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):829–837. DOI: 10.1111/jcpt.13012.
26. Dubos R.J. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus: i. Preparation of the agent. Its activity in vitro. *J Exp Med.* 1939;70(1):1–10. DOI: 10.1084/jem.70.1.1.
27. Gause G.F., Brazhnikova M.G. Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds. *Nature.* 1944;154:703. DOI: 10.1038/154703a0.
28. Berditsch M., Afonin S., Reuster J. et al. Supreme activity of gramicidin S against resistant, persistent and biofilm cells of staphylococci and enterococci. *Sci Rep.* 2019;9(1):17938. DOI: 10.1038/s41598-019-54212-z6-11.
29. Yamamura H., Isshiki K., Fujita Y. et al. Gramicidin S-inspired antimicrobial cyclodextrin to disrupt gram-negative and gram-positive bacterial membranes. *Medchemcomm.* 2019;10(8):1432–1437. DOI: 10.1039/c9md00229d.
30. Pavithra G., Rajasekaran R. Gramicidin Peptide to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Int J Pept Res Ther.* 2020;26:191–199. DOI: 10.1007/s10989-019-09828-0.
31. Enayathullah M.G., Parekh Y., Banu S. et al. Gramicidin S and melittin: potential anti-viral therapeutic peptides to treat SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep.* 2022;12(1):3446. DOI: 10.1038/s41598-022-07341-x.
32. Wenzel M., Rautenbach M., Vosloo J.A. et al. The Multifaceted Antibacterial Mechanisms of the Pioneering Peptide Antibiotics Tyrocidine and Gramicidin S. *mBio.* 2018;9(5):e00802–e00818. DOI: 10.1128/mBio.00802-18.
33. Hartmann M., Berditsch M., Hawecker J. et al. Damage of the bacterial cell envelope by antimicrobial peptides gramicidin S and PGLa as revealed by transmission and scanning electron microscopy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3132–3142. DOI: 10.1128/AAC.00124-10.
34. Wenzel M., Kohl B., Münch D. et al. Proteomic response of *Bacillus subtilis* to antibiotics reflects differences in interaction with the cytoplasmic membrane. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):5749–5757. DOI: 10.1128/AAC.01380-12.
35. Захарова И.Н., Геппе Н.А., Сугян Н.Г. и др. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Российская оториноларингология.* 2021;20(1):99–113. DOI: 10.18692/1810-4800-2021-1-99-113.
36. Hancock R.E. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(3):156–164. DOI: 10.1016/S14733099(01)00092-5.27.
37. Pavithra G., Rajasekaran R. Gramicidin Peptide to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Int J Pept Res Ther.* 2020;26:191–199. DOI: 10.1007/s10989-019-09828-0.
38. Bulgakova V.G., Grushina V.A., Polin A.N. Isolation and investigation of *Staphylococcus aureus* strains resistant to the membrane active antibiotic, gramicidin S. *Antibiot Khimioter.* 1993;38(8–9):22–25. PMID: 7518668.
39. Wesgate R., Evangelista C., Atkinson R. et al. Understanding the risk of emerging bacterial resistance to over the counter antibiotics in topical sore throat medicines. *J Appl Microbiol.* 2020;129(4):916–925. DOI: 10.1111/jam.14682.
40. Guan Q., Huang S., Jin Y. et al. Recent Advances in the Exploration of Therapeutic Analogues of Gramicidin S, an Old but Still Potent Antimicrobial Peptide. *J Med Chem.* 2019;62(17):7603–7617. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00156.
41. Kondejewski L.H., Farmer S.W., Wishart D.S. et al. Modulation of structure and antibacterial and hemolytic activity by ring size in cyclic gramicidin S analogs. *J Biol Chem.* 1996;271(41):25261–25268. DOI: 10.1074/jbc.271.41.25261.
42. Yonezawa H., Kaneda M., Tominaga N. et al. Adsorption of ¹⁴C-labeled gramicidin S on cell of bacteria. *J Biochem.* 1981;90(4):1087–1091. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a133560.
43. Derbal S., Hensler M., Fang W., Nizet V. et al. On resin amino acid side chain attachment strategy for the head to tail synthesis of new glutamine containing gramicidin-S analogs and their antimicrobial activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20(19):5701–5704. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.08.015.
44. Сидоренко С.В., Боровкова К.Е., Крышень К.Л., Гуров А.В. Оценка бактерицидной активности грамицидина С в отношении клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* при однократном и многократном (курсовом) воздействии. *Антибиотики и химиотерапия.* 2022;68(5–6): 10–26. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-10-24.
45. Гуров А. В., Мужичкова А.В., Юшкина М.А. Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Лечебное дело.* 2021;3:23–29. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12356.
46. Hagan H.H. Cetylpyridinium chloride as a cutaneous germicide in major surgery. *Arch Surg.* 1946;52(2):149. DOI: 10.1001/archsurg.1946.01230050153003.
47. Mukherjee P.K., Esper F., Buchheit K. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):74. DOI: 10.1186/s12879-016-2177-8.
48. Mao X., Auer D.L., Buchalla W. et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(8):e00576–e00620. DOI: 10.1128/AAC.00576-20.
49. Mao X., Hiergeist A., Auer D.L. et al. Ecological Effects of Daily Antiseptic Treatment on Microbial Composition of Saliva-Grown Microcosm Biofilms and Selection of Resistant Phenotypes. *Front Microbiol.* 2022;13:934525. DOI: 10.3389/fmicb.2022.934525.
50. Radford J.R., Beighton D., Nugent Z., Jackson R.J. Effect of use of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash on normal oral flora. *J Dent.* 1997;25(1):35–40. DOI: 10.1016/S0300-5712(95)00116-6.
51. Esper F.P., Dimaano M.L., Popkin D. et al. Novel Antiviral prevents Viral Upper Respiratory Infections in vitro and in vivo. In: *ID Week 2015.* San Diego: Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2015.
52. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б., Горелов А.В. Цетилпиридиния хлорид в составе комбинированных препаратов для взрослых и детей в период пандемии COVID-19: подтвержденные возможности и перспективы. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(11):728–736. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-728-736.
53. Геппе Н.А., Карпова Е.П., Дронов И.А. и др. Топические препараты для лечения нестрептококкового острого тонзиллофарингита у детей: результаты многоцентрового исследования. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(6):89–94. DOI: 10.17116/otorino20208506184.
54. Радциг Е.Ю., Котова Е.Н., Злобина Н.В. и др. Острый фарингит и тонзиллофарингит у детей — вопрос выбора препарата для местного применения. *Вопросы практической педиатрии.* 2016;11(4):18–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-18-23.
55. Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Котова Е.Н. Лечение воспалительной патологии глотки у детей: системный антибиотик или симптоматическая терапия? *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015;94(3):135–141. (Электронный ресурс.) URL: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/346/2015_3_4314.pdf (дата обращения: 14.09.2022).
56. Dubourg G., Edouard S., Raoult D. Relationship between nasopharyngeal microbiota and patient's susceptibility to viral infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(6):437–447. DOI: 10.1080/14787210.2019.1621168.
57. Nesbitt H., Burke C., Haghi M. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review. *Front Microbiol.* 2021;12:713703. DOI: 10.3389/fmicb.2021.713703.
58. Гуров А.В., Юшкина М.А., Мужичкова А.В. Микробиоценоз-регулирующая терапия воспалительной патологии ротоглотки. *Вестник оториноларингологии.* 2021;86(6):51–56. DOI: 10.17116/otorino20218606151.
59. Радциг Е.Ю., Селькова Е.П., Злобина Н.В. Роль респираторных вирусов в микробиоме носоглотки у детей. *Российская оториноларингология.* 2017;3(88):72–77. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-3-72-77.

References

1. Van der Velden A.W., Sessa A., Altiner A. et al. Patients with Sore Throat: A Survey of Self-Management and Healthcare-Seeking Behavior in 13 Countries Worldwide. *Pragmat Obs Res.* 2020;11:91–102. DOI: 10.2147/POR.S255872.
2. Krüger K., Töpfner N., Berner R. et al. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(11):188–194. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0121.
3. Wi D., Choi S.H. Positive Rate of Tests for Group A Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. *Children (Basel).* 2021;8(7):599. DOI: 10.3390/children8070599.

4. Saatchi A., Yoo J.W., Schwartz K.L. et al. Quantifying the Gap between Expected and Actual Rates of Antibiotic Prescribing in British Columbia, Canada. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(11):1428. DOI: 10.3390/antibiotics10111428.
5. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11):CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.
6. Wilcox C.R., Moore M., Little P. Use of antibiotics for acute sore throat and tonsillitis in primary care. *Br J Gen Pract*. 2022;72(716):136–137. DOI: 10.3399/bjgp22X718793.
7. Cots J.M., Alós J.I., Bárcena M. et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del. *Aten Primaria*. 2015;47(8):532–543 (in Spanish). DOI: 10.1016/j.aprim.2015.02.002.
8. Alm R.A., Lahiri S.D. Narrow-Spectrum Antibacterial Agents-Benefits and Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(7):418. DOI: 10.3390/antibiotics9070418.
9. Clinical guidelines. Acute tonsillitis and pharyngitis. 2021. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2 (access date: 03.08.2022) (in Russ.).
10. Radtsig E.Yu., Evsikova M.M., Lugovaya Yu.V. Clinical and etiological features of the pharynx acute inflammation course in children of different age groups. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021;100(1):130–135 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-130-135.
11. Menni C., Valdes A.M., Polidori L. et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618–1624. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
12. Evsikova M.M., Radtsig E.Yu., Varavina M.A. The role of group A β -hemolytic streptococcus in the etiology of acute inflammatory pathology of the pharynx in children and adolescents. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(1):22–24 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20208501122.
13. Pallon J., Sundqvist M., Hedin K. A 2-year follow-up study of patients with pharyngotonsillitis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):3. DOI: 10.1186/s12879-017-2917-4.
14. Frost H.M., Fritsche T.R., Hall M.C. Beta-Hemolytic Nongroup A Streptococcal Pharyngitis in Children. *J Pediatr*. 2019;206:268–273.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.10.048.
15. Robinson J.L. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs Context*. 2021;10:2020–11–6. DOI: 10.7573/dic.2020-11-6.
16. Schachtel B., Shephard A., Schachtel E. et al. Evidence of the Efficacy of Flurbiprofen 8.75 mg Lozenges for Patients Receiving Antibiotics for Laboratory-Confirmed Streptococcal Pharyngitis. *Ear Nose Throat J*. 2021;1455613211025754. DOI: 10.1177/01455613211025754.
17. Dao V.A., Overhagen S., Bilstein A. et al. Ectoïne lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(3):775–783. DOI: 10.1007/s00405-019-05324-9.
18. Havers E.P., Hicks L.A., Chung J.R. et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180243. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0243.
19. Catic T., Kapo B., Pintol Z. et al. An Instrument for Rating Quality of Life Related to Sore Throat in Patients Suffering from Acute Pharyngitis or Tonsillitis. *Mater Sociomed*. 2018;30(1):43–48. DOI: 10.5455/msm.2018.30.43-48.
20. Mistik S., Gokahmetoglu S., Balci E., Onuk F.A. Sore throat in primary care project: a clinical score to diagnose viral sore throat. *Fam Pract*. 2015;32(3):263–268. DOI: 10.1093/fampra/cmz015.
21. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Nikolaeva Yu.O. Sore throat. Recent trends in treatment. *Bulletin of Otorhinolaryngology=Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(4):35–39 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20208504135.
22. WHO. Resistance to antibiotics. 2018. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (access date: 13.08.2022) (in Russ.).
23. Sidorenko S.V. Antimicrobial resistance: mechanisms and ways to overcome. In: Kudryavtsev K.V., Panina Ye.M. eds. *Molecular and Biological Aspects of Chemistry, Pharmaceuticals and Pharmacology*. M.: Izdatel'stvo "Pero"; 2020: 95 (in Russ.).
24. Bin Hafeez A., Jiang X., Bergen P.J., Zhu Y. Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11691. DOI: 10.3390/ijms222111691.
25. Essack S., Bell J., Burgoyne D.S. et al. Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: An antibiotic stewardship perspective. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):829–837. DOI: 10.1111/jcpt.13012.
26. Dubos R.J. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus: i. Preparation of the agent. Its activity in vitro. *J Exp Med*. 1939;70(1):1–10. DOI: 10.1084/jem.70.1.1.
27. Gause G.F., Brazhnikova M.G. Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds. *Nature*. 1944;154:703. DOI: 10.1038/154703a0.
28. Berditsch M., Afonin S., Reuster J. et al. Supreme activity of gramicidin S against resistant, persistent and biofilm cells of staphylococci and enterococci. *Sci Rep*. 2019;9(1):17938. DOI: 10.1038/s41598-019-54212-z6-11.
29. Yamamura H., Isshiki K., Fujita Y. et al. Gramicidin S-inspired antimicrobial cyclodextrin to disrupt gram-negative and gram-positive bacterial membranes. *Medchemcomm*. 2019;10(8):1432–1437. DOI: 10.1039/c9md00229d.
30. Pavithrra G., Rajasekaran R. Gramicidin Peptide to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26:191–199. DOI: 10.1007/s10989-019-09828-0.
31. Enayathullah M.G., Parekh Y., Banu S. et al. Gramicidin S and melittin: potential anti-viral therapeutic peptides to treat SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2022;12(1):3446. DOI: 10.1038/s41598-022-07341-x.
32. Wenzel M., Rautenbach M., Vosloo J.A. et al. The Multifaceted Antibacterial Mechanisms of the Pioneering Peptide Antibiotics Tyrocidine and Gramicidin S. *mBio*. 2018;9(5):e00802–e00818. DOI: 10.1128/mBio.00802-18.
33. Hartmann M., Berditsch M., Hawecker J. et al. Damage of the bacterial cell envelope by antimicrobial peptides gramicidin S and PGLa as revealed by transmission and scanning electron microscopy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3132–3142. DOI: 10.1128/AAC.00124-10.
34. Wenzel M., Kohl B., Münch D. et al. Proteomic response of *Bacillus subtilis* to lantibiotics reflects differences in interaction with the cytoplasmic membrane. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5749–5757. DOI: 10.1128/AAC.01380-12.
35. Zakhharova I.N., Geppe N.A., Sugyan N.G. et al. Topical etiotropic drugs in the therapy of infectious inflammatory diseases of pharynx in preschool children. Results of multicenter randomized comparative clinical trial. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(1):99–113 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2021-1-99-113.
36. Hancock R.E. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(3):156–164. DOI: 10.1016/S14733099(01)00092-5.27.
37. Pavithrra G., Rajasekaran R. Gramicidin Peptide to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26:191–199. DOI: 10.1007/s10989-019-09828-0.
38. Bulgakova V.G., Grushina V.A., Polin A.N. Isolation and investigation of *Staphylococcus aureus* strains resistant to the membrane active antibiotic, gramicidin S. *Antibiot Khimioter*. 1993;38(8–9):22–25. PMID: 7518668.
39. Wesgate R., Evangelista C., Atkinson R. et al. Understanding the risk of emerging bacterial resistance to over the counter antibiotics in topical sore throat medicines. *J Appl Microbiol*. 2020;129(4):916–925. DOI: 10.1111/jam.14682.
40. Guan Q., Huang S., Jin Y. et al. Recent Advances in the Exploration of Therapeutic Analogues of Gramicidin S, an Old but Still Potent Antimicrobial Peptide. *J Med Chem*. 2019;62(17):7603–7617. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00156.
41. Kondejewski L.H., Farmer S.W., Wishart D.S. et al. Modulation of structure and antibacterial and hemolytic activity by ring size in cyclic gramicidin S analogs. *J Biol Chem*. 1996;271(41):25261–25268. DOI: 10.1074/jbc.271.41.25261.
42. Yonezawa H., Kaneda M., Tominaga N. et al. Adsorption of ¹⁴C-labeled gramicidin S on cell of bacteria. *J Biochem*. 1981;90(4):1087–1091. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a133560.
43. Derbal S., Hensler M., Fang W., Nizet V. et al. On resin amino acid side chain attachment strategy for the head to tail synthesis of new glutamine containing gramicidin-S analogs and their antimicrobial activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20(19):5701–5704. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.08.015.

44. Sidorenko S.V., Borovkova K.E., Gurov A.V. et al. Evaluation of the bactericidal activity of gramicidin C against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* clinical isolates with single and multiple (course) exposure. *Antibiotics and chemotherapy*. 2022;68(7–8):10–26 (in Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-10-24.
45. Gurov A.V., Muzhichkova A.V., Yushkina M.A. An Integrated Approach to Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract. *Lechebnoe delo*. 2021;3:23–29 (in Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12356.
46. Hagan H.H. Cetylpyridinium chloride as a cutaneous germicide in major surgery. *Arch Surg*. 1946;52(2):149. DOI: 10.1001/archsurg.1946.01230050153003.
47. Mukherjee P.K., Esper F., Buchheit K. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):74. DOI: 10.1186/s12879-016-2177-8.
48. Mao X., Auer D.L., Buchalla W. et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(8):e00576–e00620. DOI: 10.1128/AAC.00576-20.
49. Mao X., Hiergeist A., Auer D.L. et al. Ecological Effects of Daily Antiseptic Treatment on Microbial Composition of Saliva-Grown Microcosm Biofilms and Selection of Resistant Phenotypes. *Front Microbiol*. 2022;13:934525. DOI: 10.3389/fmicb.2022.934525.
50. Radford J.R., Beighton D., Nugent Z., Jackson R.J. Effect of use of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash on normal oral flora. *J Dent*. 1997;25(1):35–40. DOI: 10.1016/s0300-5712(95)00116-6.
51. Esper F.P., Dimaano M.L., Popkin D. et al. Novel Antiviral prevents Viral Upper Respiratory Infections in vitro and in vivo. In: *ID Week 2015*. San Diego: Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2015.
52. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B., Gorelov A.V. Cetylpyridinium chloride as a part of a combined medication for adults and children during the COVID-19 pandemic: established and perspective use. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(11):728–736 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-728-736.
53. Geppe N.A., Karpova E.P., Dronov I.A. et al. Topical drugs for the treatment of non-streptococcal acute tonsillopharyngitis in children: results of a multicenter study. *Bulletin of Otorhinolaryngology=Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(6):89–94 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20208506184.
54. Radtsig E.Yu., Kotova E.N., Zlobina N.V. et al. Acute pharyngitis and tonsillopharyngitis in children: the problem of choosing a medication for local application. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):18–23 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-18-23.
55. Radtsig E.Yu., Pivneva N.D., Kotova E.N. Treatment of inflammatory diseases of the throat in children: a systemic antibiotic or a symptomatic therapy? *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(3):135–141. (in Russ.). Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/346/2015_3_4314.pdf (accessed: 14.09.2022).
56. Dubourg G., Edouard S., Raoult D. Relationship between nasopharyngeal microbiota and patient's susceptibility to viral infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(6):437–447. DOI: 10.1080/14787210.2019.1621168.
57. Nesbitt H., Burke C., Haghi M. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review. *Front Microbiol*. 2021;12:713703. DOI: 10.3389/fmicb.2021.713703.
57. Gurov A.V., Yushkina M.A., Muzhichkova A.V. Microbiocenosis-regulating therapy of inflammatory pathology of the oropharynx. *Bulletin of Otorhinolaryngology=Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(6):51–56 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20218606151.
58. Radtsig E.Yu., Sel'kova E.P., Zlobina N.V. The role of respiratory viruses in nasopharynx microbiome in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2017;3(88):72–77 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2017-3-72-77.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Радциг Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4613-922X.

Гуров Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета, профессор кафедры микробиологии и вирусологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, клинических исследований и научного прогнозирования ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ; 117152, Россия, г. Москва, Загородное ш., д. 18а, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9811-8397.

Контактная информация: Радциг Елена Юрьевна, e-mail: radtsig_e@rsmu.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: А.В. Гуров сообщил о получении гранта на проведение независимого экспертного анализа результатов доклинического изучения антимикробной активности грамицидина С в отношении ведущих возбудителей респираторных инфекций, которое по заказу АО «Валента Фарм» в рамках осуществления текущего плана научных работ компании было выполнено независимой исследовательской организацией АО «НПО «Дом фармации».

Статья поступила 09.07.2022.

Поступила после рецензирования 02.08.2022.

Принята в печать 25.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena Yu. Radtsig — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4613-922X.

Aleksandr V. Gurov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Professor of the Department of Microbiology and Virology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; senior researcher of the Division of Epidemiology, Clinical Trials and Prognostic Research, L.I. Sverzhvskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A Build. 2, Zagorodnoe road, Moscow, 117152, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9811-8397.

Contact information: Elena Yu. Radtsig, e-mail: radtsig_e@rsmu.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

Conflict of interests: A.V. Gurov informed that he has received a grant for performing an independent panel review of the results of the pre-clinical study of Gramycidin S antimicrobial activity against the most prevalent pathogens causing respiratory infections. The study was conducted upon request of AO Valenta Pharm within the implementation of the current plan of company's research activities by an independent research organization AO NPO "Home of Pharmacy".

Received 09.07.2022.

Revised 02.08.2022.

Accepted 25.08.2022.