

Исследование фармакокинетики, переносимости и безопасности лекарственных препаратов, содержащих фиксированные комбинации грамицидина С и цетилпиридиния хлорида

В. А. ДЕДКОВА¹, А. М. БАРЦИЦ¹, И. Р. ХАСАНОВА¹, Ю. А. ДЖУРКО², Л. Н. ШИТОВ², В. Н. ШАБРОВ², М. С. ЗАК³, А. А. ГЛОБЕНКО³, А. В. КАПАШИН³, *М. А. ПАСЬКО³

¹ ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

² ООО «КАЯР», Ярославль, Россия

³ АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Резюме

Цель. Сравнительное изучение безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров лекарственных препаратов Граммидин® нео, таблетки для рассасывания и Граммидин®, спрей для местного применения дозированной, производства АО «Валента Фарм», Россия, при их однократном применении здоровыми добровольцами. **Материал и методы.** Проведено открытое двухпериодное рандомизированное исследование с перекрёстным дизайном по изучению безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров лекарственного препарата Граммидин®, спрей для местного применения дозированной, в сравнении с препаратом Граммидин® нео, таблетки для рассасывания. В исследовании включались здоровые добровольцы, которые были рандомизированы в 2 группы в зависимости от последовательности применения препаратов в периодах I и II исследования. Добровольцы, рандомизированные в группу I, в периоде I исследования рассасывали 1 таблетку препарата Граммидин® нео, а в периоде II — исследователь выполнял 4-кратное орошение слизистой оболочки рта и глотки добровольца препаратом Граммидин®, спрей для местного применения дозированной. Добровольцы, рандомизированные в группу 2, получали препараты исследования в обратном порядке. Отмывочный период между применениями препаратов составил 7 дней. Определение концентрации действующих веществ проводилось при помощи валидированной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией с предварительным извлечением аналитов из биоматериала. На протяжении исследования осуществлялся мониторинг основных параметров жизнедеятельности, проводилась оценка лабораторных показателей (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) и данных электрокардиографии (ЭКГ). Появление жалоб, а также любых отклонений от нормальных физиологических значений в общем состоянии добровольцев, лабораторных анализах и параметрах ЭКГ расценивалось исследователями в качестве нежелательных явлений (НЯ). **Результаты.** Из 16 добровольцев, применивших препараты исследования в периодах I и II, только у 6 человек в отдельных временных точках определялись концентрации грамицидина С и цетилпиридиния хлорида, превышающие нижний предел количественного определения (НПКО). В связи с недостаточностью данных выполнить расчёты фармакокинетических параметров не представлялось возможным. В ходе исследования было зарегистрировано 1 НЯ лёгкой степени тяжести у 1 добровольца — «боль в области установки катетера». Связь зарегистрированного НЯ с применением препарата была расценена как неопределённая. Данное НЯ разрешилось самостоятельно и не потребовало дополнительных действий со стороны исследователя. **Заключение.** Проведённое исследование показало, что грамицидин С и цетилпиридиния хлорид при местном нанесении на слизистую оболочку ротоглотки обладают крайне низкой биодоступностью, вследствие чего рассчитать их фармакокинетические параметры при местном нанесении не представлялось возможным. При этом, вне зависимости от применяемой лекарственной формы (таблетки или спрей), исследуемая комбинация действующих веществ обладала благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Ключевые слова. Граммидин®; грамицидин С; цетилпиридиния хлорид; тонзиллофарингит; фармакокинетика

Для цитирования: Дедкова В. А., Барциц А. М., Хасанова И. Р., Джурко Ю. А., Шитов Л. Н., Шабров В. Н., Зак М. С., Глобенко А. А., Капашин А. В., Пасько М. А. Исследование фармакокинетики, переносимости и безопасности лекарственных препаратов, содержащих фиксированные комбинации грамицидина С и цетилпиридиния хлорида. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (9–10): 36–42. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-36-42>. EDN: SMGDXC.

Study of the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Fixed-Dose Combinations of Gramicidin S and Cetylpyridinium Chloride

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com



*Correspondence to:
E-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com



EDN: SMGDXC

VICTORIA A. DEDKOVA¹, AMRINA M. BARTSITS¹, ILMIRA R. KHASANOVA¹,
YURI A. DZHURKO², LEONID N. SCHITOV², VITALY N. SHABROV², MARK S. ZAK³,
ALEXANDER A. GLOBENKO³, ALEKSEY V. KAPASHIN³, *MAKSIM A. PASKO³

¹ Research Center Eco-Safety Ltd, St. Petersburg, Russia

² Quinta-Analytica Yaroslavl LLC, Yaroslavl, Russia

³ Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia

Abstract

The aim of the study was to compare the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of Grammidin® neo, lozenges, and Grammidin®, a metered-dose topical spray, manufactured by Valenta Pharm JSC, Russia, following single-dose administration in healthy volunteers. *Material and methods.* An open-label, randomized, two-period crossover study was conducted to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetic parameters of Grammidin® (metered-dose topical spray) compared to Grammidin® neo (lozenges). Healthy volunteers were randomized into two sequence groups according to the order of drug administration in periods I and II of the study. In group 1, subjects received 1 lozenge of Grammidin® neo during period I. In period II, the same volunteers received 4 sprays of Grammidin® to the oral and pharyngeal mucosa applied by the researcher. Group 2 subjects received the study medications in reverse order. The washout period between administrations of the study drugs was 7 days. Concentrations of the active pharmaceutical substances were determined in plasma using high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) with prior analyte extraction from the biological matrix. The study included ongoing monitoring of vital signs, as well as assessments of laboratory parameters (complete blood count, serum biochemistry, and urinalysis) and standard 12-lead ECG recordings. All subject-reported complaints, as well as any abnormalities or clinically significant deviations from reference ranges in general health status, laboratory findings, or ECG parameters were documented and categorized by the researcher as adverse events (AEs). *Results.* Of the 16 volunteers who received the study drugs in periods I and II, only 6 demonstrated plasma concentrations of gramicidin S and cetylpyridinium chloride above the lower limit of quantification (LLOQ) at isolated time points. Due to the insufficient number of measurable concentrations, pharmacokinetic parameters could not be reliably calculated. During the study, one mild adverse event (AE) was reported in a single volunteer — pain at the catheter insertion site. The relationship between this AE and study drug administration was assessed by the researcher as indeterminate. This AE resolved spontaneously without any therapeutic intervention. *Conclusion.* Topical administration of gramicidin S and cetylpyridinium chloride to the oropharyngeal mucosa resulted in minimal systemic exposure, making pharmacokinetic characterization unfeasible. The fixed-dose combination was safe and well tolerated in all participants, with no meaningful differences observed between the lozenge and spray formulations.

Keywords: Grammidin®, gramicidin S; cetylpyridinium chloride; tonsillopharyngitis; pharmacokinetics

For citation: Dedkova V. A., Bartsits A. M., Khasanova I. R., Dzhurko Y. A., Schitov L. N., Shabrov V. N., Zak M. S., Globenko A. A., Kapashin A. V., Pasko M. A. Study of the pharmacokinetics, tolerability, and safety of fixed-dose combinations of gramicidin S and cetylpyridinium chloride. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (9–10): 36–42. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-36-42>. EDN: SMGDXC. (in Russian)

Введение

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за первичной медицинской помощью. По данным эпидемиологических исследований, каждый взрослый человек на протяжении года отмечает 2–3 эпизода боли в горле, а по частоте обращения к врачам боль в горле занимает второе место, уступая лишь кашлю. В США данный симптом является причиной амбулаторного обращения в 2,1% случаев [1–4].

Выраженность болевого синдрома при ОТФ во многом обусловлена особенностями строения и функциями глотки. Координация совместной работы мышц, участвующих в актах глотания и дыхания, а также чувствительная иннервация осуществляется глоточным нервным сплетением, которое располагается по наружной поверхности среднего сфинктера глотки. Данное сплетение формируется за счёт ветвей языкоглоточного и блуждающего нервов, а также симпатических волокон верхнего шейного ганглия. На уровне глоточных устьев слуховых труб в иннервации глотки также принимает участие ветвь тройничного нерва. На слизистой оболочке глотки нахо-

дится большое количество хемо-, механо-, проприо- и ноцицепторов, что обуславливает интенсивность болевого синдрома при ОТФ [5–6].

ОТФ характеризуется воспалением слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (нёбных миндалин и лимфоидных фолликулов задней стенки глотки). До 80% случаев ОТФ обусловлены вирусными агентами, а в остальных 20% — бактериальными и грибковыми инфекциями. Наиболее частыми возбудителями ОТФ являются респираторные вирусы — риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирус парагриппа, коронавирус, вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус. Среди бактериальных агентов можно выделить *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium diphtheriae* и др. Особую опасность представляет бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), который может вызывать осложнения аутоиммунного характера (ревматическая лихорадка и постстрептококковый гломерулонефрит). Бактериальные инфекции могут развиваться как первично, так и вторично, при присоединении условно-патогенных штаммов на фоне инфекционного процесса.

Как правило, системная антибиотикотерапия показана в случае выявления у пациента БГСА (а также в редких случаях дифтерии, гонококкового тонзиллита и язвенно-некротической ангины Симановского–Плаута–Венсана). При лечении неосложнённых форм ОТФ рекомендуется проводить симптоматическую терапию, которая может включать препараты местного действия [7–10].

Лекарственная комбинация, содержащая грамицидин С и цетилпиридиния хлорид, за счёт способности компонентов влиять на широкий спектр респираторных вирусов и условно-патогенных бактерий, обеспечивает возможность активно воздействовать на очаг инфекционного воспаления [11]. Действующие вещества данной комбинации достаточно давно представлены на фармацевтическом рынке и применяются для лечения заболеваний ротоглотки. При этом сведения об их биодоступности при совместном применении немногочисленны. Целью данного исследования являлось изучение фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости фиксированной комбинации грамицидина С и цетилпиридиния хлорида при местном применении в лекарственных формах спрея и таблеток для рассасывания.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами Надлежащей Клинической Практики (ICH E6(R2) GCP), а также в соответствии с действующим законодательством Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и РФ. Перед проведением исследования было получено одобрение Совета по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике Министрства здравоохранения РФ № 368 от 1 октября 2024 г.) и Министерства здравоохранения РФ (Разрешение № 587 на проведение клинических исследований от 10 декабря 2024 г.).

Проведённое исследование являлось открытым рандомизированным исследованием I фазы, в котором изучалась фармакокинетика, безопасность и переносимость терапии лекарственными препаратами в форме дозированного спрея («Граммидин, спрей для местного применения дозированный», РУ ЛП-№(005329)-(РГ-РУ)) и таблеток для рассасывания («Граммидин нео, таблетки для рассасывания», РУ ЛП-№(007003)-(РГ-РУ)), содержащих фиксированные комбинации грамицидина С и цетилпиридиния хлорида (идентификатор на портале clinicaltrials.gov — NCT06859281).

Перед началом исследования все добровольцы подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включали здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет, которые соответствовали следующим критериям: уровень систолического артериального давления (САД) в пределах от 99 до 129 мм рт. ст., для диастолического артериального давления (ДАД) — от 70 до 89 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 89 ударов/мин; частота дыхательных движений (ЧДД) от 12 до 20 в 1 мин; температура тела от 36,0°C до 36,9°C, индекс массы тела (ИМТ) не менее 18,5 кг/м² и не более 30 кг/м², при этом масса тела мужчин должна была быть более 55 кг, а женщин — более 45 кг; для женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом — отрицательный результат теста на беременность в моче.

Доброволец не включался в исследование при выявлении хотя бы одного из перечисленных критериев: отягощённый аллергологический анамнез; гиперчувствительность и/или лекарственная непереносимость действующих или вспомогательных веществ, входящих в состав препаратов исследования; хронические заболевания органов и систем организма; эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ротовой полости; хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, за исключением аппендэктомии, проведённой за 1 год до процедур скрининга; заболевания/состояния, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на фармакокинетику препаратов исследования; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед. до скрининга; приём лекарственных препаратов (ЛП), оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или функцию печени менее чем за 2 мес. до скрининга; регулярный приём ЛП в течение 2 нед. до скрининга и разовый приём ЛП менее чем за 7 дней до скрининга; донорство крови или плазмы за 3 мес. до проведения скрининга; использование гормональных контрацептивов (у женщин) менее чем за 2 мес. до начала скрининга; применение депо-инъекций лекарственных препаратов менее чем за 3 мес. до начала скрининга; беременность или период лактации, а также положительный анализ на β-ХГЧ или незащищённый половой контакт женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом с нестерилизованным партнёром в течение 30 дней до применения препаратов исследования; участие в другом клиническом исследовании менее чем за 3 мес. перед скринингом или параллельно с настоящим исследованием; приём более 10 единиц алкоголя (1 единица алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких алкогольных напитков) в неделю на протяжении месяца до скрининга или сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении ЛП; курение более 10 сигарет в день в настоящее время или курение указанного количества сигарет в анамнезе в течение 6 мес., предшествовавших скринингу; несогласие воздерживаться от курения на период пребывания в стационаре; употребление алкоголя, кофеина, ксантинсодержащих продуктов, цитрусовых, клюквы, шиповника и зверобоя, а также продуктов их содержащих в течение 7 дней до применения препаратов исследования; дегидратация из-за диареи, рвоты или другой причины в течение последних 24 ч до применения препаратов исследования; положительный результат анализа крови на ВИЧ инфекцию, *Treponema pallidum*, гепатиты В и С, положительный экспресс тест на SARS-CoV-2 (COVID-19), отклонения на ЭКГ в анамнезе и/или на скрининге; положительный анализ мочи на содержание наркотических и сильнодействующих веществ; положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе; принадлежность к уязвимой группе добровольцев (студенты, военнослужащие, работники медицинских организаций, безработные и др.); проведение стоматологических вмешательств менее чем за 3 нед. до скрининга, а также другие причины, которые, по мнению врача-исследователя, могли препятствовать включению добровольца или привести к досрочному выбыванию из исследования.

Критериями исключения являлись: отказ от участия или несоблюдение добровольцем правил участия в исследовании; возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности добровольца; ошибочное включение добровольца в исследование; возникновение в ходе исследования тяжёлого НЯ; необходимость проведения лечения, которое может повлиять на фармакокинетические параметры препаратов исследования; пропуск отбора 2 и более проб крови подряд или 3 и более проб крови в течение одного периода исследования; возникновение рвоты/диареи в течение 6 ч после применения препарата исследования; положительные тесты на содержание наркотических веществ и сильнодействующих лекарственных средств, на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе, экспресс-тест на COVID-19 или β-ХГЧ у женщин, а также любые причины которые могли препятствовать проведению исследования.

Исследование имело перекрёстный дизайн: добровольцы, рандомизированные в группу 1 (последовательность R/T), в периоде I получали лекарственный препарат Грамидин® нео, таблетки для рассасывания, по 1 таблетке однократно после еды, а в периоде II исследователь выполнял 4-кратное орошение слизистой оболочки рта и глотки добровольца препаратом Грамидин®, спрей для местного применения дозированной, однократно после еды. Добровольцы из группы 2 (последовательность T/R) получали препараты в обратном порядке. За 30 мин до применения препаратов добровольцам предоставлялся стандартизированный завтрак.

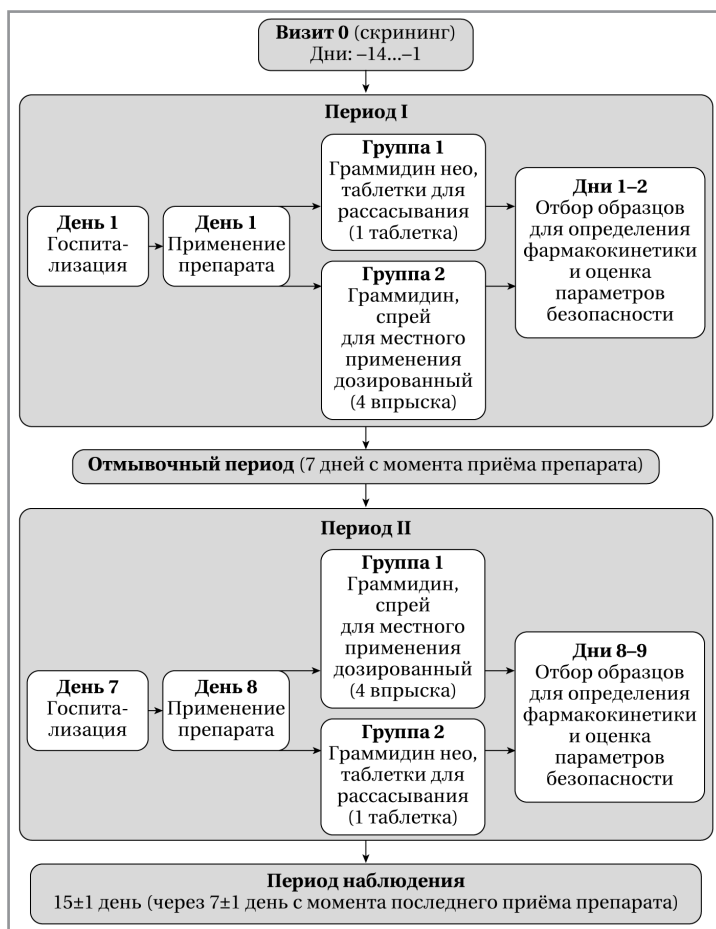
Исследование состояло из периода скрининга (до 14 дней), периодов I и II, в которых добровольцы применяли препараты исследования, разделённых отмывочным периодом (7 дней) и периода наблюдения (7±1 день от момента последнего применения препаратов). Максимальная продолжительность исследования для каждого добровольца не превышала 30 дней. Графическая схема исследования приведена на рисунке.

Отбор образцов крови производился за 45 мин до применения препарата и через 15 мин; 30 мин; 45 мин; 1 ч; 1 ч 20 мин; 1 ч 40 мин; 2 ч; 2,5 ч; 3 ч; 4 ч; 6 ч; 8 ч; 12 ч и 24 ч после применения препаратов исследования. Всего было отобрано 480 образцов крови для фармакокинетического анализа.

Определение концентрации действующих веществ проводили при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-MS/MS). Методика была валидирована по следующим параметрам: селективность, прецизионность, правильность, калибровочный диапазон, нижний и верхний пределы количественного определения, калибровочное уравнение и коэффициент корреляции, стабильность анализов в плазме крови в условиях обработки и в течение всего периода хранения (постпрепаративная стабильность; кратковременная температурная стабильность; стабильность после замораживания/оттаивания), степень экстракции, оценка матричного эффекта и эффект переноса. Линейный диапазон концентраций для определения ожидаемых концентраций цетилпиридиния хлорида составил 10,0–5000,0 пг/мл, а для определения грамицидина С — 0,100–50,000 нг/мл.

Согласно протоколу клинического исследования, планировалось определение следующих фармакокинетических параметров: максимальной концентрации действующих веществ в плазме крови добровольца (C_{max}), минимальной плазменной концентрации действующих веществ (C_{min}), площади под фармакокинетической кривой от нулевого значения времени (момент применения препарата) до отбора последнего образца крови ($AUC_{(0-t)}$), площади под фармакокинетической кривой экстраполированной до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$), остаточной (экстраполируемой) площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» ($AUC_{(0-\infty)}$), периода полувыведения ($t_{1/2}$), константы скорости терминальной элиминации (k_{el}), среднего времени удержания лекарственного вещества в плазме крови (MRT), объёма распределения (V_d) и плазменного клиренса (CL). На основании полученных значений $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} планировалось рассчитать относительную биодоступность исследуемого препарата в лекарственной форме спрея по отношению к препарату сравнения в лекарственной форме таблетки для рассасывания.

Оценка безопасности проводилась путём регистрации жалоб добровольцев, результатов физического обследования, параметров АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела, лабораторных показателей (клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи), данных ЭКГ. На протяжении исследования регистрировали все случаи развития нежелатель-



Графическая схема исследования.
Graphical diagram of the study.

ных явлений (НЯ) и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ). Переносимость препаратов исследования оценивалась по доли добровольцев, которые досрочно прекратили участие в исследовании из-за развития НЯ или СНЯ.

Статистический анализ проводился при помощи специализированного программного обеспечения — SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США).

Результаты

В исследовании приняли участие 16 добровольцев (5 мужчин и 11 женщин). Средний возраст добровольцев ($M \pm SD$) составил $31,44 \pm 8,13$ года, средний рост — $1,72 \pm 0,09$ м, средняя масса тела — $69,18 \pm 12,31$ кг, средний индекс массы тела — $23,3 \pm 3,01$ кг/м². Исследуемые группы не имели статистически значимых различий в распределении участников по полу и антропометрическим данным.

Популяция для оценки концентрации действующих веществ составила 6 человек, у которых только в отдельных временных точках были обнаружены концентрации грамицидина С и цетилпиридиния хлорида, превышающие нижний предел количественного определения. В подавляющем большинстве биообразцов наблюдались нулевые концентрации грамицидина С и цетил-

пиридиния хлорида, в связи с чем выполнить расчёты фармакокинетических параметров не представлялось возможным.

В ходе исследования один доброволец из группы 2 досрочно выбыл на визите наблюдения (не явился на визит), применив препараты в обоих периодах исследования. Суммарная доза для каждого из 16 добровольцев составила 3,24 мг грамицидина С и 1,4 мг цетилпиридиния хлорида. На протяжении исследования было зарегистрировано 1 нежелательное явление (НЯ) лёгкой степени тяжести у одного добровольца (6,25%) в виде болевого синдрома в области установки кубитального катетера. Данное НЯ было отнесено исследователями к системно-органному классу словаря MedDRA «Общие нарушения и реакции в месте введения». Зарегистрированное НЯ разрешилось самостоятельно и не потребовало назначения лекарственных препаратов. Статистически значимых различий между группами терапии в отношении НЯ выявлено не было ($p > 0,05$). Связь с применением препарата для выявленного НЯ была классифицирована как неопределённая.

Обсуждение

В 1942 г. советские учёные Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бражникова представили миру новый антибиотик — грамицидин С (S, советский) [12]. Данное вещество было получено от штамма бактерии *Vaccillus brevis* (спорообразующая палочка). В отличие от других представителей семейства грамицидинов, имеющих линейную структуру, открытое соединение представляло собой циклический декапептид, содержащий 5 аминокислотных остатков: L-орнитин, L-пролин, L-валин, L-лейцин и D-фенилаланин. Данная особенность строения грамицидина С во многом обуславливает антибактериальный спектр его активности [13]. Тиротрицин (смесь тироцидина и линейных грамицидинов), а также линейные грамицидины высокоактивны в отношении грамположительных микроорганизмов, но при этом практически не проявляют бактерицидного действия против грамотрицательных бактерий. В отличие от них грамицидин С способен воздействовать как на грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, а также обладает активностью против вируса SARS-CoV-2 [12, 14, 15].

Открытие цетилпиридиния хлорида относится к 1939 г. Вещество представляет собой четвертичную аммониевую соль, обладающую выраженными антисептическими свойствами. В настоящее время препараты, содержащие цетилпиридиния хлорид, широко используются в виде растворов для полоскания рта, входят в состав зубных паст и топических лекарственных форм для лечения заболеваний ротоглотки. Ме-

ханизм действия цетилпиридиния хлорида связан с абсорбцией молекулы на мембране бактериальных клеток, что нарушает её функции и приводит к гибели клеток [16, 17]. Кроме того, как антисептик, цетилпиридиния хлорид обладает широким спектром противовирусной активности, в частности, против возбудителей острых респираторных вирусных инфекций [18].

По данным Z. Elgamal и соавт. [19] микрофлора ротоглотки здорового человека представлена следующими родами бактерий: *Corynebacterium*, *Rothia*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Streptococcus*, *Vaillonella*, *Haemophilus*, *Moraxella*. В результате воздействия вирусных и бактериальных возбудителей респираторных инфекций нарушается баланс симбионтных и патобионтных участников комменсальной микрофлоры. Это, в свою очередь, способствует более лёгкому развитию указанных инфекций и более тяжёлому их течению [20]. Одним из важнейших факторов колонизационной резистентности и устойчивости бактериальной симбионтной флоры является продукция её представителями антимикробных пептидов, бактериоцинов и бактерициноподобных белков, позволяющих подавлять развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [21, 22]. По механизму действия (влияние на синтез, целостность и функции цитоплазматической мембраны, а также клеточной стенки патобионтов с формированием экструзий мембраны, значительное изменение мембранного потенциала, сочетающееся с быстрым внеклеточным выходом ионов калия, а также, ряд других изменений) грамицидин С близок к некоторым бактериоцинам, продуцируемым комменсалами-симбионтами [13, 23].

В 1946 г. Г.Ф. Гаузе отмечал, что грамицидин С (S) бактерициден в отношении резистентных к терапии пенициллином и сульфаниламидами энтерококков [12]. По прошествии более чем 70 лет практического применения, можно констатировать, что у бактерий практически отсутствует приобретённая резистентность к терапии грамицидином С [24], в то время как сам грамицидин С в ходе мониторинга антимикробной активности продемонстрировал высокую бактерицидную активность против мультирезистентных штаммов *S. aureus* [14]. Это обусловлено высокой стабильностью молекулы, которая позволяет ей сохранять бактерицидное действие в широком диапазоне pH и избегать протеолитической деградациии под действием протеаз микроорганизмов [11]. Совместная комбинация грамицидина С и цетилпиридиния хлорида позволила расширить спектр активности готового лекарственного препарата против возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний глотки вирусной и бактериальной этиологии, что особенно

важно в условиях широкого распространения полирезистентной бактериальной флоры [11, 14, 25]. Вместе с тем, как было показано результатами рандомизированного клинического исследования, добавление антимикробного пептида (грамцидин С), функционально схожего с бактериоцинами нормальной микрофлоры, к антисептическому компоненту позволяет не только ускорить достижение и улучшить клинический результат, но и оказать микробиоценоз-сберегающее влияние [25].

Заключение

В ходе исследования была изучена биодоступность фиксированной комбинации грамицидина С и цетилпиридиния хлорида при применении в виде топических лекарственных форм — дозированного спрея и таблеток для рассасывания. Фармакокинетические параметры действующих веществ не были рассчитаны, по-

скольку в большинстве случаев валидированная высокочувствительная методика определяла нулевые значения концентрации в плазме крови. Таким образом, исследование подтвердило крайне низкую биодоступность грамицидина С и цетилпиридиния хлорида, что исключает возможность системного действия данных компонентов при местном нанесении на слизистую оболочку ротоглотки. Оба исследуемых препарата показали благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента Фарм», исследовательского центра и биоаналитической лаборатории на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

Литература/References

1. Овчинников А. Ю., Мирошниченко Н. А., Акопян Л. В., Рябинин В. А. Сравнительная характеристика эффективности местной терапии при остром тонзиллофарингите. Вестник оториноларингологии. 2022; 87 (2): 17–21. doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20228702117>. [Ovchinnikov A. Yu., Miroshnichenko N. A., Akopyan L. V., Ryabinin V. A. Comparative characteristics of the effectiveness of local therapy in acute tonsillopharyngitis. Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii. 2022; 87 (2): 17–21. doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20228702117>. (in Russian)]
2. Мальцева Г. С. Лечение больных острым тонзиллофарингитом. Справочник поликлинического врача. 2012; 7: 23–27. [Maltseva G. S. Treatment of patients with acute tonsillopharyngitis. Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha. 2012; 7: 23–27 (in Russian)]
3. Егорова О. А. Местная терапия боли в горле на фоне антибиотикорезистентности. Медицинский совет. 2022; 16 (8): 68–76. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76>. [Egorova O. A. Local therapy of sore throat against the background of antibiotic resistance. Meditsinskiy Sovet. 2022; 16 (8): 68–76. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76>. (in Russian)]
4. Карпищенко С. А., Колесникова О. М. Местная терапия острого тонзиллофарингита. РМЖ. 2022; 2: 50–54. [Karpischenko S. A., Kolesnikova O. M. Topical therapy of acute tonsillopharyngitis. RMJ. 2022; 2: 50–54. (in Russian)]
5. Бойкова Н. Э. Местная терапия острых воспалительных заболеваний глотки — современные подходы. РМЖ. 2012; 3: 116. [Boikova N. E. Local therapy of acute inflammatory diseases of the pharynx — modern approaches. RMJ. 2012; 3: 116. (in Russian)]
6. Чарушин А. О., Еловиков А. М., Чарушина И. П., Бородулина И. И. Острая воспалительная патология ротоглотки. Учебное пособие. ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Пермь: 2024; 126. ISBN 978-5-7812-0710-7. [Charushin A. O., Yelovikov A. M., Charushina I. P., Borodulina I. I. Acute inflammatory pathology of the oropharynx. Study guide. Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner. Perm: 2024; 126. ISBN 978-5-7812-0710-7. (in Russian)]
7. Радциг Е. Ю., Богомильский М. Р., Котова Е. Н., Пивнева Н. Д. Боль в горле: симптом и способы лечения. РМЖ. 2012; 16: 832. [Radtsig E. Yu., Bogomilsky M. R., Kotova E. N., Pivneva N. D. Sore throat: symptom and treatment methods. RMJ. 2012; 16: 832. (in Russian)]
8. Росаткевич А. Г., Павлычева Д. К., Денисюк Д. А., Антиплат Н. А., Сметанина С. В., Лазарева Н. Б., Пайганова Н. Э. Применение топических антисептических средств при остром тонзиллофарингите: оценка современных тенденций лечения и профилактики осложнений. Терапия. 2019; 6 (32): 183–189. [Rosatkevich A. G., Pavlycheva D. K., Denisjuk D. A., Antipyat N. A., Smetanina S. V., Lazareva N. B., Pavganova N. E. Use of topical antiseptics in case of acute tonsillopharyngitis: estimation of current treatment tendencies and prevention of complications of the disease. Therapy. 2019; 6 (32): 183–189 (in Russian)]
9. Филиппова О. В. Острый тонзиллофарингит: возможности комбинированного лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8 (8): 477–483. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-8-6>. [Filippova O. V. Acute tonsillopharyngitis: possibilities of combined treatment. Russian Medical Inquiry. 2024; 8 (8): 477–483. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-8-6>. (in Russian)]
10. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). Клинические рекомендации. 2024. [Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis). Clinical recommendations. 2024. (in Russian)]
11. Радциг Е. Ю., Гуров А. В. Боль в горле. Перекрестье проблем и поиски решений. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 5 (3): 228–236. doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236>. [Radtsig E. Yu., Gurov A. V. Sore throat. Crossing problems and finding solutions. RMJ. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022; 5 (3): 228–236. doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236>. (in Russian)]
12. Gause G. F. Gramicidin S Review of recent work. The Lancet. 1946; 248 (6411): 46–47.
13. Berditsch M., Afonin S., Reuster J., Lux H., Schkolin K., Babii O. et al. Supreme activity of gramicidin S against resistant, persistent and biofilm cells of staphylococci and enterococci. Scientific Reports. 2019; 29; 9 (1): 17938. doi: 10.1038/s41598-019-54212-z.
14. Гуров А. В., Боровкова К. Е., Крышень К. Л., Никифорова Л. Р., Салмова Ю. В. Оценка бактерицидной активности грамицидина С в отношении клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* при однократном и многократном воздействии. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67 (7–8): 8–18. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-8-18>. [Gurov A. V., Borovkova K. E., Kryshen K. L., Nikiforova L. R., Saltova J. V. Evaluation of the bactericidal activity of Gramicidin S against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* clinical isolates with single and multiple exposure. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67 (7–8): 8–18. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-8-18>. (in Russian)]
15. Enayathullah M. G., Parekh Y., Banu S., Ram S., Nagaraj R., Kumar B. K., Idris M. M. Gramicidin S and melittin: potential anti-viral therapeutic peptides to treat SARS-CoV-2 infection. Sci Rep. 2022 Mar 2; 12 (1): 3446. doi: 10.1038/s41598-022-07341-x. PMID: 35236909; PMCID: PMC8891299.
16. Mao X., Auer D. L., Buchalla W., Hiller K.-A., Maisch T., Hellwig E., Al-Ahmad A., Cieplika F. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2020; 22; 64 (8): e00576–20. doi: 10.1128/aac.00576-20.
17. Quisno R., Foter M. J. Cetyl pyridinium chloride; germicidal properties. J Bacteriol. 1946; 52: 111–7. doi: 10.1128/JB.52.1.111-117.1946.
18. Мелехина Е. В., Музыка А. Д., Понезьева 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: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-11-728-736>. [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. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-11-728-736>. (in Russian)]
19. Elgamal Z., Singh P., Geraghty P. The Upper Airway Microbiota. Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. Medicina (Kaunas). 2021; 57 (8): 823. doi: [10.3390/medicina57080823](https://doi.org/10.3390/medicina57080823).
 20. 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](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.713703).
 21. Караулов А. В., Афанасьев С. С., Алешкин В. А., Воропаева Е. А., Афанасьев М. С., Несвижский Ю. В. и др. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет. Иммунология. 2015; 36 (5): 290–295. [Karaulov A. V., Afanasyev S. S., Aleshkin V. A., Voropaeva E. A., Afanasyev M. S., Nesvizskiy Yu. V. et al. Microflora, colonization mucosal resistance and mucosal immunity. Immunologiya. 2015; 36 (5): 290–295. (in Russian)]
 22. Gallardo-Becerra L., Cervantes-Echeverria M., Cornejo-Granados F., Vazquez-Morado L. E., Ochoa-Leyva A. Perspectives in searching antimicrobial peptides (AMPs) produced by the microbiota. Microb Ecol. 2023; 87 (1): 8. doi: [10.1007/s00248-023-02313-8](https://doi.org/10.1007/s00248-023-02313-8).
 23. Wenzel M., Kohl B., Münch D., Raatschen N., Albada H. B., Hamoen L. 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](https://doi.org/10.1128/AAC.01380-12).
 24. Kalyvas J. T., Wang Y., Romeo O., Horsley J. R., Abell A. D. Broad-spectrum Gramicidin S derivatives with potent activity against multidrug-resistant gram-negative ESKAPE pathogens. Antibiotics (Basel). 2025 Apr 22; 14 (5): 423. doi: [10.3390/antibiotics14050423](https://doi.org/10.3390/antibiotics14050423).
 25. Захарова И. Н., Бережная И. В., Кузнецова И. С., Чередникова Т. А., Махаева А. В., Одинцова В. Е., Кошечкин С. И., Романов В. А. Влияние местного применения этиотропных препаратов на микробиоту ротоглотки у детей с острой респираторной инфекцией. Медицинский совет. 2024; 18 (1): 25–38. doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-037>. [Zakharova I. N., Berezhnaya I. V., Kuznetsova I. S., Cherednikova T. A., Makhaeva A. V., Odintsova V. E., Koshchkin S. I., Romanov V. A. The effect of local use of etiotropic drugs on the oropharyngeal microbiota in children with acute respiratory infection. Meditsinskiy Sovet. 2024; 18 (1): 25–38. doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-037>. (in Russian)]

Поступила / Received 09.10.2025
Принята в печать / Accepted 15.10.2025

Информация об авторах

Дедкова Виктория Алексеевна — заместитель управляющего, руководитель филиала, врач-терапевт, клинический фармаколог ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Главный исследователь, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0007-8031-8949

Барциц Амрина Михайловна — врач-терапевт ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0002-9292-0527

Хасанова Ильмира Радиковна — врач-терапевт ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0003-2409-0303

Джурко Юрий Александрович — к. фарм. н., заведующий лабораторией ООО «КАЯР», Ярославль, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5901-8120

Шитов Леонид Николаевич — ведущий специалист по фармакокинетике ООО «КАЯР», Ярославль, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3210-4264

Шабров Виталий Николаевич — заместитель заведующего лабораторией ООО «КАЯР», Ярославль, Россия. ORCID ID: 0009-0002-7614-5057

Зак Марк Самуилович — к. м. н., эксперт Управления по науке, медицинской экспертизе и поддержке бизнеса АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 6321-1369. ORCID ID: 0009-0001-3785-5745

Глобенко Александр Александрович — руководитель Медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 8135-0575. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663

Капашин Алексей Валерьевич — руководитель Отдела медицинской документации АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9437-0322

Пасько Максим Андреевич — к. м. н., менеджер Отдела медицинской документации АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 9153-0244. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736

About the authors

Victoria A. Dedkova — MD, Deputy CEO, Branch Manager, physician, Research Center Eco-Safety Ltd, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0007-8031-8949

Amrina M. Bartsits — MD, physician, Research Center Eco-Safety Ltd, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0002-9292-0527

Ilmira R. Khasanova — MD, physician, Research Center Eco-Safety Ltd, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0003-2409-0303

Yuri A. Dzhurko — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Head of the Bioanalytical Laboratory, Quinta-Analytica Yaroslavl LLC, Yaroslavl, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5901-8120

Leonid N. Schitov — Leading Specialist in Pharmacokinetics, Quinta-Analytica Yaroslavl LLC, Yaroslavl, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3210-4264

Vitaly N. Shabrov — Deputy Head of the Bioanalytical Laboratory, Quinta-Analytica Yaroslavl LLC, Yaroslavl, Russia. ORCID ID: 0009-0002-7614-5057

Mark S. Zak — Ph. D. in Medicine, Expert of the Department of Science, Medical Expertise, and Business Support, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. SPIN-code: 6321-1369. ORCID ID: 0009-0001-3785-5745

Alexander A. Globenko — Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. SPIN code: 8135-0575. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663

Aleksey V. Kapashin — Senior Manager of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9437-0322

Maksim A. Pasko — Ph. D. in Medicine, Manager of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. SPIN code: 9153-0244. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736