

УДК 616.21:615.03-001.8

**О.Ф. Мельников, Л.Д. Кривохатская, В.Д. Пшеничкина,  
М.Д. Тимченко, Т.Ю. Василенко, Э.А. Мурзина**

## **Экспериментальные и клинико-лабораторные исследования механизмов антиинфекционного действия препарата «Септолете Плюс»\***

ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины», г.Киев

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):43-47

В настоящее время в связи с повышением уровня инфекционных заболеваний, особенно верхних дыхательных путей, наблюдается увеличение числа исследований, направленных на изучение антиинфекционных свойств фармпрепаратов, которые применяются как противовоспалительные средства [5]. Одним из эффективных препаратов с антибактериальным характером действия, который широко используется в оториноларингологии, является препарат местного применения «Септолете Плюс», состоящий из цетилпиридиния хлорида (антибактериальный и фунгицидный компонент) и анестетика. Ранее было показано, что «Септолете плюс» не обладает депрессивным действием на состояние местного иммунитета и в определенных концентрациях оказывает умеренное иммуностимулирующее влияние [6]. Вместе с тем механизмы антиинфекционного (антибактериального и противовирусного) воздействия препарата исследованы недостаточно, поэтому *целью* настоящей работы было изучение влияния препарата «Септолете плюс» на механизмы антиинфекционного иммунитета в условиях *in vitro* и *ex vivo*. *Ex vivo* определялось влияние препарата на уровни лактоферрина и цитокинов ротоглоточного секрета у больных острым фарингитом, получавших его в периоде обострения. *In vitro* исследовалась активность естественных клеток-киллеров крови, прямое действие препарата на вирус гриппа А1 и везикулярного стоматита, а также на продукцию ранних ( $\alpha$ ) и иммунных ( $\gamma$ ) интерферонов клетками небных миндалин и периферической крови у больных хроническим тонзиллитом.

### **Материал и методы исследований**

#### **Исследования *ex vivo***

Клинико-лабораторные исследования были проведены в группе из 100 пациентов, в лечении которых использовался препарат «Септолете Плюс» (пастилки для рассасывания производства фирмы KRKA d.d. Словения). Применялся препарат до 6 пастилок в день в виде монотерапии, рекомендованная продолжительность курса терапии составляла 5 дней. Через 2 дня после окончания лечения выполнялись иммунологические, микробиологические исследования ротоглоточного секрета.

#### **Микробиологические исследования**

Исследуемый материал — мазки, взятые стерильными ватными тампонами из полости зева, засеивались на основную питательную среду — 5% кровяной агар, а также на дополнительные питательные среды: желточно-солевой агар, Эндо агар, Энтерококк-агар и агар Сабуро (среды производства ДП «Экспериментальный завод медпрепара-

тив ИБОНХ НАЛУ»). Посевы помещались в термостат при  $t$  37°C для дальнейшего культивирования, среды с бактериальными посевами просматривались после 18–24-часовой инкубации, среда Сабуро — после 48–72-часовой инкубации.

Оценка количественного роста микроорганизмов выражалась в степени роста культуры микроорганизмов с I по IV. III ( $<5 \times 10$  колониеобразующих единиц — КОЕ на тампон) и IV ( $>1 \times 10$  КОЕ на тампон) степени роста расценивались как свидетельствующие об этиологической роли микроорганизма в формировании воспалительного процесса; I ( $<1 \times 10^1$  КОЕ на тампон) и II ( $<2,5 \times 10^1$  КОЕ на тампон) степени — о его носительстве.

Микроорганизмы идентифицировались по биохимическим свойствам до уровня рода или вида по международному определителю бактерий Берджи (1997) [16].

#### **Иммунологические исследования**

Эти исследования выполнены в соответствии с новыми концепциями о роли показателей местного иммунитета в секретах организма, в частности иммуноглобулинов и цитокинов, в оценке системы иммунитета в целом [9, 12].

Исследованию подвергался ротоглоточный секрет (РС), полученный без стимуляции, натощак, в одно и то же время (8.00 утра) суток. В жидкой фазе секрета, отделившийся после центрифугирования РС при 150 g 10 минут и охлаждения до 8°C, определялись:

- уровень лактоферрина иммуноферментным методом («Вектор-Бест», РФ);
- концентрация интерлейкина  $1\beta$  иммуноферментным методом (ООО «Протеиновый контур», СПб, РФ);
- уровень раннего ( $\alpha$ ) интерферона («Цитокин», РФ) иммуноферментным методом.

#### **Исследования *in vitro***

##### **Изучение противовирусной активности препарата в опытах *in vitro***

Определялась противовирусная активность препарата в отношении вируса гриппа типа А1 (H1N1). Вирус был доставлен из Института микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАНУ, (г. Киев).

В опытах использовалась клеточная линия МДСК (эпителий почки высокопородистых собак), полученная из клеточного банка Института экспериментальной патологии, онкологии и радиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины и рекомендованная группой экспертов ВОЗ для проведения исследований по гриппу [15]. Перед экспериментом вирус гриппа прошел 3 пассажа на куриных эмбрионах, а затем был адаптирован к культуре клеток

\* Опубликовано: Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2010. — №6.

МДСК. Вирус вызывал цитопатическое действие на культуру клеток МДСК, и его инфекционный титр был равен  $10^{-3}$  ТЦД<sub>50</sub>/0,1 мл (расчет проводился с использованием метода Кербера). Клетки культивировались на среде RPMI-1640 (Sigma) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Nu Clone, США), 40 мг/л гентамицина в атмосфере с 5% содержанием CO<sub>2</sub>.

Для эксперимента клетки выращивались в 96-луночных культуральных планшетах (Corning, США). В каждую лунку вносилось 50 000 клеток в 200 мкл питательной среды и культивировались 24–48 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> до формирования монослоя. Таблетка исследуемого препарата измельчалась в ступке, растворялась в 5 мл физиологического раствора, который после этого фильтровался, а далее готовились различные разведения.

Предварительно изучалась цитотоксичность препарата по влиянию на монослой клеток МДСК.

Цитотоксическое действие препарата оценивалось путем определения состояния клеточного монослоя после однократного внесения различных концентраций препарата на протяжении 96 ч.

Также исследовалась вирусингибирующая активность препарата в отношении вируса везикулярного стоматита, штамм Индиана (ВВС) на перевиваемой культуре клеток Нер-2 и культуре первичных тестикул поросенка (ПТП).

Препарат в разведении 1:20 и 1:40 добавлялся к монослою клеток на 2 и 24 ч, а затем вносился вирус в различных концентрациях — от  $10^{-1}$  до  $10^{-5}$ . Параллельно такие же разведения вируса добавлялись к клеткам, не содержащим исследуемый препарат (контроль вируса). Клетки выдерживались 24–48 ч при t 37°C в атмосфере с CO<sub>2</sub>, а затем микроскопировались.

#### Изучение интерферогенных свойств препарата *in vitro*

Определялась интерференообразующая способность клеток миндалин в лаборатории иммунологии и патофизиологии с применением методов иммуноферментного анализа и идентификации интерферонов α и γ.

Исследования *in vitro* проведены на клетках нёбных миндалин и периферической крови у 12 больных хрони-

ческим тонзиллитом в возрасте от 7 до 19 лет, у которых по показаниям была произведена тонзиллэктомия. Получение клеточного материала из ткани миндалин и крови осуществлено в соответствии с рекомендациями О.Ф. Мельникова (1981) [8].

Культивирование клеток происходило в питательной среде RPMI-1640 с добавками (L-глутамин, 5% эмбриональная телячья сыворотка, гентамицин — 40 мкг/мл) в течение 24 ч для определения интерферонпродукции с различными концентрациями изучаемого препарата. Контролем служили образцы культивируемых клеток крови и миндалин без данного препарата, в которых определялся исходный уровень активности и через 24 ч культивирования. В надосадочной жидкости после суточного культивирования клеток исследовалось содержание α и γ интерферонов иммуноферментным методом с помощью набора реактивов ООО «Протеиновый контур» (СПб, РФ) и иммуноферментного анализатора Stat-Fax-2100 (США). Кроме того, для проверки предположения о возможной потенцирующей интерференообразование способности «Септолете Плюс» в отдельные пробы с указанными концентрациями препарата добавлялся индуктор интерфероногенеза — ридостин по 0,1 мл. Все пробы выполнялись в дубликатах.

#### Определение влияния препарата «Септолете Плюс» на цитолитическую активность клеток нёбных миндалин *in vitro*

Клетки нёбных миндалин в питательной среде мы смешивали с эритроцитами цыплят в соотношении 5:1, в опытные образцы добавляли различные разведения препарата.

После 18-часового культивирования в опытных и контрольных образцах определялась цитолитическая активность клеток в отношении эритроцитов цыплят спектрофотометрическим методом (анализатор Statfax 2100, США), описанным О.Ф. Мельниковым, Т.А. Заяц (1999) [11].

#### Определение влияния различных концентраций препарата на пролиферацию клеток в культуре

Изучалось влияние препарата «Септолете Плюс» на пролиферацию клеточного монослоя.

Таблица 1

Микробиологическая характеристика у больных хроническим фарингитом в стадии обострения до и после лечения «Септолете Плюс»

Название микроорганизма	Количество штаммов до лечения (количество м/о >5×10 <sup>1</sup> )	Количество штаммов после лечения от 1×10 <sup>1</sup> до 2,5×10 <sup>1</sup>
<i>S. aureus</i>	39	30
<i>S. haemolyticus</i>	4	6
<i>S. epidermidis</i>	7	6
<i>Streptococcaceae (viridans, pneumoniae pyogenes и др.)</i>	45	15
<i>E. faecalis</i>	69	36
<i>E. faecium</i>	42	79
<i>Neisseria spp.</i>	72	74
<i>Moraxella spp.</i>	8	6
Грамотрицательные ферментирующие палочки семейства <i>Enterobacteriaceae (E. cloacae, E. aerogenes, E. coli)</i>	13	9
Грамположительные палочки ( <i>Corynebacterium spp., Actinomyces spp.</i> )	10	6
Грибы рода <i>Candida</i>	15	6
<i>C. albicans</i>	3	1
<i>C. krusei</i>	4	2
<i>C. parapsilosis</i>	2	1
<i>C. stellatoidea</i>	3	1
<i>C. tropicalis</i>	3	1
Общее количество штаммов	324	273

Таблица 2

Степень подавления репродукции вируса гриппа А1 в присутствии препарата

Концентрация препарата	Разведение вируса							Кратность подавления репродукции вируса
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	
1:20	++++	++++	++++	++	-	-	-	4
1:40	++++	++++	++++	++	-	-	-	4
Контроль вируса без препарата	++++	++++	++++	++++	++++	++	-	

Примечание: (+) - наличие цитопатического эффекта; (-) – отсутствие цитопатического эффекта.

Готовилась суспензия перевиваемых эпителиальных клеток ПТП (первичные тестикулы поросенка) на питательной среде в посевной концентрации 10 кл./мл. По 0,1 мл суспензии клеток вносилось в лунки культурального планшета, культивировались клетки 24–48 ч при 37°C в атмосфере с 5% содержанием CO<sub>2</sub> до полного формирования клеточного монослоя, качество которого контролировалось под инвертированным микроскопом. Затем удалялась питательная среда и добавлялась среда, содержащая «Септолете Плюс» в разных разведениях – от 1:10 до 1:160 (кроме контрольных лунок, в которые вносилась питательная среда без препарата). На каждое разведение препарата использовалось по 4 лунки с клеточным монослоем.

Планшеты помещались на 24 ч в термостат (37°C; 5% CO<sub>2</sub>), а затем удалялась среда, а клетки окрашивались 0,2% раствором кристаллического фиолетового (20 мин), осторожно отмывались в проточной воде, высушивались 12–18 ч при комнатной температуре. Определялась оптическая плотность образцов в лунках на спектрофотометре при длине волны 560 нм.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением непараметрического критерия «U» в соответствии с рекомендациями Е.В. Гублер (1978) [1].

**Результаты**

Данные микробиологических исследований (табл. 1) при изучении влияния препарата *ex vivo* показали, что практически в 100% случаев количество микроорганизмов до лечения составляло от <math>\times 10^x</math> до <math>> 1 \times 10^z</math> КОЕ/тампон, что соответствовало III–IV степеням роста. Наиболее часто выделялись микроорганизмы семейства *Streptococcaceae* (156 штаммов), кокки рода *Neisseria* (72 шт.) и микроорганизмы семейства *Micrococcaceae* (50 шт.).

После завершения лечения этиологически значимые виды микроорганизмов высевались в количестве от <math>< 1 \times 10^0</math> КОЕ/тампон до <math>< 2,5 \times 10^1</math> КОЕ/тампон, что соответствовало I и II степеням роста, и их количество можно оценивать как носительство. В 16% случаев микроорганизмы, выделенные до лечения, элиминировались со слизистой оболочки полностью.

Количество стрептококков уменьшилось на 67%, в остальных наблюдениях показатель КОЕ снизился от <math>1 \times 10^4</math> до <math>2,5 \times 10^1</math>, количество штаммов *E. faecalis* уменьшилось на 48%, а количество штаммов *E. faecium* увеличилось практически на 50%, что свидетельствует о нормализации микробиоценоза слизистой оболочки. Этот факт подтверждается также и тем, что количество *Neisseria spp.* не уменьшилось, а практически осталось на том же уровне с незначительной тенденцией к увеличению числа их штаммов. Показатель КОЕ золотистого стафилококка снизился до I и II степеней роста, а количество его штаммов уменьшилось на 24%.

После лечения количество штаммов энтеробактерий уменьшилось на 31%, а показатель КОЕ снизился до уровня носительства. Грибы рода *Candida* элиминировались со

слизистой оболочки в 60% случаев независимо от видовой принадлежности, а в остальных 40% их количество уменьшилось до допустимого значения.

При иммунологическом исследовании ротоглоточного секрета было выявлено, что прием препарата не влиял существенным образом на уровень в РС лактоферрина (2,5 мкг/мл – до лечения и 2,7 – после его окончания), но достоверно приводил к увеличению концентрации интерлейкина 1β и α-интерферона (рис.).

Исследования антивирусного действия препарата «Септолете Плюс» в отношении заражения клеток вирусом гриппа А (H1N1) показали, что прямого антивирусного воздействия не было обнаружено.

Следующая серия опытов отличалась тем, что после контакта препарата с клетками выполнялось титрование вируса с использованием не 10-кратных его разведений, а 2-кратных, чтобы уменьшить множественность заражения (исходная концентрация вируса – 10 ТЦД 50/0,1 мл). Полученные данные представлены в табл. 2. Как следует из таблицы, при низкой множественности заражения клеток вирусом обращалось внимание на наличие подавления репродукции вируса гриппа.

Таким образом, изменяя условия опыта, удалось выявить незначительную антивирусную активность исследуемого препарата в отношении вируса гриппа типа А (H1N1) при низкой множественности вирусных частиц.

Полученные в отношении ВВС данные свидетельствуют о том, что снижения инфекционного титра вируса

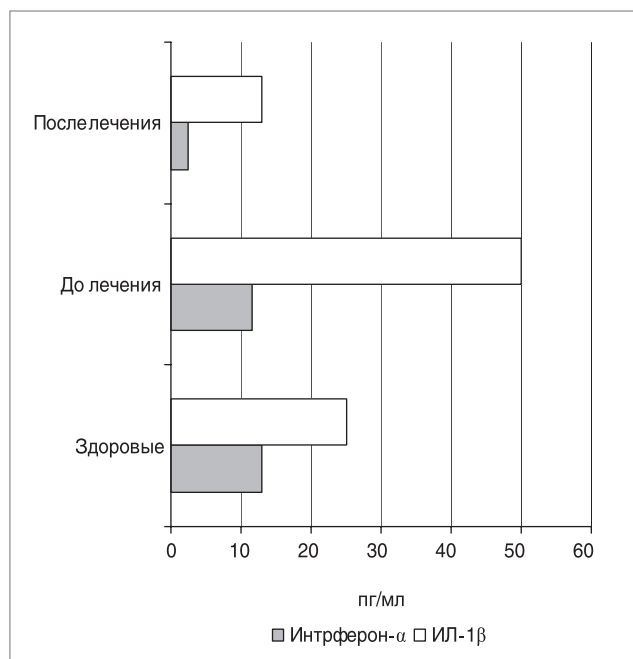


Рис. Содержание цитокинов в РС у больных хроническим фарингитом в стадии обострения после проведенной монотерапии с применением «Септолете Плюс»

Таблица 3

**Продукция  $\alpha$ -интерферона клетками нёбных миндалин и крови *in vitro* под действием «Септолете Плюс»**

Исследуемый препарат	Концентрация $\alpha$ -интерферона, пг/мл ( $M \pm m$ )	
	Клетки нёбных миндалин	Клетки периферической крови
Исходный уровень	8,4 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 1,5
Септолете плюс	15,3 $\pm$ 1,8* (<0,01)	17,0 $\pm$ 2,9* (<0,05)
Септолете плюс + ридостин	22,1 $\pm$ 3,3 (<0,07)	25,0 $\pm$ 4,3 (>0,05) в сравнении с препаратом

Таблица 4

**Цитолитическая активность клеток нёбных миндалин и крови у больных хроническим тонзиллитом при культивировании с различными концентрациями препарата «Септолете Плюс»**

Исследуемый препарат	Активность деструкции мишеней – % эритроцитолитиза ( $M \pm m$ )	
	Клетки нёбных миндалин	Клетки периферической крови
Исходная взвесь клеток	20,1 $\pm$ 6,0	20,6 $\pm$ 4,1
+ Септолете-1	24,7 $\pm$ 4,5	34,6 $\pm$ 7,3
+ Септолете-2	26,0 $\pm$ 7,3	36,0 $\pm$ 5,3*

Примечание: Септолете-1, Септолете-2 – различные концентрации препарата.

в присутствии препарата в разведениях 1:20 и 1:40 не наблюдалось, то есть не отмечено антивирусной активности «Септолете Плюс» в системе – вирус везикулярного стоматита – культура клеток Нер-2 и ПТП в опытах *in vitro*.

Изучение влияния препарата «Септолете Плюс» на усиление резистентности клеток эпителия показало, что контакт препарата с клетками в монослое увеличивал плотность последнего на 25%. Это может способствовать усилению устойчивости клеток к воздействию различных патогенных агентов, в т.ч. и вирусов.

Исследования, проведенные по изучению интерферогенных свойств препарата, показали, что он самостоятельно стимулировал продукцию  $\alpha$ -интерферона как клетками нёбных миндалин, так и клетками крови больных хроническим тонзиллитом, и обладал потенцирующим действием при добавлении ридостина (табл. 3). На продукцию позднего иммунного интерферона ( $\gamma$ ), как клетками нёбных миндалин, так и клетками крови, препарат влияния не оказывал.

Что касается воздействия «Септолете Плюс» на цитолитическую активность клеток крови и нёбных миндалин, то достоверное повышение этой активности определялось только при большем разведении препарата (табл. 4), хотя вектор отклонений при добавлении различных концентраций последнего был одинаковым – в сторону усиления деструктивной способности клеток (от 30 до 89% от исходной величины) в 9 из 12 наблюдений.

**Обсуждение результатов исследований**

Полученные данные свидетельствуют в целом о позитивном влиянии приема «Септолете Плюс» на клиническое течение заболевания и состояние иммунных механизмов защиты пациента. Нормализация микробного состава в ротоглотке при применении препарата у больных с обострением хронического фарингита указывает не только на возможность прямого действия препарата, но и на активацию иммунных механизмов защиты, в частности уровня защитных цитокинов.

Исследование *in vitro* показали, что хотя прямого антивирусного воздействия при высокой множественно-

сти вирусных частиц не наблюдалось, но удалось выявить антивирусную активность препарата в плане подавления репродукции вируса гриппа типа А (H1N1) при низкой множественности вирусных частиц. Наиболее отчетливым было интерферогенное свойство препарата по результатам определения как интегральной продукции интерферонов, так и избирательной – отдельно для альфа- и отдельно для гамма-интерферонов, при этом его влияние на продукцию альфа-интерферона (раннего) является сопоставимым с действием индуктора интерферогенеза – ридостином.

Это обстоятельство определяет исключительную целесообразность применения «Септолете плюс» на ранних этапах инфекционного вирусного процесса, т.к. при рассасывании препарата в ротовой полости он контактирует с поверхностью нёбных миндалин или диффузными лимфоидными фолликулами и может активировать в них продукцию  $\alpha$ -интерферона. Хотя активность естественных цитотоксических клеток под влиянием данного препарата изменялась мало, однако отсутствие негативного воздействия на эту субпопуляцию клеток, выраженный вектор изменений в сторону увеличения их активности, тесная связь активности с продукцией интерферонов позволяют говорить в пользу антивирусного свойства «Септолете Плюс» в целом. Одним из механизмов антивирусного действия препарата «Септолете Плюс» может быть увеличение в его присутствии клеточного монослоя, что способствует снижению в 4 раза репродукции вируса гриппа.

Известно, что активация функции естественных цитолитических клеток (ЕЦК) связана с влиянием системы интерферона, а также других цитокинов [14], и до известной степени определяет противовирусный потенциал препарата [2–4, 7]. Исходя из того, что «Септолете Плюс» способен активировать синтез ранних интерферонов, играющих важную роль на начальных этапах инфекционного процесса [13], можно считать целесообразным применение этого препарата в начальных стадиях вирусной инфекции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гублер Е.В. Математические методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 294 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — Киев: Полиграф-Плюс, 2006. — 481 с.
3. Ершов Ф.И. Система интерферонов в норме и патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
4. Ершов Ф.И., Норовлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т.3, №.1. — С. 3–6.
5. Еропкин М.Ю., Коновалов Н.И., Григорьева В.А., Байбус Д.М., Гудкова Т.М. Действие препарата «Инфлюцид» *in vitro* против пандемического штамма 2009 г. А (H1N1) «Свиного» («мексикан-



- ского») гриппа // Традиционная медицина. — 2009. — №3(18). — С. 8—12.
6. Заболотный Д.И., Пшеничкина В.Д., Вольская О.Г., Мельников О.Ф. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим фарингитом в стадии обострения при лечении препаратом «Септолете плюс» // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2007. — №6. — С. 2—8.
  7. Кривицкая В.З., Сомнина А.А., Сухолецкая В.Ф. Иммунопатологический аллергический Th-2 тип противовирусного гуморального иммунитета у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т.3, №3. — С. 34—37.
  8. Мельников О.Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.16. — Киев: Институт физиологии АН УССР, 1981. — 34 с.
  9. Мельников О.Ф. Неинвазивная диагностика состояния системы иммунитета // Імунологія та алергологія. — 2007. — №2. — С. 66.
  10. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах — концепция диагностики иммунодефицитов при патологических процессах в слизистой оболочке. — Киев: Изд. Института отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко АМН Украины. — 2003. — 30 с.
  11. Мельников О.Ф., Заяц Т.А., Сравнительная оценка радиоизотопного и спектрофотометрического методов регистрации цитолиза // Лаб. диагностика. — 1999. — № 2. — С. 32—34.
  12. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. — М.: ГЭОТА, 2008. — 375 с.
  13. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т.3, № 2. — С. 16—22.
  14. Сомнина А.А., Бурцева Е.И., Лобова Т.Г. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Метод. рекомендации. — Спб., 2006. — 24 с.
  15. Определитель бактерий Берджи. В 2 т. (Пер. с англ.) / Под ред. ДЖ. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. — М.: Мир, 1997. — 368 с.

**Експериментальні та клініко-лабораторні дослідження механізмів антиінфекційного впливу препарату «Септолете Плюс»**

*Мельников О.Ф., Кривохатська Л.Д., Пшеничкина В.Д., Тимченко М.Д., Василенко Т.Ю., Мурзіна Е.А. (Київ)*

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломійченка НАМН України»

Комплексне клініко-імунологічне та мікробіологічне обстеження у 100 хворих із загостренням хронічного фарингіту з використанням препарату «Септолете Плюс» (пастилки для розсмоктування виробництва фірми KRKA d.d. Словенія у вигляді монотерапії) показало, що пацієнти добре переносять його вживання, при цьому зменшується бактеріальне обсіменіння патогенними мікробами та грибами, але він не впливає на вміст лактоферону, підвищує рівень інтерлейкіну 1 та раннього ( $\alpha$ ) інтерферону в ротоглотковому секреті. В умовах експерименту *in vitro* виявлено, що цей препарат за певних умов здатний зменшувати репродукцію вірусу грипу в декілька разів, збільшуючи при цьому моношар епітеліальних клітин. У культурі клітин крові та піднебінних мигдаликів препарат може збільшувати продукцію сумарного інтерферону, при цьому ступінь активації залежить від концентрації «Септолете Плюс». Препарат здійснював стимулюючий вплив на продукцію ранніх ( $\alpha$ ) інтерферонів, що дозволяє рекомендувати його застосування на початкових етапах вірусних захворювань, зокрема грипу.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):43-47

**Experimental and clinically laboratory study of the mechanisms of anti-infective influence of the preparation «Septolete Plus»**

*Melnikov O.F., Kryvokhatska L.D., Pshenichkina V.D., Timchenko M.D., Vasilenko T.Yu., Murzina E.A. (Kiev)*

SI «Institute of Otolaryngology named. prof. A.I. Kolomiychenko NAMS of Ukraine»

The complex clinical, immunological and microbiological assessment of 100 patients with aggravated chronic pharyngitis using Septolete Plus pastilles manufactured by KRKA d.d. Slovenia in the form of monotherapy has demonstrated that the drug was well tolerated by patients, was accompanied by decrease in population of pathogenic microbes and fungi, had no effect upon lactoferrin content and increased the content of interleukin 1 and early ( $\alpha$ ) interferon in oropharyngeal secretion. The *in vitro* experiment has showed that under certain conditions, the drug is able to decrease multifold the reproduction of influenza virus, while increasing the epithelial cells monolayer. The drug can increase the production of total interferon in the blood cells and palatine tonsils culture, in which case the activation level depends upon concentration of Septolete Plus. The drug had a stimulating effect on production of early ( $\alpha$ ) interferon's that allows recommending it for the using at early stages of viral diseases, particularly influenza.

**Сведения об авторах:**

**Мельников О.Ф.** — ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломійченка НАМН України»

г. Київ, ул. Зоологічна, 3.

**Кривохатська Л.Д.** — ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломійченка НАМН України»

г. Київ, ул. Зоологічна, 3.

**Пшеничкина В.Д.** — ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломійченка НАМН України»

г. Київ, ул. Зоологічна, 3.

**Тимченко М.Д.** — ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломійченка НАМН України»

г. Київ, ул. Зоологічна, 3.

**Василенко Т.Ю.** — ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломійченка НАМН України»

г. Київ, ул. Зоологічна, 3.

**Мурзіна Э.А.** — ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломійченка НАМН України»

г. Київ, ул. Зоологічна, 3.

Статья поступила в редакцию 21.01.2015 г.