

Дифференцированный подход к терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин у взрослых

А.В. Гуров^{1,2✉}, alex9999@inbox.ru, Т.К. Дубовая¹, А.Г. Ермолаев¹, З.В. Мурзаханова¹, Д.З. Халифаева¹, А.Д. Климов¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

Резюме

Введение. Проблема инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин, проявляющейся болью в горле, не теряет актуальности. При отсутствии показаний к системной антибактериальной терапии основная роль этиотропного лечения переходит к топическому применению препаратов, в т. ч. в виде полоскания горла. Один из таких препаратов – гидроксиметилхиноксалиндиоксид (Диоксидин®), недавно получивший новую лекарственную форму.

Цель. Представить обзор эффективности и безопасности двух лекарственных форм Диоксидина® в терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин.

Материалы и методы. Проанализированы результаты оценки эффективности и безопасности применения растворов 0,1 и 0,025% Диоксидина для полоскания ротоглотки при терапии взрослых пациентов с острым тонзиллофарингитом (ОТФ) или обострением хронического тонзиллита (оХТ), полученные в ходе проведенных в 2017–2020 гг. контролируемых сравнительных многоцентровых клинических исследований.

Результаты. К 9 ± 1 дню наблюдения купирование всех местных признаков воспаления по данным фарингоскопии наблюдалось у 87% пациентов с ОТФ или оХТ, применявших для полоскания раствор 0,1%, и у 84% пациентов с ОТФ, применявших раствор 0,025% Диоксидина для полоскания. Выраженность боли в горле, оцениваемая с помощью визуально-аналоговой шкалы, к указанному сроку снижалась на 63 балла в группе, применявшей раствор 0,1% Диоксидина, и на 50 баллов – в группе 0,025%. Раствор 0,1% Диоксидина превосходил по эффективности раствор 0,02% нитрофурана, а в концентрации 0,025% эффективность Диоксидина была сопоставимой с раствором 0,01% бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида. Оба исследования продемонстрировали высокий уровень безопасности двух лекарственных форм Диоксидина, не имеющих статистически значимых отличий от оценок безопасности препаратов сравнения.

Заключение. Представленные данные подтверждают высокую эффективность и безопасность растворов 0,1% и 0,025% Диоксидина® и предполагают возможность реализации дифференцированного подхода к терапии воспалительной патологии глотки и миндалин с использованием двух лекарственных форм препарата.

Ключевые слова: тонзиллофарингит, тонзиллит, топические препараты, антисептик, диоксидин, полоскание горла, деструкция эпителия

Для цитирования: Гуров АВ, Дубовая ТК, Ермолаев АГ, Мурзаханова ЗВ, Халифаева ДЗ, Климов АД. Дифференцированный подход к терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин у взрослых. *Медицинский совет.* 2023;17(19):48–60. <https://doi.org/10.21518/ms2023-370>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to the treatment of infectious and inflammatory pathology of the pharynx and tonsils in adults

Alexander V. Gurov^{1,2✉}, alex9999@inbox.ru, Tatiana K. Dubovaya¹, Aleksandr G. Ermolaev¹, Zulfiya V. Murzakhanova¹, Jamilya Z. Khalifaeva¹, Alexey D. Klimov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Introduction. The problem of infectious pathology of the pharynx and tonsils, manifested by sore throat, does not lose relevance. In the absence of indications for systemic antibacterial therapy, the main role of etiotropic treatment passes to topical use of drugs, including in the form of gargling. One of these is hydroxymethylquinoxalindioxide (Dioxidin®), which has recently received a new dosage form.

Aim. To present an overview of the efficacy and safety of two dosage forms of Dioxidin® in the treatment of infectious and inflammatory pathology of the pharynx and tonsils.

Materials and methods. The results of evaluating the efficacy and safety of 0.1% and 0.025% Dioxidine solutions for oropharyngeal rinsing in the treatment of adult patients with acute tonsillopharyngitis (ATP) or exacerbation of chronic tonsillitis (eCT) obtained during controlled comparative multicenter clinical trials conducted in 2017–2020 were analyzed.

Results. By day 9 ± 1 of follow-up, relief of all local signs of inflammation according to pharyngoscopy was observed in 87% of patients with ATP or eCT who used 0.1% solution for rinsing and in 84% of patients with ATP who used 0.025% Dioxidine solution for rinsing. The severity of sore throat, assessed using a visual analog scale, by the specified time decreased by 63 points in the group using 0.1% solution and by 50 points according to the study of the effectiveness of 0.025% Dioxidine. 0.1% Dioxidine solution was more effective than 0.02% nitrofurantoin solution, and at a concentration of 0.025%, the effectiveness of Dioxidine was comparable to 0.01% benzylidimethyl[3-(mristoylamino)solutionpropyl]ammonium chloride. Both studies demonstrated a high level of safety of the two dosage forms of Dioxidine, which has no statistically significant differences from the safety assessments of comparison drugs.

Conclusion. The presented data confirm the high efficacy and safety of 0.1% and 0.025% Dioxidin® solutions and suggest the possibility of implementing a differentiated approach to the treatment of inflammatory tonsillar pathology using two dosage forms of the drug.

Keywords: tonsillopharyngitis, tonsillitis, topical antimicrobials, dioxidine, gargling, destruction of the epithelium

For citation: Gurov AV, Dubovaya TK, Ermolaev AG, Murzakhanova ZV, Khalifaeva JZ, Klimov AD. Differentiated approach to the treatment of infectious and inflammatory pathology of the pharynx and tonsils in adults. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):48–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-370>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин, проявляющейся болью в горле инфекционно-воспалительного происхождения, не теряет своей актуальности для клиницистов различных специальностей [1]. Данная группа нозологий является одним из наиболее частых поводов для обращения за медицинской помощью, в т. ч. среди взрослого населения [2]. При этом чаще всего маршрутизация пациентов начинается с приема у специалистов терапевтического профиля. В этом случае на первых этапах оказания медицинской помощи яркая локальная болевая симптоматика может не позволить врачу в полной степени дифференцировать случаи обострения хронического тонзиллита (оХТ) и острого тонзиллита (ОТ) различной этиологии, включая вирусную и вирусно-бактериальную. К тому же, несмотря на принципиальные различия, относящиеся к патогенезу ОТ и ХТ [1, 3], в современных руководствах, посвященных ХТ, рекомендуется все случаи оХТ вести по алгоритму терапии ОТ [4], в то время как большинство работ, посвященных терапии ХТ, уделяют основное внимание противорецидивной терапии, а также особенностям хирургического лечения [4–7].

В подавляющем большинстве публикаций последних лет, посвященных терапии ОТ и оХТ, отмечается, что после исключения показаний к применению системных антибактериальных препаратов основная роль в качестве этиотропного лечения принадлежит применению местных препаратов в различных лекарственных формах [1, 2, 8–11].

Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавшим себя на протяжении последних десятилетий, является Диоксидин® (АО «Валента Фарм», Россия). Он является производным ди-N-оксисхиноксалина, обладает выраженной бактерицидной активностью в отношении широкого спектра грамположительной и грамотрицательной

патогенной микрофлоры, некоторых видов дрожжевых грибов и в особенности анаэробов [12], сохраняющейся на высоком уровне на протяжении более 40 лет активного применения [13–15].

Доказанный механизм бактерицидной активности Диоксидаина является многокомпонентным. В течение первого часа после применения появляются признаки повреждения препаратом структуры бактериальной ДНК с подавлением синтеза новых молекул [16–18]. На этом фоне нарушается синтез и функциональная активность микробных белков. Угнетение процессов дыхания, изменение свойств клеточной стенки и ряд других эффектов приводят к быстрому прекращению жизнедеятельности патогенов [19, 20]. Отдельное внимание обращает на себя способность Диоксидаина резко снижать синтез экзотоксинов, что может способствовать ослаблению процессов альтерации тканей в ходе инфекционного воспаления [21, 22]. Возможности молекул Диоксидаина действовать внутриклеточно, хорошо проникать на всю глубину очага воспаления, а также распространяться в узких участках миндалинковых крипт [23] в сочетании со способностью в условиях анаэробноз повышать бактерицидность на 1–2 порядка [15, 24] позволяют рассматривать его как препарат, имеющий большой потенциал в лечении острой и хронической тонзиллярной патологии [16]. Это подтверждается опубликованными за последние 10 лет результатами исследований эффективности и безопасности применения Диоксидаина в форме 0,1% раствора, приготавливаемого из 1% раствора для внутрисполостного, местного и наружного применения [22, 25–28].

В рамках реализации задач практического здравоохранения¹ компанией-производителем (АО «Валента Фарм»)

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 г. №66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».

была разработана новая лекарственная форма препарата, полностью готовая для применения, – Диоксидин® 0,25 мг/мл раствор для местного применения в виде полоскания горла. Таким образом, в настоящее время имеется две лекарственных формы препарата Диоксидин® для местного применения по показаниям, относящимся к инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин: лечение острого тонзиллофарингита (ОТФ) и оХТ (компенсированной формы)².

Цель работы – представить обзор эффективности и безопасности двух лекарственных форм препарата Диоксидин® в терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин, основывающийся на результатах клинических исследований III фазы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оба исследования получили положительные заключения этической экспертизы и были проведены как открытые многоцентровые сравнительные рандомизированные в соответствии с протоколами и актуальными на момент проведения исследования нормативными документами.

Оценка эффективности и безопасности полоскания ротоглотки раствором 0,1% препарата Диоксидин® в терапии пациентов с простой формой оХТ или ОТФ проведена в период с сентября по декабрь 2017 г. в 8 клинических центрах в соответствии с разрешением №215 от 21.04.2017 г., выданным Министерством здравоохранения Российской Федерации. В качестве препарата сравнения использовался раствор 0,02% нитрофурана.

Оценку эффективности и безопасности полоскания ротоглотки раствором 0,025% препарата Диоксидин® для лечения пациентов с ОТФ в сравнении с раствором 0,01% препарата на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата проводили в 10 клинических центрах на основании разрешения №521, выданного Министерством здравоохранения Российской Федерации 23.09.2020 г.

Критерии включения в исследования были схожи между собой. Рекрутинг проводился среди женщин и мужчин в возрасте от 18 до 65 лет включительно, которым клинически устанавливался соответствующий диагноз: для исследования раствора 0,1% препарата Диоксидин® – ХТ (простая форма) в стадии обострения, острый фарингит или ОТ без заданных исходно пропорций по нозологии, для исследования раствора 0,025% – ОТФ.

Обязательным для включения являлось наличие у пациента как минимум 1 из соответствующих диагнозу клинических симптомов/жалоб и не менее 2 местных признаков воспаления по данным фарингоскопии, возникших не ранее 48 ч от момента осмотра у врача, при условии отрицательного результата экспресс-теста на определение бета-гемолитического стрептококка группы А (табл. 1). Все пациенты предоставляли письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследования не включались пациенты, у которых была отмечена непереносимость исследуемых препаратов, а также состояние которых вследствие наличия тяжелых острых или хронических заболеваний (в т. ч. в стадии обострения или декомпенсации) могло требовать назначения запрещенной протоколом терапии, а также препятствовать выполнению участником требований протокола, исказить течение основного заболевания или затруднять адекватную оценку изучаемых параметров.

Участники, полностью соответствовавшие всем требованиям протокола, в каждом исследовании были рандомизированы в две равные по численности группы. В исследовании раствора 0,1% в 1-й группе пациенты осуществляли процедуру полоскания ротоглотки исследуемым препаратом (раствором 0,1% препарата Диоксидин®) в объеме 50 мл на одну процедуру, во 2-й группе пациенты использовали для полоскания горла препарат сравнения (раствор 0,02% препарата на основе нитрофурана) в идентичном объеме. В исследовании раствора 0,025% участники 1-й группы осуществляли полоскание раствором 0,025% препарата Диоксидин® в равном объеме 15 мл, а в группе сравнения – 15 мл раствора 0,01% на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата.

Во всех группах обоих исследований режим применения препаратов был одинаков: 3 раза в день с интервалом между каждой процедурой 8 ± 1 ч, курс – 7 дней.

Продолжительность исследований составила не более 10 дней. За это время после проведения рекрутингового визита (совпадал с проведением визита 1) участники осуществляли обязательные посещения исследовательских центров на 5-й и 9-й ± 1 день наблюдения. В рамках исследования раствора 0,1% дополнительно осуществлялся визит в 3-й день наблюдения.

В каждый визит врачи-исследователи проводили физикальное обследование и осмотр пациента, включая фарингоскопию, для учета клинических симптомов основного заболевания и местных признаков воспаления (оценку проводили по 4-балльной шкале), оценивали

● **Таблица 1.** Критерии включения в исследования
● **Table 1.** Eligibility criteria for enrolment in the studies

Симптомы/жалобы	<ul style="list-style-type: none"> • Першение в горле. • Боль/дискомфорт в горле в покое. • Боль/дискомфорт в горле при глотании. • Ощущение инородного тела в глотке*
Фарингоскопические признаки	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперемия и отек слизистой оболочки и мягких тканей задней и боковых стенок глотки. • Выраженность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов. • Отек язычка. • Отек небных дужек и миндалин. • Гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек*. • Налет на поверхности миндалин. • Казеозно-гнойные пробки или жидкий гной в лакунах миндалин*. • Увеличение, уплотнение, болезненность подчелюстных, передне- и заднешейных лимфатических узлов

* Относится только к исследованию раствора 0,1%.

² Государственный реестр лекарственных средств. Диоксидин®. Номер регистрации ЛП-№(000404)-(PF-RU), дата регистрации 28.10.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=db7811b4-3457-4bbc-8e94-b889b9476716.

выраженность симптома «боль в горле» по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в случае выявления на визите 1, регистрировали жизненно важные показатели (артериальное давление – АД, частота сердечных сокращений – ЧСС и частота дыхания – ЧД) и аксиллярную температуру тела, учитывали случаи возникновения нежелательных явлений (НЯ). Дополнительно во время визитов 1 и 4 проводили электрокардиографию (ЭКГ) и осуществляли отбор биоматериалов для проведения клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Клиническую эффективность исследуемых препаратов оценивали по влиянию на продолжительность и тяжесть течения заболевания у пациентов, полностью закончивших исследование в соответствии с протоколом (популяция PP). В качестве первичной конечной точки в обоих исследованиях оценивали доли пациентов, продемонстрировавших ответ на терапию (исчезновение всех исходных и отсутствие появления новых признаков воспаления по данным фарингоскопии) к визитам 2–4 (2 и 3 – для исследования раствора 0,025%). Дополнительно анализировали изменение показателей выраженности местных фарингоскопических признаков воспаления, показателей выраженности клинических симптомов основного заболевания, а также динамику оценки симптома «боль в горле» по ВАШ на соответствующих визитах.

Безопасность изучали у всех включенных в исследование (популяция ITT) с помощью оценок жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧД) и аксиллярной температуры тела на каждом визите, лабораторных показателей (клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи) и ЭКГ в 12 отведениях на визитах 1 и 3. Статистический анализ конечных точек безопасности включал в себя: общее количество НЯ, стратифицированных по тяжести и частоте; частота НЯ, связанных с применением исследуемого препарата и препарата сравнения; частота (доля) пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ; доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ; частота серьезных НЯ (СНЯ), связанных с применением исследуемого препарата и препарата сравнения. Для определения причинно-следственной связи развития НЯ/СНЯ с приемом (применением) исследуемого препарата / препарата сравнения использовали алгоритм Наранжо (Наранхо). Согласно данному алгоритму, оценки силы связи в порядке убывания распределяются следующим образом: определенная – вероятная – возможная – сомнительная – условная – неклассифицируемая [29].

Для создания условий независимой оценки полученных результатов статистическую обработку данных по окончании исследования проводили в ослепленном виде независимыми специалистами в области биостатистики. Основная статистическая гипотеза исследования раствора 0,1% препарата Диоксидин® формулировалась, исходя из ожидания более высокой эффективности изучаемого препарата, чем у препарата сравнения при применении в описанном режиме (исследование превосходства). В соответствии с исходно сформулированным предположением о сопоставимой эффективности

раствора 0,025% препарата Диоксидин® и препарата сравнения на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата данное исследование проводили по методике исследований не меньшей эффективности. В данном исследовании использовалась рабочая статистическая гипотеза о том, что доля пациентов с терапевтическим ответом в группе раствора 0,025% Диоксидина не будет отличаться в меньшую сторону от доли аналогично ответивших пациентов в группе препарата сравнения более чем на 15%.

Анализируемые данные были представлены в зависимости от типа переменной при помощи среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), медианы (Me), межквартильного размаха (IQR) или в виде частот и процентного отношения. Рассчитывали значения 95% доверительного интервала (ДИ) для средних и долей. Уровни значимости и ДИ рассчитывали как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию была двусторонней с уровнем 0,05.

Проверка гипотезы об однородности групп исследования, а также межгрупповые сравнения проводились при помощи t-критерия Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции), критерия Манна – Уитни (для ординальных или интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) и критерия χ^2 (для качественных признаков, в случае если ожидаемые частоты имели значение не менее 5) с поправкой на непрерывность (поправкой Йетса) или двустороннего точного критерия Фишера. В случае нахождения статистически значимых различий между группами проводилась оценка величины различий между группами исследования при помощи ДИ. Сравнительную динамику показателей вторичных конечных точек, а также внутригрупповую динамику оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). В том случае если необходимые исходные допущения о характере распределения данного показателя не были выполнены, был выбран и обоснован соответствующий непараметрический метод тестирования (Фридмана, Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни и Уилкоксона).

Для всех показателей безопасности проводили межгрупповые сравнения. Для сравнения частоты возникновения НЯ в группах наблюдения применялся критерий χ^2 , для непрерывных показателей – t-критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения признака). Для сравнения степени выраженности (а также возможной причинно-следственной связи между препаратом и НЯ) применяли критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования эффективности и безопасности применения раствора 0,1% препарата Диоксидин®

В исследование были включены 140 участников (по 70 в каждую группу), однако численность участников в группах уменьшилась на 4 пациента в каждой: в 1-й группе – вследствие нарушения протокола; во

2-й – отказа от участия 1 пациента и перевода на запрещенную терапию из-за неэффективности 3 пациентов. В результате анализ эффективности проводили по данным 132 участников, полностью завершивших исследование без нарушений (по 66 в каждой группе).

● **Таблица 2.** Демографические характеристики групп участников исследования, n (%) (95% ДИ)

● **Table 2.** Demographic characteristics of the study groups of patients, n (%) (95% CI)

Показатель		Группа 1 (n = 66)	Группа 2 (n = 66)
Средний возраст, M ± SD (95% ДИ), лет		38,4 ± 11,4** (35,6–41,2)	31,90 ± 10,05 (29,4–34,3)
Пол	Мужчины	26 (39) (28–52)	19 (29) (19–41)
	Женщины	40 (61) (48–72)	47 (71) (59–81)
Основной диагноз	Острый тонзиллофарингит	32 (48) (36–61)	35 (55) (40–65)
	Обострение хронического тонзиллита	34 (52) (39–64)	31 (40) (35–60)
Наличие сопутствующих заболеваний/состояний*	Нет	55 (79) (67–87)	52 (84) (62–84)
	Да	15 (21) (13–33)	18 (16) (16–38)

* Данные приводятся для популяции ИТТ – всех включенных в исследование:

n группы 1 = n группы 2 = 70.

** Различия между группами 1 и 2 статистически значимы: U = 1423,5; Z = -3,44; p = 0,0001.

● **Таблица 3.** Характеристика проявлений заболевания в группах (исходный уровень), M ± SD (95% ДИ), баллы

● **Table 3.** Baseline characteristics of disease presentations in the groups, M ± SD (95% CI), scores

Критерий	Группа 1 (n = 66)	Группа 2 (n = 66)
Боль/дискомфорт в горле в покое	1,3 ± 1,09 (1,1–1,6)	1,1 ± 1,07 (0,8–1,4)
Боль/дискомфорт в горле при глотании	1,4 ± 1,21 (1,2–1,8)	1,4 ± 1,16 (1,1–1,6)
Першение в горле	1,2 ± 1,21 (0,9–1,5)	1,2 ± 1,20 (0,9–1,4)
Ощущение инородного тела в глотке справа и (или) слева	1,8 ± 1,01 (1,5–2,0)	1,8 ± 1,02 (1,5–2,0)
Гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек	1,5 ± 0,84 (1,2–1,7)	1,6 ± 0,91 (1,4–1,8)
Казеозно-гнойные пробки или жидкий гной в лакунах миндалин	0,7 ± 0,98 (0,5–0,9)	0,8 ± 1,10 (0,5–1,0)
Отечность миндалин	1,6 ± 0,78 (1,4–1,8)	1,5 ± 0,83 (1,3–1,7)
Отечность небных дужек	1,5 ± 0,73 (1,4–1,7)	1,5 ± 0,80 (1,3–1,7)
Отечность язычка	0,7 ± 0,82 (0,5–0,9)	0,9 ± 0,90 (0,6–1,1)
Отечность задней стенки глотки	1,5 ± 0,98 (1,2–1,7)	1,3 ± 0,90 (1,1–1,6)

Сравниваемые группы не различались по демографическим и другим значимым характеристикам, а также выраженности жалоб и местных признаков воспаления глотки и миндалин (табл. 2 и 3). Статистически значимые различия между группами по возрасту участников были расценены врачами-исследователями как клинически незначимые в условиях данного исследования.

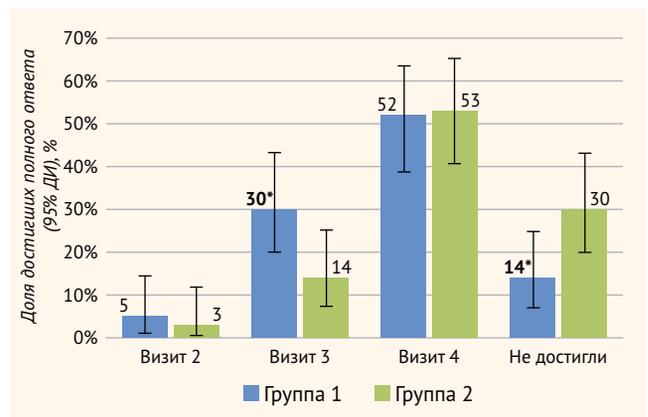
У 33 пациентов из 140 (23,57%) включенных в исследование были выявлены сопутствующие заболевания/состояния. Среди пациентов 1-й группы сопутствующие заболевания/состояния наблюдались у 21,4% (n = 15) пациентов, а среди пациентов 2-й группы – у 25,71% (n = 18). Наиболее часто в группах выявлялась гипертоническая болезнь (4–7%), хронический бронхит (1,4–4,0%), хронический пиелонефрит (1,4–3,0%) и хронический цистит (3%). Все хронические заболевания были вне стадии обострения. Во время исследования пациенты не принимали запрещенную сопутствующую терапию.

В обеих группах более чем в 60% случаев к визиту 4 было отмечено достижение первичной контрольной точки (рис. 1). Вместе с тем между группами отмечалась статистически значимая разница по ряду дополнительных оценок: к визиту 3 преимущество в 1-й группе составило 17% (95% ДИ 1–31%), относительный риск (ОР) – 1,24 (95% ДИ 1,0–1,5), отношение шансов (ОШ) – 2,75 (95% ДИ 1,2–6,6), p = 0,021. Среди тех пациентов, которые не смогли добиться результата, различия были также статистически значимыми: 14% (95% ДИ 7–25%) в 1-й группе против 34% (20–43%), значения ОР и ОШ совпадают с приведенными для визита 3, p = 0,021. Кроме того, суммарно развитие полного лечебного эффекта к визитам 2 и 3 в 1-й группе также статистически значимо встречалось чаще: 35% (95% ДИ 24–48%) в 1-й группе и 17% (95% ДИ 9–28%) – во 2-й, ОР 2,09 (95% ДИ 1,1–3,9), ОШ 2,67 (95% ДИ 1,2–6,1), p = 0,017.

Дополнительно к частотному анализу первичной конечной точки проводилась оценка времени исчезновения всех исходных симптомов по данным фарингоскопии, т. е. прогнозирование рисков наступления события

● **Рисунок 1.** Доли пациентов, достигших полного терапевтического результата. Исследование раствора 0,1%

● **Figure 1.** Proportion of patients achieving complete therapeutic response. 0.1% solution trial

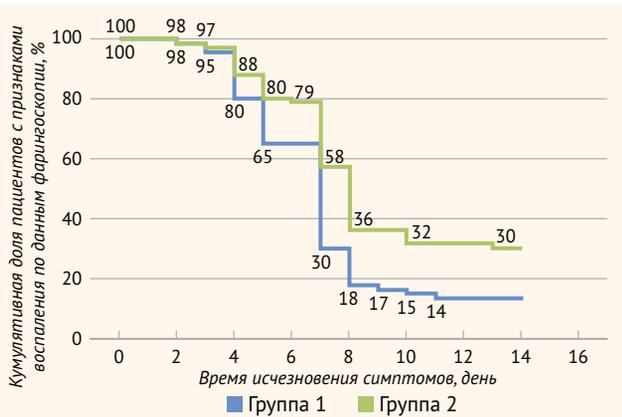


* Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 5,35$ (df = 1, n = 132), p = 0,021.

(выздоровление пациента во времени) в зависимости от принадлежности к группе исследования (исследуемый препарат или препарат сравнения) с использованием метода регрессии Кокса. При проведении оценки времени исчезновения всех исходных симптомов по данным фарингоскопии методом регрессии Кокса было выявлено, что в 1-й группе исчезновение всех исходных симптомов по данным фарингоскопии развивалось в более короткие сроки – у 86% участников, чем во 2-й – у 70% пациентов (рис. 2).

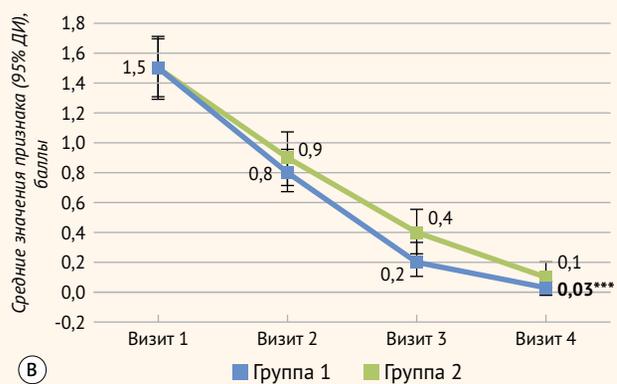
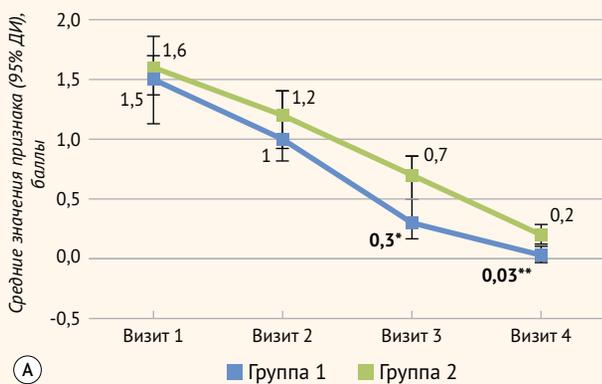
Результаты анализа внутригрупповых сравнений с помощью непараметрического варианта ANOVA для повторных измерений в модификации Фридмана показали, что в обеих группах к визитам 2, 3 и 4 были выявлены значимые различия, свидетельствующие об эффективности терапии исследуемым препаратом и препаратом сравнения ($p < 0,001$, значения коэффициентов Кендала – 0,33–0,78 для 1-й группы и 0,30–0,69 – для 2-й). При проведении межгрупповых сравнений были отмечены статистически значимые различия в отношении признака

- **Рисунок 2.** График функции дожития (исчезновения всех исходных симптомов по данным фарингоскопии) в группах (% с накоплением). Исследование раствора 0,1%
- **Figure 2.** Graph of the survival function (disappearance of all initial symptoms according to pharyngoscopy) in groups (accumulated percentages). 0.1% solution trial



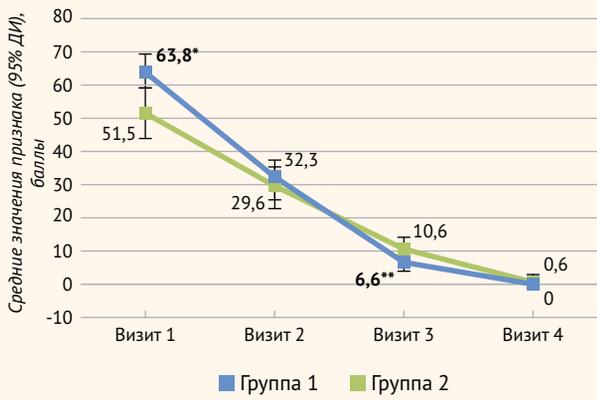
- **Рисунок 3.** Средние значения местных признаков основного заболевания по данным фарингоскопии исходно и на протяжении наблюдения (визиты 2–4). Исследование раствора 0,1%

- **Figure 3.** Average values of local signs of the underlying disease according to pharyngoscopy data initially and during observation (Visits 2–4). 0.1% solution trial



А – гиперемия и валикообразные утолщения краев небных дужек; В – отечность небных дужек (индекс фарингоскопии). * Различия между группами 1 и 2 значимы, $U = 1668,5$; $Z = 2,64$; $p = 0,008$. ** Различия между группами 1 и 2 значимы, $U = 1847,0$; $Z = 2,82$; $p = 0,005$. *** Различия между группами 1 и 2 значимы, $U = 1980,0$; $Z = 1,97$; $p = 0,048$.

- **Рисунок 4.** Изменение средних значений оценки показателей выраженности вариантов симптома «боль в горле в покое» по визуально-аналоговой шкале исходно и на протяжении наблюдения (визиты 2–4). Исследование раствора 0,1%
- **Figure 4.** Changes in the average values for assessing the severity of variants of the symptom “sore throat at rest” on the visual analogue scale at baseline and during observation (Visits 2–4). 0.1% solution trial



* Различия между группами 1 и 2 значимы, $U = 514,5$; $Z = -2,58$; $p = 0,01$.
 ** Различия между группами 1 и 2 значимы, $U = 582,5$; $Z = 1,98$; $p = 0,048$.

Оценку безопасности проводили для всех 140 пациентов, включенных в исследование. Состояние участников исследования оценивали на предмет возникновения НЯ на протяжении всего исследования (в отношении СНЯ – с момента подписания согласия). За весь период исследования было зарегистрировано 13 НЯ у 9 из 140 (6,43%) пациентов (табл. 4). В 1-й группе у 6 из 70 пациентов (8,6% (95% ДИ 3,5–18,3)) было зафиксировано 8 НЯ (все – легкой степени тяжести). Связь НЯ с применением препарата имела оценки не выше возможной (6 случаев, или 75,0%) или была еще меньшей (сомнительная – в 2 случаях, или 25,0%). В 7 случаях (87,5%) НЯ завершились выздоровлением без последствий, в 1 (12,5%) – улучшением состояния. Все НЯ с оценкой связи уровня «возможная» проявлялись краткосрочно и завершились выздоровлением без отмены Диоксицина: головная боль, тошнота и незначительное усиление боли в горле – по одному случаю (все купировались самостоятельно без лечения), а также повреждение кожи в связи с использованием скарификатора для вскрытия ампул (также завершилось полным выздоровлением с использованием бактерицидного пластыря).

Во 2-й группе у 3 из 70 пациентов (4,3% (95% ДИ 1,1–12,8)) были зарегистрированы 5 НЯ, все – легкой степени тяжести. Оценка связи НЯ с применением препарата сравнения начиналась с более высокого уровня (в порядке убывания): вероятная – в 2 (40,0%) случаях, возможная – в 2 (40,0%) и сомнительная – в 1 (20,0%). Среди НЯ с более высокими оценками связи – повторно возникающий на фоне повторного же применения препарата зуд слизистой оболочки ротоглотки; тошнота и повреждение кожи при использовании флакона с препаратом. По показателю исхода НЯ у пациентов, принимавших препарат сравнения, выздоровление без последствий наблюдалось в 5 (100,0%) случаях.

- **Таблица 4.** Статистическая характеристика оценки безопасности в группах, n (%) (95% ДИ)
- **Table 4.** Statistical characteristics of the assessment of safety in the groups, n (%) (95% CI)

Критерий		Группа 1 (n = 70)	Группа 2 (n = 70)	Уровень значимости критерия p
Количество пациентов с развившимися НЯ		6 (8,6) (3,5–18,3)	3 (4,3) (1,1–12,8)	0,493**
Количество НЯ в группе, n		8	5	-
Связь НЯ с приемом препарата*	Легкая	8 (100) (59,7–100)	5 (100) (46,3–100)	1,000
	Вероятная	0 (0)	2 (40) (7,3–83,0)	0,128
	Возможная	6 (75) (3,5–18,3)	2 (40) (7,3–83,0)	0,293
	Сомнительная	2 (25) (3,5–18,3)	1 (20) (1,1–70,1)	1,000
Исходы НЯ	Выздоровление без последствий	7 (87,5) (46,7–99,3)	5 (100) (46,3–100)	1,000
	Улучшение состояния	1 (12,5) (0,6–53,3)	0	1,000
Количество СНЯ в группе, n		0	0	-

Примечание. НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление.
 * Доля от всех выявленных нежелательных явлений в группе.
 ** Критерий χ^2 .

В результате сравнительного анализа частот пациентов с НЯ, степени выраженности НЯ, причинно-следственной связи НЯ с терапией исследуемым препаратом / препаратом сравнения, исходов НЯ у пациентов в исследуемых группах не было выявлено межгрупповых различий. В ходе исследования летальных случаев и прочих СНЯ и других значимых НЯ зарегистрировано не было. Также не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных функций, ЭКГ, биохимического и клинического анализа крови, клинического анализа мочи.

На основании оценки результатов достижения участниками исследования первичной контрольной точки был сделан вывод о том, что гипотеза превосходства эффективности исследуемого препарата (Диоксидин® раствор 0,1%) над препаратом сравнения (раствор 0,02% нитрофурана) была доказана. Результаты анализа эффективности по вторичным точкам подтвердили данный вывод.

Результаты исследования эффективности и безопасности раствора 0,025% Диоксицина®

В исследовании приняли участие и полностью завершили его 140 пациентов. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $35,96 \pm 11,81$ года (от 18 до 64 лет), из 2-й – $38,29 \pm 12,16$ года (от 18 до 64 лет). В результате сравнительного анализа демографических и антропометрических данных значимых различий выявлено не было.

Всего среди участников исследования у 48 из 140 имелись сопутствующие заболевания (суммарно 65 устано-

вленных диагнозов). В 1-й группе 30 сопутствующих заболеваний/состояний были зарегистрированы у 26 (37,1% (95% ДИ 26,1–49,6%)) пациентов, а во 2-й – 35 заболеваний у 22 (31,4% (95% ДИ 21,2–43,8%)). При сравнительном анализе частот пациентов с сопутствующими заболеваниями/состояниями в группах исследуемого препарата / препарата сравнения не было выявлено различий, что указывает на однородность групп по данному показателю. Среди сопутствующих заболеваний суммарно в обеих группах наиболее распространенными оказались гипертоническая болезнь (18,5%), остеохондроз (12,3%) и хронический гастрит (9,2%). Сравнимые группы также не имели значимых различий по исходной выраженности жалоб и местных признаков воспаления по данным фарингоскопии (табл. 5).

Достижение первичного критерия эффективности регистрировалось в обеих группах (рис. 5). На визите 2 только 2 участника из 1-й группы продемонстрировали полный терапевтический результат (2,9% (95% ДИ 1,0–11,0%)), на визите 3 первичного критерия достигли пациенты из обеих групп без статистически значимых различий в долях.

Для оценки соответствия главной статистической гипотезе исследования – о не меньшей эффективности исследуемого препарата, чем у препарата сравнения, – был проведен расчет 95% ДИ для разности долей пациентов в группах, которые к визиту 3 смогли достичь полного терапевтического результата. На визите 3 частота эффекта в 1-й группе составила 84,3% (95% ДИ 75,78–92,82), а во 2-й – 78,6% (95% ДИ 68,99–88,21). Статистический анализ показал, что разница между группами составила 5,69% (95% ДИ –7,2...18,6). Результаты статистического анализа в целом позволяют считать главную гипотезу об эффективности исследуемого препарата подтвержденной и доказанной.

Среднее суммарное значение выраженности воспаления по данным фарингоскопии (индекс фарингоскопии – и-ФС) в обеих группах прогрессивно снижалось от визита 1 к визиту 3. В 1-й группе показатель и-ФС от исходного уровня $8,1 \pm 2,99$ балла (визит 1) снизился до $3,8 \pm 2,01$ и $0,2 \pm 0,49$ балла к визитам 2 и 3 соответственно. Во 2-й группе динамика была схожей: исходное значение ($8,2 \pm 2,62$ балла) снизилось до $4,5 \pm 2,24$ балла на визите 2 и составило $0,29 \pm 0,59$ балла на завершающем визите. Средние показатели выраженности клинических симптомов основного заболевания (индекс клинических симптомов – и-КС) в обеих группах демонстрировали одинаковую динамику: в 1-й группе значения и-КС для визитов 1, 2 и 3 составляли соответственно $5,7 \pm 1,88$, $3,0 \pm 1,14$ и $0,1 \pm 0,49$ балла. Для 2-й группы данные показатели были исходно зарегистрированы на уровне $5,8 \pm 2,08$ балла, а на визитах 2 и 3 – $3,41 \pm 1,84$ и $0,24 \pm 0,65$ балла соответственно. Внутригрупповые сравнения по обоим показателям продемонстрировали статистически значимые изменения в обеих группах, в то время как межгрупповые различия не характеризовались статистической значимостью.

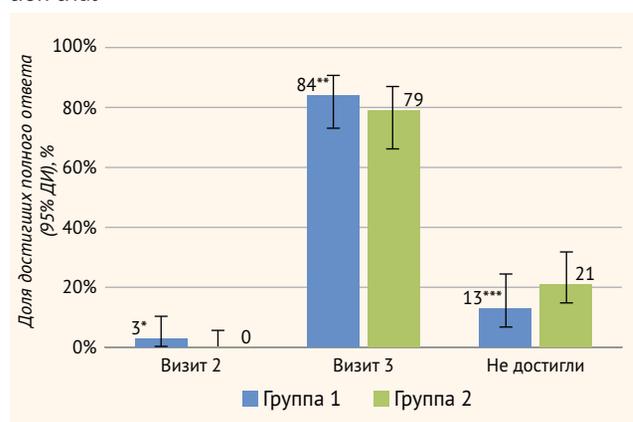
● **Таблица 5.** Характеристика проявлений заболевания в группах (исходный уровень), $M \pm SD$, баллы

● **Table 5.** Baseline characteristics of disease presentations in the groups, $M \pm SD$, scores

Критерий	Группа 1 (n = 70)	Группа 2 (n = 70)
Среднее суммарное значение выраженности клинических симптомов основного заболевания	$5,7 \pm 1,88$	$5,8 \pm 2,03$
Среднее суммарное значения индекса местных признаков воспаления по данным фарингоскопии	$8,1 \pm 2,96$	$8,23 \pm 2,60$

● **Рисунок 5.** Доли пациентов, достигших полного терапевтического результата при оценке на визитах 2 и 3. Исследование раствора 0,025%

● **Figure 5.** Proportion of patients achieving complete therapeutic response when assessed at visits 2 and 3. 0.025% solution trial



* 1-я и 2-я группы не имеют значимых различий, двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,496$.

** 1-я и 2-я группы не имеют значимых различий, $\chi^2 = 0,76$ ($df = 1, n = 140$), $p = 0,383$.

*** 1-я и 2-я группы не имеют значимых различий, $\chi^2 = 1,81$ ($df = 1, n = 140$), $p = 0,178$.

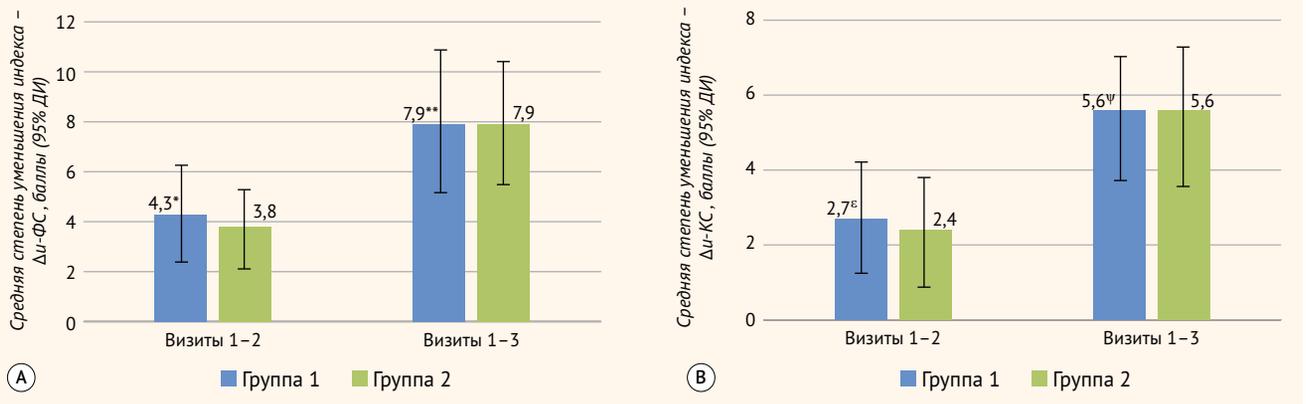
Сравнительный анализ по вторичным контрольным точкам – уменьшение (Δ) и-ФС и Δ и-КС в группах от визита 1 к последующим визитам – не выявил статистически значимых различий между показателями в группах, что также подтверждало гипотезу о том, что терапевтическая эффективность исследуемого препарата является сопоставимой с препаратом сравнения (рис. 6).

К визиту 2 выраженность боли в горле, оцениваемая по ВАШ, снизилась на $32,1 \pm 13,77$ балла в 1-й группе и на $28,3 \pm 13,96$ балла – во 2-й. К завершающему визиту среднее снижение выраженности боли в 1-й группе достигло $50,0 \pm 16,11$ балла. Во 2-й группе выраженность боли в горле в среднем уменьшилась на $48,8 \pm 15,41$ балла. В результате сравнительного анализа результатов оценки боли в горле по ВАШ у пациентов 1-й и 2-й группы на визитах 2 и 3 значимых различий не наблюдалось (визит 2: $t = -1,57$, $df = 131$, $p = 0,119$; визит 3: $t = -0,45$, $df = 131$, $p = 0,651$), что также свидетельствовало о не меньшей терапевтической эффективности исследуемого препарата по отношению к эффективности препарата сравнения.

Оценка комплаентности пациентов продемонстрировала сходные средние результаты: $99,8 \pm 2,35\%$ в 1-й группе и $99,7 \pm 2,13\%$ – во 2-й при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

● **Рисунок 6.** Средняя степень уменьшения к визитам 2 и 3 от исходного уровня суммарных показателей. Исследование раствора 0,025%

● **Figure 6.** The average degree of decrease at visits 2 and 3 from the initial level of total indicators. 0.025% solution trial



А – показатель фарингоскопических признаков воспаления (индекс фарингоскопии); В – показатель жалоб на боль в горле при глотании (индекс клинических симптомов).

* Группы 1 и 2 не имеют статистически значимых различий, $t = -1,73$; $df = 138$; $p = 0,078$. ** Группы 1 и 2 не имеют статистически значимых различий, $t = 0,61$; $df = 138$; $p = 0,952$.

^ε Группы 1 и 2 не имеют статистически значимых различий, $t = -1,27$; $df = 138$; $p = 0,207$. ^v Группы 1 и 2 не имеют статистически значимых различий, $t = -0,86$; $df = 138$; $p = 0,932$.

По результатам оценки безопасности всех 140 участников, включенных в исследование, всего было зарегистрировано 26 НЯ у 20 (14,3%) пациентов. СНЯ не было выявлено ни у одного участника исследований. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между группами по различным параметрам безопасности (табл. 6 и 7).

В 1-й группе НЯ с уровнем связи с применением препарата как вероятной были отмечены местные проявления: ощущение жжения у 3 пациентов, сухости – у 2 и першения в горле – у 1, все НЯ носили краткосрочный характер, завершались полным купированием без какого-либо лечения. Во 2-й группе среди НЯ с вероятной связью также встречались ощущение жжения в горле – у 1 пациента, ощущение сухости и першения – по 2 пациента, также у 1 участника из 2-й группы ощущение сухости в горле было зарегистрировано как НЯ с оценкой связи с применением препарата как возможной.

В ходе исследования летальных случаев и прочих СНЯ и других значимых НЯ зарегистрировано не было. Также не было обнаружено отрицательной динамики

по результатам оценки витальных функций, ЭКГ, биохимического и клинического анализа крови, общего анализа мочи.

На основании приведенных результатов анализа была подтверждена не меньшая терапевтическая эффективность и безопасность применения раствора 0,025% препарата Диоксидин® в сравнении с топическим антисептиком на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата (раствор 0,01%) для полоскания горла в лечении ОТФ у взрослых пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в обзоре данные подтверждают и дополняют доказательную базу, накопленную в отношении применения раствора 0,1% Диоксида для терапии тонзиллитов. Так, по данным ретроспективного исследования, проведенного коллективом кафедры болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) в 2018–2022 гг., были

● **Таблица 6.** Характеристика оценки безопасности в группах, n (%) (95% ДИ)

● **Table 6.** Characteristics of the assessment of safety in the groups, n (%) (95% CI)

Критерий	Группа 1 (n = 70)	Группа 2 (n = 70)	Уровень значимости критерия χ^2	ОР (95% ДИ)	
Количество пациентов с развившимися НЯ	10 (14) (7–25)	10 (14) (7–25)	1,000	1,00 (0,44–2,25)	
Количество НЯ в группе, n	13	13	–	–	
Степень тяжести выявленных НЯ*	Легкая	13 (100) (72–100)	0,999**	1,08 (0,93–1,27)	
	Средняя	0 (0)	1 (8) (0,4–38)	0,999**	–
Связь НЯ с приемом препарата*	Вероятная	6 (46) (20–74)	0,689	1,20 (0,49–2,96)	
	Возможная	0 (0)	1 (8) (0,4–38)	0,999**	–
	Сомнительная	7 (54) (26–80)	7 (54) (26–80)	1,000	1,00 (0,49–2,04)
Исходы НЯ*	Выздоровление без последствий	13 (100) (72–100)	13 (100) (72–100)	1,000**	–

Примечание. НЯ – нежелательное явление; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. * Доля от всех выявленных нежелательных явлений в группе.

** Двусторонний точный критерий Фишера.

- **Таблица 7.** Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования, n (%) (95% ДИ)
 ● **Table 7.** Adverse events recorded in the study, n (%) (95% CI)

Критерий	Группа 1 (n = 70)	Группа 2 (n = 70)	Уровень значимости критерия p*
Боль в спине, шейный отдел	0 (0)	1 (8) (0,4–38,0)	0,999
Головная боль	5 (38) (15–68)	3 (23) (6–54)	0,672
Ощущение жжения в горле	3 (23) (6–54)	1 (8) (0,4–38,0)	0,593
Першение в горле	1 (8) (0,4–38,0)	2 (15) (3–46)	0,999
Ощущение слабости	2 (15) (3–46)	1 (8) (0,4–38,0)	0,999
Снижение аппетита	0 (0)	1 (8) (0,4–38,0)	0,999
Ощущение сухости в глазах	0 (0)	1 (8) (0,4–38,0)	0,999
Ощущение сухости в горле	2 (15) (3–46)	3 (23) (6–54)	1,000
Итого	13 (100)	13 (100)	-

Примечание. Доли рассчитывались от всех выявленных нежелательных явлений в группе.
 *Двусторонний точный критерий Фишера.

получены свидетельства эффективности и переносимости полоскания горла раствором 0,1% препарата Диоксидин® в составе комплексной терапии ОТФ после подтверждения того, что острое воспаление не вызвано бета-гемолитическим стрептококком группы А. После завершения курса полоскания (7 дней) у 88 пациентов (81%) было зарегистрировано выраженное улучшение вплоть до полного купирования типичных жалоб (боль/дискомфорт в горле в покое и при глотании, а также першение) и положительная динамика местных симптомов воспаления по данным фарингоскопии [22].

Вместе с тем следует отметить, что в большей части опубликованных данных содержатся положительные оценки эффективности применения раствора 0,1% Диоксидина для терапии ХТ (простая/компенсированная форма) именно в межрецидивный период в виде промывания лакун миндалин [26–28].

В отношении новой лекарственной формы препарата Диоксидина (0,25 мг/мл раствор для местного и наружного применения), содержание действующего вещества в котором соответствует 0,025% концентрации, авторам удалось идентифицировать одну опубликованную работу [30]. В ней приводятся результаты сравнительного наблюдательного исследования, в ходе которого авторы оценивали влияние полоскания горла 0,025% раствором Диоксидина и антисептиком на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата на состояние и выраженность симптомов у взрослых пациентов, у которых ОТФ развился после перенесенного острого респираторного заболевания, включая

COVID-19 в легкой и средней форме. Обращает на себя внимание, что в данной работе наряду с динамикой симптомов и жалоб оценивался ряд дополнительных параметров с помощью микроскопии и цитоморфометрии мазков-отпечатков слизистой оболочки ротоглотки. Помимо определенных преимуществ Диоксидина в купировании клинических и фарингоскопических проявлений ОТФ, авторы выявили способность препарата в новой лекарственной форме предотвращать выраженную деструкцию клеток эпителия в разгар воспаления и способствовать ускорению регенерации слизистой оболочки [30].

Результаты клинических исследований, приведенные в статье, характеризуются во многом схожим дизайном и контрольными точками, а также частично пересекающимися популяциями вовлеченных в наблюдение пациентов: немного меньше половины участников из группы, проводивших полоскание раствором 0,1% препарата Диоксидин®, имели диагноз ОТФ. С учетом этого можно условно сопоставить результаты оценки эффективности препарата в концентрациях 0,1 и 0,025%. К завершающему визиту кумулятивная доля участников, реализовавших терапевтический ответ (полное купирование местных симптомов воспаления по данным фарингоскопии), составляет 86,4 и 87,1% соответственно. Оценка уменьшения выраженности боли в горле (значение ВАШ) к завершающему визиту также продемонстрировала схожие результаты: 62–63 мм в группе применявших полоскание раствором 0,1% и 50 мм – в группе использовавших для полоскания раствор 0,025% исследуемого препарата.

При расширенном анализе безопасности в проведенных рандомизированных исследованиях обращают на себя внимание сопоставимые оценки и отсутствие явной зависимости параметров безопасности от действующих доз в широком диапазоне (от 15 мл раствора 0,025% до 50 мл раствора 0,1%). В обоих исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая развития СНЯ, а также НЯ, имеющих высокую степень связи с применением Диоксидина. Все НЯ характеризовались краткосрочностью, легкой степенью тяжести и быстрым самостоятельным завершением без последствий, что характеризует хороший профиль безопасности Диоксидина®.

Ввиду отсутствия результатов анализа подгрупп с различной нозологией в исследовании эффективности раствора 0,1% не имеется возможности детально сопоставить полученные результаты с данными В.К. Еремеевой и др., также анализировавших применение препарата в данной лекарственной форме у пациентов с оХТ [22]. При сопоставлении приведенных в статье оценок применения раствора 0,025% с данными А.Ю. Овчинникова и др. отмечаются сходные результаты: доля пациентов с постковидным ОТФ, достигших на фоне применения раствора 0,025% препарата Диоксидин® терапевтического эффекта к 7 ± 1 дню наблюдения в данном исследовании составила 87%, а Δ и-ФС и Δ и-КС к указанному сроку – 6,6 и 7,1 балла соответственно [11, 16, 30].

В заключение авторы предлагают учитывать возможность применения в клинической практике двух лекарственных форм топического препарата с широким спектром бактерицидной активности в отношении штаммов микроорганизмов, устойчивых к другим противомикробным и антисептическим средствам (Диоксидин® растворы 0,1% и 0,025% для местного применения).

Можно ожидать, что новая лекарственная форма препарата (15 мл раствора 0,025%) найдет достойное место в терапии ОФ и ОТ. Особенно ценным фактором в достижении лечебного результата может являться наличие дополнительных фармакологических эффектов в добавление к основному противомикробному действию. Область применения хорошо зарекомендовавшей себя лекарственной формы Диоксидина в большей концентрации и в большем объеме (0,1% по 50 мл) видится более обоснованной в терапии именно ХТ: при обострении – в виде полоскания горла 3 раза в сутки в течение 7 дней в добавление к проводимой системно противомикробной терапии, в качестве противорецидивного лечения – для промывания лакун миндалин на приеме у специалиста и в виде полоскания в домашних условиях в промежутках между процедурами для поддержания достигнутого результата. Такое разделение с учетом патогенетических и микробиологических отличительных особенностей острых и хронических форм воспаления ротоглотки и миндалин выглядит клинически обоснованным

и соответствует принципам рациональной фармакотерапии, позволяя реализовать дифференцированный подход к терапии ОТФ и оХТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре клинические данные контролируемых и наблюдательных исследований рутинной практики подтверждают высокую эффективность и безопасность доступных в арсенале врача лекарственных форм отечественного топического бактерицидного препарата Диоксидин®. Продемонстрированы преимущества Диоксидина по сравнению с некоторыми типичными антисептическими препаратами за счет более выраженного терапевтического результата, развивающегося в более ранние сроки. Можно ожидать, что в основе этого лежит дополнительная фармакологическая активность Диоксидина – способность защищать эпителий от деструкции в разгар воспаления и ускорять восстановление функциональных возможностей слизистой оболочки к моменту выздоровления. Наличие двух лекарственных форм Диоксидина® (растворов 0,1% и 0,025%) может способствовать реализации дифференцированного подхода к терапии воспалительной тонзиллярной патологии. 

Поступила / Received 04.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2023

Принята в печать / Accepted 03.10.2023

Список литературы / References

- Свиштушкин ВМ, Никифорова ГН, Топоркова ЛА. Место современных препаратов с направленным действием в лечении пациентов с тонзиллярной патологией. *Медицинский совет*. 2018;(8):36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-36-40>.
Svistushkin VM, Nikiforova GN, Toporkova LA. The role of modern drugs of targeted action in the management of patients with tonsillar pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(8):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-36-40>.
- Егорова ОА. Местная терапия боли в горле на фоне антибиотикорезистентности. *Медицинский совет*. 2022;(8):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76>.
Egorova OA. Local therapy of sore throat against the background of antibiotic resistance. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(8):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76>.
- Пальчун ВТ, Крюков АИ, Гуров АВ, Дубовая ТК, Ермолаев АГ. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2020;(16):150–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.
Palchun VT, Kriukov AI, Gurov AV, Dubovaya TK, Ermolaev AG. Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):150–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.
- Артюшкин СА, Еремина НВ, Рязанцев СВ, Карнеева ОВ, Крюков АИ, Кунельская НЛ и др. *Хронический тонзиллит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 47 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/683_1.
- Гуров АВ, Мужичкова АВ, Келеметов АА. Актуальные вопросы лечения хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2021;(6):67–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.
Gurov AV, Muzhichkova AV, Kelemetov AA. Topical issues in the treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.
- Пальчун ВТ. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):8–11. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.
Palchun VT. Classification and therapeutic strategy for chronic tonsillitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(3):8–11. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.
- Косяков СЯ, Анготоева ИБ, Мулдашева АА. Противоречивость современных представлений о проблеме хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2015;(3):35–39. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/133>.
Kosyakov SYa, Agnotoeva IB, Muldashева AA. The contradictory nature of current views on the problem of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(3):35–39. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/133>.
- Карпищенко СА, Колесникова ОМ. Местная терапия острого тонзиллофарингита. *РМЖ*. 2022;(2):50–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya_terapiya_ostrogo_tonzillofaringita/.
Karpischenko SA, Kolesnikova OM. Topical therapy of acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2022;(2):50–54. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya_terapiya_ostrogo_tonzillofaringita/.
- Гуров АВ, Дубовая ТК, Ермолаев АГ, Мурзаханова ЗВ, Махмудова НР, Домбалаган АХ. Возможности современных форм антимикробных пептидов в терапии воспалительной патологии глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(5):43–49. <https://doi.org/10.17116/otorino20228705143>.
Gurov AV, Dubovaya TK, Ermolaev AG, Murzakhanova ZV, Makhmudova NR, Dombalagan AKh. Possibilities of modern forms of antimicrobial peptides in the treatment of inflammatory pathology of the pharynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(5):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228705143>.
- Карпищенко СА, Колесникова ОМ. Современное решение в лечении острого тонзиллофарингита. *РМЖ*. 2023;(1):46–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe_reshenie_v_lechenii_ostrogo_tonzillofaringita/.
Karpischenko SA, Kolesnikova OM. Modern solution in the treatment of acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2023;(1):46–50. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe_reshenie_v_lechenii_ostrogo_tonzillofaringita/.
- Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Акоюян ЛВ, Рябинин ВА. Сравнительная характеристика эффективности местной терапии при остром тонзиллофарингите. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(2):17–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20228702117>.
Ovchinnikov AYu, Miroshnichenko NA, Akopyan LV, Ryabinin VA. Comparative characteristics of the effectiveness of local therapy in acute tonsillopharyngitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(2):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228702117>.

12. Попов ДА, Анучина НМ, Терентьев АА, Костюк ГВ, Блатун ЛА, Русанова ЕВ и др. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(3-4):37–42. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/482>.
- Popov DA, Anuchina NM, Terentyev AA, Kostyuk GV, Blatun LA, Rusanova EV et al. Dioxidin: Antimicrobial Activity and Prospects of Its Clinical Use at Present. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2013;58(3-4):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/482>.
13. Детушева ЕВ, Фурсова НК, Коровкин СА. Антимикробная активность диоксида и диоксидин-содержащего препарата «Носолин-ультра, капли назальные». *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(4):244–250. Режим доступа: <https://clinlabdia.ru/article/antimikrobnaya-aktivnost-dioksida/>. Detusheva EV, Fursova NK, Korovkin SA. Antimicrobial activity of dioxidine and a dioxidine-containing preparation "Nosolin-Ultra, nasal drops". *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020;65(4):244–250. (In Russ.) Available at: <https://clinlabdia.ru/article/antimikrobnaya-aktivnost-dioksida/>.
14. Гуськова ТА, Дурнев АД, Рейхарт ДВ, Черныяева АП. Антимикробная активность диоксида в отношении штаммов потенциальных возбудителей оториноларингологических инфекций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(7):35–39. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-7-35-39>. Guskova TA, Durnev AD, Reikhart DV, Chernyaeva AP. Antimicrobial activity of dioxidin against strains of potential pathogens of otorhinolaryngological infections. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(7):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-7-35-39>.
15. Пономарева ТР. Чувствительность клинических штаммов бактерий к диоксидину *in vitro* в аэробных и анаэробных условиях. *Антибиотики и медицинская биотехнология*. 1987;32(3):199–202. Ponomareva TR. Sensitivity of clinical bacterial strains to dioxidin *in vitro* under aerobic and anaerobic conditions. *Antibiotiki i Medicinskaya Biotekhnologiya*. 1987;32(3):199–202. (In Russ.)
16. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Щербак АЮ, Атлашкин ДН. Диоксидин – неизменный фаворит в лечении воспалительных заболеваний лор-органов: 45 лет вместе. *Эффективная фармакология*. 2022;18(28):42–46. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/f92/Ovchinnikov.pdf>. Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Shcherbakov AYU, Atlashkin DN. Dioxidine is a constant favorite in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract: 45 years together. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(28):42–46. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/f92/Ovchinnikov.pdf>.
17. Падейская ЕН. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2001;(5):150–155. Padeyskaya EN. Antibacterial drug dioxidin: features of biological action and significance in the treatment of various forms of purulent infection. *Infektsii i Antimikrobnaya Terapiya*. 2001;(5):150–155. (In Russ.)
18. Bakay TS, Fonshteyn LM. The nature of DNA damage and its repair after treatment of bacteria with dioxidine. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 1987;(4):35–39. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3299067/>.
19. Григорьева ГИ, Рудзит ЭА, Ермаченко ВА, Лукоянова МА. Действие диоксида на мембранный аппарат бактериальной клетки *Staphylococcus*. *Прикладная биохимия и микробиология*. 1983;19(5):603–609. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wkcvbd>. Grigorieva GI, Rudzit EA, Ermachenko VA, Lukoyanova MA. Action of dioxidine on the membrane apparatus of the bacterial cell. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 1983;19(5):603–609. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wkcvbd>.
20. Degtiareva IN, Fadeeva NI, Budanova LI, Kuzovkin VA, Stebaeva LF. Study of the effect of dioxidine on the subcellular fractions of microbial cells. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1981;44(3):330–334. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6169546/>.
21. Фадеева НИ, Дегтярева ИН, Фоминова АН, Дегтева ГК. Действие диоксида на внеклеточные белки и ферменты *Staphylococcus aureus*. *Антибиотики и химиотерапия*. 1990;35(8):17–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wiytor>. Fadeeva NI, Degtiareva IN, Fominova AN, Degteva GK. Effect of dioxidine on extracellular proteins and enzymes in *Staphylococcus aureus*. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 1990;35(8):17–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wiytor>.
22. Еремеева КВ, Наговская ВВ, Морозова СВ. Гидроксиметилхиноксалиндиоксид – точки приложения в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2023;(7):72–79. <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>. Eremeeva KV, Nagovskaya VV, Morozova SV. Hydroxymethylquinolindioxide as leverage points for otorhinolaryngology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(7):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>.
23. Падейская ЕН, Шипилова ЛД, Буданова ЛИ. Фармакокинетика диоксида, проникновение препарата в органы и ткани при однократном и повторном введении. *Химико-фармацевтический журнал*. 1983;16(6):667–671. Padeyskaya EN, Shipilova LD, Budanova LI. Pharmacokinetics of dioxidin, a drug for penetration into organs and tissues once and repeatedly indoors. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1983;16(6):667–671. (In Russ.)
24. Большаков ЛВ. Антибактериальная активность Диоксида в условиях аэро- и анаэробноза. *Антибиотики и медицинская биотехнология*. 1986;21(10):760–764. Bolshakov LV. Antibacterial activity of Dioxidin under conditions of aero- and anaerobiosis. *Antibiotiki i Medicinskaya Biotekhnologiya*. 1986;21(10):760–764. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3789685/>.
25. Осипова ЛМ, Шурыгина ТВ, Пушкина КВ. Местная антибактериальная терапия при оториноларингологической патологии. В: Паштаев НП (ред.). *Антибактериальная терапия в оториноларингологии: материалы Межрегиональной научно-практической конференции, Чебоксары, 28 марта 2019 г.* Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 2019. С. 111–115. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/суппоо>.
26. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Шевчик ЕВ, Золотова АВ, Волкова КБ. Возможности местного этиотропного лечения больных хроническим тонзиллитом. *Медицинский совет*. 2016;(18):116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>. Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EV, Zolotova AV, Volkova KB. Possibilities of topical etiotropic therapy of chronic tonsillitis patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(18):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>.
27. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Гуров АВ, Изотова ГН, Романенко СГ, Павлихин ОГ, Муратов ДЛ. Возможности антисептических средств в терапии ларингеальной и тонзиллярной патологии. *Медицинский совет*. 2016;(6):36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>. Kriukov AI, Kunelskaya NL, Gurov AV, Izotova GN, Romanenko SG, Pavlikhin OG, Muratov DL. Prospects for antiseptics in the treatment of laryngeal and tonsillar pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(6):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>.
28. Чарышкина ЮВ, Чарышкин АЛ. Эффективность комплексного лечения хронического тонзиллита. *Медицинская наука и образование Урала*. 2010;11(2-2):106–107. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tshefb>. Charyshkina YuV, Charyshkin AL. Efficiency of complex treatment of a chronic tonsillitis. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2010;11(2-2):106–107. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tshefb>.
29. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–119. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>. Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical Issues of Drug Safety, Possibilities of Improving of Pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>.
30. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Николаева ЮО. Новые эффекты топического антимикробного препарата в лечении острого тонзиллофарингита. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(4):93–102. <https://doi.org/10.17116/otorino20238804193>. Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. New effects of a topical antimicrobial (agent) in the treatment of acute tonsillopharyngitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2023;88(4):93–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20238804193>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Г. Гуров, Т.К. Дубовая

Написание текста – А.Г. Гуров

Сбор и обработка материала – Д.З. Халифаева, А.Д. Климов

Обзор литературы – А.Г. Ермолаев, З.В. Мурзаханова

Перевод на английский язык – А.Д. Климов

Анализ материала – А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев

Редактирование – А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев, З.В. Мурзаханова, Д.З. Халифаева, А.Д. Климов

Contribution of authors:*Concept of the article* – Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya*Text development* – Alexander V. Gurov*Collection and processing of material* – Jamilya Z. Khalifaeva, Alexey D. Klimov*Literature review* – Aleksandr G. Ermolaev, Zulfiya V. Murzakhanova*Translation into English* – Alexey D. Klimov*Material analysis* – Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya, Aleksandr G. Ermolaev*Editing* – Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya, Aleksandr G. Ermolaev*Approval of the final version of the article* – Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya, Aleksandr G. Ermolaev, Zulfiya V. Murzakhanova, Jamilya Z. Khalifaeva, Alexey D. Klimov**Информация об авторах:**

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебно-го факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>; alex9999@inbox.ru

Дубовая Татьяна Клеониковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>; gusvbr@mail.ru

Ермолаев Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры биологии имени академика В.Н. Ярыгина педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2642-5173>; ermolaev2009@yandex.ru

Мурзаханова Зульфия Ваизовна, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебно-го факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7412-6448>; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Халифаева Джамия Зиядиновна, аспирант кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0004-4397-9404>; Khalifaeva96@mail.ru

Климов Алексей Денисович, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-9934-3204>; aly8122@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Senior Researcher, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>; alex9999@inbox.ru

Tatiana K. Dubovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>; gusvbr@mail.ru

Aleksandr G. Ermolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biology named after Acad. V.N. Yarygin, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2642-5173>; ermolaev2009@yandex.ru

Zulfiya V. Murzakhanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7412-6448>; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Jamilya Z. Khalifaeva, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-4397-9404>; Khalifaeva96@mail.ru

Alexey D. Klimov, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9934-3204>; aly8122@yandex.ru