

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-194-8-56-61
УДК 616.9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ТОНЗИЛГОН ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ НА МОДЕЛИ SPF (SPECIFIC PATHOGEN FREE) ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Д.А. ТУРЕГЕЛДИЕВА, Г.Г. КОВАЛЕВА, А.К. КАТАРБАЕВ, Д.А. БУГЫБАЕВА, В.М. СЕМЕНЮК
Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева, г. Алматы, Республика Казахстан



Турегелдиева Д.А.

Применение препаратов растительного происхождения при профилактике и лечении острых и хронических заболеваний, включая кишечные инфекции, является одним из широко применяемых методов в медицине.

Цель исследования. Целью данного исследования было изучение эффективности растительного препарата Тонзилгон при острых кишечных инфекциях на лабораторных мышах *in vitro* и изучение влияния препарата на течение кишечных инфекций *in vivo* у лабораторных животных, свободных от специфических патогенов.

Материал и методы. В исследовании Тонзилгон использовался в форме капель, драже и таблеток. Тестирование препарата *in vitro* проводилось на линейных животных, свободных от специфических микроорганизмов (SPF).

Результаты и обсуждение. При изучении воздействия препарата Тонзилгон на патогенные энтеробактерии рода *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* *in vitro* обнаружено ингибирующее воздействие препарата на патогенные энтеробактерии при концентрации более 25% через 5 ч. экспозиции. Полное подавление роста энтеробактерий наблюдалось при концентрации Тонзилгона выше 75% через один час. В опытах *in vivo* выявлен терапевтический эффект препарата Тонзилгон на течение кишечных инфекций у SPF лабораторных животных в виде увеличения летальной дозы LD50 и среднего времени до гибели экспериментальных животных ST50. Наибольший лечебный эффект отмечен при применении Тонзилгона в виде драже, так как значение LD50 увеличилось при всех изученных кишечных инфекциях - *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri* и *Escherichia coli*. Также обнаружено, что при приеме препарата увеличивается продолжительность жизни лабораторных животных, инфицированных сальмонеллами и шигеллами. Однако, увеличение продолжительности жизни у животных моделей инфицированные патогенными эшерихиями осталось без изменения.

Выводы. Применение Тонзилгона в виде пероральных капель показало положительный лечебный эффект только для мышей, инфицированных *Salmonella typhimurium*. Препарат Тонзилгон предназначен для лечения инфекций верхних дыхательных путей и в данном исследовании наблюдалась его эффективность при острых кишечных инфекциях. Его дальнейшее изучение требует более обширных исследований.

Ключевые слова: иммуномодулирующий препарат Тонзилгон, острые кишечные инфекции, лабораторные животные свободные от специфических патогенов (SPF), модель *in vivo*, суспензионный метод *in vitro*, терапевтическая эффективность.

Для цитирования: Турегелдиева Д.А., Ковалева Г.Г., Катарбаев А.К., Бугыбаева Д.А., Семенюк В.М. Эффективность препарата Тонзилгон при острых кишечных инфекциях на модели SPF (Specific Pathogen Free) лабораторных животных // Медицина (Алматы). – 2018. - №8 (194). – С. 56-61

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

ТОНЗИЛГОН ПРЕПАРАТЫНЫҢ ӨТКІР ІШЕК ИНФЕКЦИЯЛАРЫНА ҚАРСЫ АРНАЙЫ ПАТОГЕНДЕРДЕН БОС ЗЕРТХАНАЛЫҚ ЖАНУАРЛАРЫНА СЫНАМАДА ТИІМДІЛІГІ

Д.А. ТӨРЕГЕЛДИЕВА, Г.Г. КОВАЛЕВА, А.К. ҚАТАРБАЕВ, Д.А. БҰҒЫБАЕВА, В.М. СЕМЕНЮК
М. Айқымбаев атындағы Қазақ карантиндік және зооноздық инфекциялар ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Жедел және созылмалы аурулардың, оның ішінде ішек инфекцияларының алдын алу және емдеуге арналған шөп дәрілік препараттарды қолдану медицинада кеңінен қолданылатын әдістердің бірі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Осы зерттеу жұмысының барысында, Тонзилгон шөпті дәрілік препаратының өткір ішек инфекцияларына қарсы тиімділік әсерін *in vitro* зертханалық жануарларда және *in vivo* түрінде препараттың ішек инфекцияларына әсерін зерттеу арнайы патогендерден бос зертханалық жануарларда жүргізілді.

Материал және әдістері. Зерттеу барысында Тонзилгон препараты тамшы, драже және таблетка түрінде қолданылды. Дәрілік препаратты *in vitro* тестілеу арнайы микроорганизмдерден босатылған сұрыпталған жануарларда жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Тонзилгонның әсерін патогенді *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* энтеробактерияларына қарсы *in vitro* сынамада, препараттың ингибиторлық әсері 25% -дан астам концентрацияда 5 сағаттық экспозициядан кейін анықталды, ал энтеробактериялардың жалпы толық тежелуі Тонзилгонның 75%-дан асатын концентрациясында бір сағат өткен соң байқалды. Тонзилгон препараты арнайы патогендерден бос зертханалық жануарла-

Контакты: Турегелдиева Динара Алимжановна, заведующая лабораторией биологических моделей с виварием (ЛБМ), РГП на ПХВ Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (КНЦКЗИ), г. Алматы, ул. Капальская, 14. Индекс 050054. E-mail: dinarat73@mail.ru

Contacts: Dinara A Turegeldiyeva, Head of the Laboratory of Biological Models with Vivarium (LBM), RSE on REM Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Infections n.a. M. Aikimbayev (KSCQZI). Almaty, Kapal'skaya str.14. index 050054. E-mail: dinarat73@mail.ru

Принято 03.07.2018

рында *in vivo* сынамаларында ішек инфекцияларының ағымына қарсы терапиялық әсерін көрсетті. Оның бұл әсері летальды мөлшер LD50 ұлғаюымен және де зертханалық жануарлардың өлімі көрсеткіші орташа уақыт ST50 артуымен байқалды. Препараттың ең жоғары емдік әсері драже түрінде болды, себебі LD50 мәні зерттелген барлық ішек инфекцияларында - *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri* және *Escherichia coli* көрсеткіштері ұлғайды. Сондай-ақ, Тонзилгонды қабылдаған кезде, *Salmonella* және *Shigella* ауруымен зарарланған зертханалық жануарлардың өмір сүру ұзақтығы көбейгені көрсетілді, ал бұл көрсеткіш патогенді әшерихиямен жұқтырған жануарлар үшін өзгерусіз түрінде қалды. Ауызша тамшылар түрінде Тонзилгонды қолдану тек *Salmonella typhimurium* жұқтырған зертханалық тышқандар үшін пайдалы терапевтік әсерін көрсетті.

Қорытынды. Негізінде бұл дәрілік препарат жоғары тыныс жолдарын емдеу үшін кеңінен қолданылады. Осы зерттеу бақылауының барысында бұл препараттың қосымша тиімділік көрсеткіші өткір ішек жұқпаларына қарсы әсері бар екені де байқалды. Бұл зертханалық бақылау жұмыстары кең ауқымда жалғасын табуы керек.

Негізгі сөздер: Тонзилгон, иммуномодулярлы препарат, өткір ішек инфекциялары, арнайы патогендерден бос зертханалық жануарлар, *in vivo* моделі, *in vitro* суспензия әдісі, терапиялық әсер.

SUMMARY

EFFICIENCY OF THE TONSILGON IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN SPF (SPECIFIC PATHOGEN FREE) ANIMALS

DA TUREGELDIYEVA, GG KOVALEVA, AK KATARBAYEV, DA BUGYBAYEVA, VM SEMENUYK
*Aikimbaev's Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases Almaty c.,
Republic of Kazakhstan*

The use of herbal preparations for the prevention and treatment of acute and chronic diseases, including intestinal infections, is one of the widely used methods in medicine.

Purpose of the study. The purpose of this study was to study the efficacy of Tonsilgon herbal preparation in acute intestinal infections in laboratory mice *in vitro* and to study the effect of the drug on the course of intestinal infections *in vivo* in a specific pathogen free laboratory animals.

Material and methods. In the study, Tonsilgon was used in the form of drops, pills and tablets. *In vitro* testing of the preparation was carried out on inbred strains of SPF (specific pathogen free) animals.

Results and discussion. Study on Tonsilgon efficacy on pathogenic enterobacteria, including *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* on *in vitro* it was observed that the inhibitory effect of the drug on pathogenic enterobacteria was in a concentration of more than 25% after 5 hours of exposure, and complete inhibition of enterobacteria growth in Tonsilgon concentration above 75% was observed upon an one hour of exposure. On *in vivo* experiments, it was showed that the therapeutic effect of Tonsilgon on the course of intestinal infections in SPF laboratory animals had an increase in the lethal dose of LD50 and the mean time to death of experimental animals of ST50. Tonsilgon in a tablet form provided better therapeutic effect on animal models as the LD50 value increased with following studied intestinal infections – *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri* and *Escherichia coli*. It has also been found that when Tonsilgon is taken, the life span of laboratory animals infected with *Salmonella* and *Shigella* increased, whereas this does not change for animals infected with pathogenic *Escherichia*. The use of Tonsilgon in the form of oral drops showed a beneficial therapeutic effect only for mice infected with *Salmonella typhimurium*.

Conclusion. Generally, the drug Tonsilgon is intended for the treatment of infections of the upper respiratory tract and during this study, we observed its effectiveness in acute intestinal infections. Further studies in its application to treat acute intestinal infections requires providing extensive studies.

Keywords: immunomodulatory drug Tonsilgon, acute intestinal infections, SPF laboratory animals, *in vivo* model, *in vitro* suspension method, therapeutic efficacy.

For reference: Turegeldiyeva DA, Kovaleva GG, Katarbayev AK, Bugybayeva DA, Semenuyk VM. Efficiency of the Tonsilgon in acute intestinal infections in SPF (Specific Pathogen Free) animals. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;8(194):56-61 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-194-8-56-61

Фитотерапия сегодня все шире внедряется в медицинскую практику при лечении и профилактике острых и хронических заболеваний, в том числе и при кишечной инфекции. Растительные препараты эффективно стимулируют иммунный ответ организма как в целом, так и на уровне кишечника, при этом угнетается патогенная флора и стимулируется развитие нормальной кишечной палочки, что является главным преимуществом перед антибиотиками и синтетическими противомикробными препаратами. Кроме того, комплекс биологически

активных веществ каждого растения может обеспечивать ряд дополнительных терапевтических воздействий в отношении дисбактериоза, способствовать налаживанию функции желудка, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей [1].

Тонзилгон® Н (другое торговое название препарата Имупрет) производства *Bionorica* (Германия) – антисептический и иммуномодулирующий препарат растительного происхождения, применяется для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний дыхательных путей.

В состав препарата входят компоненты 7 растений: листья грецкого ореха (*Juglandis folia*), трава хвоща (*Equiseti herba*), корни алтея (*Althaeae radix*), цветы ромашки (*Chamomillae flores*), трава одуванчика лекарственного (*Taraxaci herba*), кора дуба (*Quercus cortex*) и трава тысячелистника (*Achillea millefolium*), которые и определяют выраженное антиоксидантное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и бактерицидное действия [2-8]. Полисахариды, эфирные масла, флавоноиды и другие активные компоненты растительных препаратов способствуют повышению активности неспецифических факторов защиты организма и уменьшению отека слизистой оболочки дыхательных путей. Тонзилгон выпускается в жидкой форме в виде 19% спиртового раствора и виде драже.

Тонзилгон применяется для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний дыхательных путей [9], в том числе: комплексное лечение острого тонзиллита, ларингита, фарингита независимо от этиологии (бактериальные и вирусные воспалительные заболевания верхних дыхательных путей); профилактика рецидивов хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей; профилактика инфекционных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в периоды эпидемии. Открытый у препарата иммуномодулирующий эффект за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов обуславливает стимуляцию неспецифического иммунного ответа организма при респираторных инфекционных заболеваниях [10].

В последнее время появилась информация об эффективном применении Тонзилгона в комплексной терапии при острых кишечных инфекциях (ОКИ) у детей [11]. Исследователи на основании результатов клинического исследования отмечают, что Тонзилгон в комплексе лечения ОКИ позволяет снизить различные осложнения, не вызывает побочных эффектов и аллергических реакций и хорошо переносится детьми [12].

Полученные клинические данные нуждаются в дальнейшем экспериментальном изучении, так как могут расширить область применения препарата Тонзилгон в частности в отношении терапии кишечных инфекций.

Использование лабораторных животных, свободных от определенного списка патогенов (SPF), является важным условием в микробиологических и доклинических исследованиях, поскольку микробиологическое качество животных моделей и их содержание в контролируемых условиях будут способствовать получению достоверных и воспроизводимых результатов.

Целью настоящей работы явилось изучение воздействия препарата Тонзилгон на патогенные энтеробактерии рода *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia in vitro* и изучение влияния Тонзилгона на течение кишечных инфекций у SPF лабораторных животных *in vivo*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали капли Тонзилгон для перорального применения (19% спиртовой экстракт) серии №0000078152 и драже Тонзилгон серии № 0000074184. В качестве тест-моделей использовали 8-10-недельных самцов мышей линии CD-1, полученных из питомника

Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (КНЦКЗИ). Животные содержались в условиях отсутствия специфических патогенов (SPF) и стандартном 12-часовом цикле дня и ночи с неограниченным доступом к пище и воде.

Тест-микроорганизмы патогенных энтеробактерий – *Escherichia coli K-12*, *Shigella flexneri 520*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* получены из республиканской коллекции микроорганизмов и депозитария возбудителей особо опасных инфекций КНЦКЗИ. Перед экспериментом все штаммы пассировали на селективных жидких питательных средах.

Исследования по изучению ингибирующих и лечебно-профилактических свойств препарата Тонзилгон включали:

1) Определение чувствительности патогенных энтеробактерий (*E. coli*, *Sh. flexneri*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*) к препарату Тонзилгон суспензионным методом *in vitro* в концентрации от 10⁸ м.кл./мл до 10² м.кл./мл. В каждую пробирку с 2,0 мл микробной взвеси добавляли препарат Тонзилгон® в объеме 0,5 мл (содержание Тонзилгона 25%), 1,0 мл (содержание Тонзилгона 50%), 1,25 мл (содержание Тонзилгона 62,5%), 1,5 мл (содержание Тонзилгона 75%), 2,0 мл (содержание Тонзилгона 100%). В качестве контроля препарата использовали цельный раствор Тонзилгон®, для контроля культуры делали высев на плотную питательную среду каждого штамма из разведений 10³ и 10² м.кл./мл. Из пробирок с разведением 10⁵, 10⁴, 10³ и 10² через 1, 3, 5, 6, 7 и 24 ч. производили высев пипеткой по 0,1 мл взвеси на 3 чашки с мясопептонным агаром. Все посе- вы инкубировали при температуре (37±1) °С. Через 24 ч. производили учет роста в жидкой питательной среде и высе- в на плотную питательную среду.

2) Исследования влияния препарата Тонзилгон на течение кишечных инфекций у мышей *in vivo* [13]. В качестве тест-моделей использованы аутбредные мыши линии CD-1, инфицированные патогенными энтеробактериями *E. coli*, *Sh. flexneri*, *S. typhimurium* и *S. enteritidis* в концентрации 500, 250, 125 и 62,5 млн. м.кл./мл (для *E. coli* – 2 и 1 млрд. м.кл./мл, 500 и 250 млн. м.кл./мл). Животные из экспериментальных групп получали капли Тонзилгон *per os* один раз в день в объеме 0,015 мл (0,769 мг/кг) в течение 10 дней. Другая группа экспериментальных животных ежедневно получала *per os* драже Тонзилгон по 12,3 мг (615 мг/кг) в течение 10 дней. Указанные суточные дозы Тонзилгона для обеих форм получены из инструкции по применению препарата и конвертированы с учетом коэффициента пересчета доз в мг/кг – 12,3 по требованиям US FDA [14]. Контрольные группы животных включали: 1) положительный контроль – инфицированные энтеробактериями и не получающие Тонзилгон; 2) отрицательный контроль – неинфицированные животные. Для всех групп животных рассчитывали показатель LD50 – инфицирующая доза, вызывающая гибель 50% экспериментальных животных по формуле Кербера и Ашмарина-Воробьева: $lg LD50 = lg DN - \delta(\sum Li - 0,5)$, где DN – максимальная величина дозы, δ – логарифм отношения каждой последующей дозы к предыдущей, Li – отношение числа погибших животных к их общему числу в группе, $\sum Li$ – сумма значений Li, найденных для всех испытанных доз. Показатель ST50

– среднее время до гибели лабораторных животных после их заражения вычисляли по формуле:

$ST50 = (t_{n1} + t_{n2} + \dots + t_{nn}) / N$, где: ST50 – среднее время до гибели, n – число павших животных за время t, N – общее количество животных в опыте [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении чувствительности патогенных энтеробактерий к препарату Тонзилгон суспензионным методом *in vitro* установлено, что препарат в концентрации 25-62,5% задерживает рост возбудителей кишечных инфекций, т.е. при посеве 100 и 10 микробных клеток наблюдается рост изолиро-

ванных колоний. Воздействие на микроорганизмы отмечено через 3 и 5 ч. (25-62,5% концентрация Тонзилгона) в зависимости от концентрации микроорганизмов. Повышение концентрации Тонзилгона на 75% и выше приводит к полному подавлению роста патогенных микробов, и при высеве 1000, 100 и 10 микробных клеток уже через час после смешивания на пластинках агара бактериальный рост отсутствует.

Таким образом, *in vitro* Тонзилгон проявляет ингибирующее действие на возбудителей кишечной группы (*E. coli*, *Sh. flexneri*, *S. enteritidis*, *S.typhimurium*), и чем выше его содержание по отношению к количеству возбудителя, тем эффективнее его воздействие.

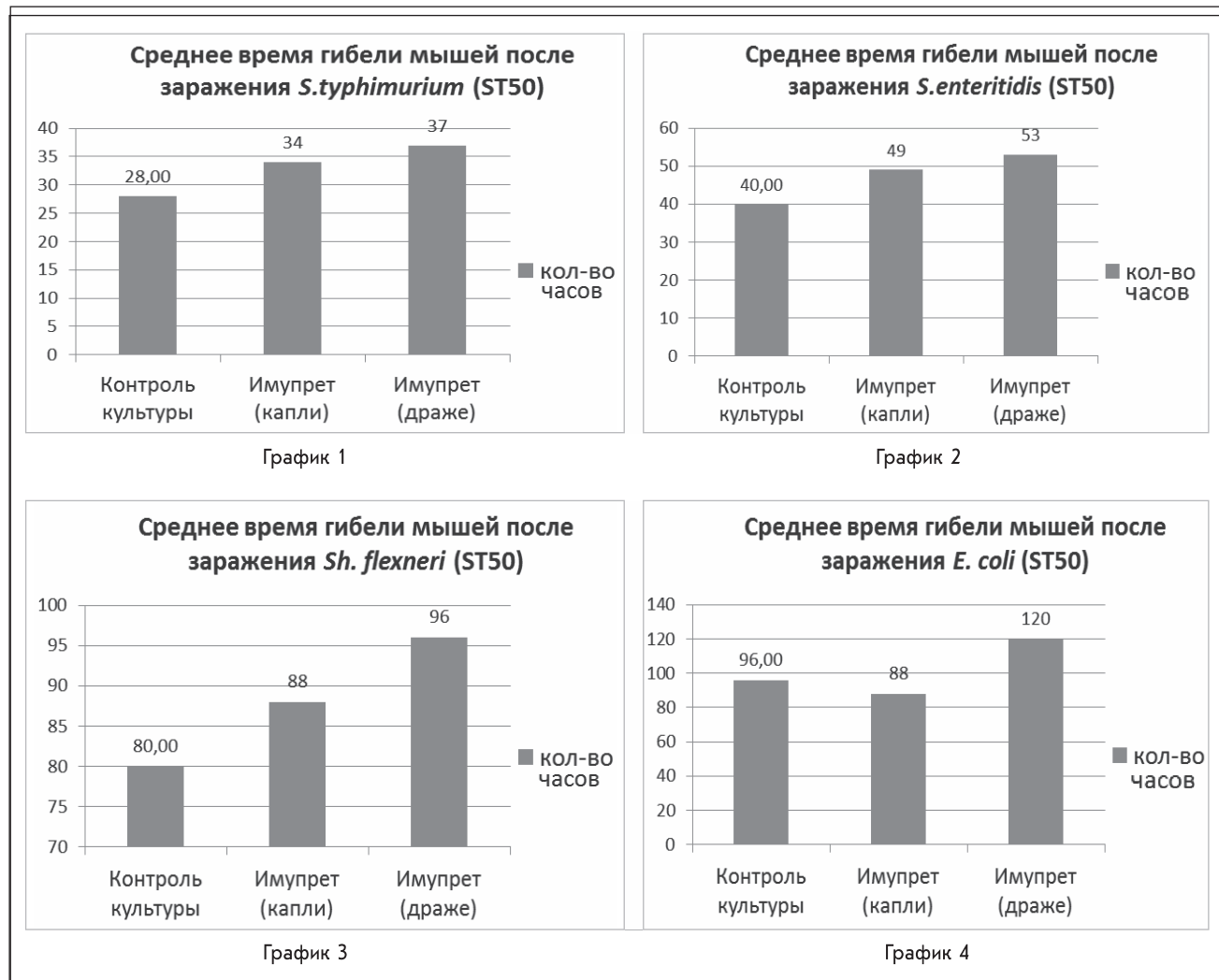


Таблица 1 - Влияние препарата Тонзилгон (капли и драже) на LD50 у лабораторных мышей при кишечных инфекциях

Группы	Величина LD50 при инфекциях, вызванных				Контроль Тонзилгона («-» контроль)
	<i>S.typhimurium</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>Sh. flexneri</i>	<i>E. coli</i>	
Тонзилгон (капли) в дозе 0,769 мл/кг	280 млн. м.кл.	280 млн. м.кл.	500 млн. м.кл.	2 млрд. м.кл.	Павших животных нет
Тонзилгон (драже) в дозе 615 мг/кг	315 млн. м.кл.	397 млн. м.кл.	630 млн. м.кл.	2,5 млрд. м.кл.	Павших животных нет
Контроль культуры («+» контроль)	250 млн. м.кл.	280 млн. м.кл.	500 млн. м.кл.	2 млрд. м.кл.	-

При изучении влияния Тонзилгона на течение кишечных инфекций у SPF мышей *in vivo* определили величину LD₅₀ и ST₅₀ для опытных и контрольных групп, данные представлены в таблице 1 и графиках 1-4.

Полученные результаты показали, что Тонзилгон (драже) в дозе 615 мг/кг и Тонзилгон (капли) в дозе 0,769 мл/кг обладают терапевтическим эффектом при кишечных инфекциях у мышей, что выражается в увеличении показателей LD₅₀ и ST₅₀.

Положительный лечебный эффект наблюдался при применении Тонзилгона в виде драже при всех кишечных инфекциях, но наибольший терапевтический эффект отмечен при применении Тонзилгона в виде драже у мышей, инфицированных *Sh. flexneri*, значение LD₅₀ увеличилось от 500 млн. м.кл. до 630 млн. м.кл.

Применение Тонзилгона в виде пероральных капель в группе мышей, инфицированных *S.typhimurium*, показало положительный эффект, и значение LD₅₀ увеличилось от 250 млн. м.кл. до 280 млн. м.кл. В опытных группах животных, инфицированных *E. coli*, *Sh. flexneri* и *S. Enteritidis*, отмечено отсутствие терапевтического эффекта, потому что значение LD₅₀ не изменилось.

Анализ значения ST₅₀ на графиках 1-4 показал, что при инфекциях, вызванных сальмонеллами и шигеллами, продолжительность жизни лабораторных животных увеличивается на 12,6 ч. при приеме препарата Тонзилгон в виде драже и на 7,5 ч. при приеме капель.

У всех животных в опытных группах обнаружено снижение веса на 2-5 граммов в первые двое суток с последующим восстановлением веса на 7-й день в случае выздоровления. У больных животных отмечались понос, уменьшение двигательной активности и снижение аппетита. В случаях выздоровления при приеме Тонзилгона все симптомы проходили.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В данной работе авторы исследовали воздействие растительного препарата Тонзилгон производства Вionogica на патогенные энтеробактерии. В исследованиях *in vitro* обнаружено ингибирующее воздействие препарата Тонзилгон на патогенные энтеробактерии при концентрации более 25% через 5 ч. экспозиции, и полное подавление роста энтеробактерий при концентрации Тонзилгона выше 75% через один час.

В опытах *in vivo* обнаружено, что иммуномодулирующий препарат Тонзилгон имеет положительный терапевтический эффект у SPF животных в виде увеличения летальной дозы LD₅₀ и среднего времени до гибели экспериментальных животных ST₅₀. Наибольший лечебный эффект отмечен при применении Тонзилгона в виде драже, так как значение LD₅₀ увеличилось при всех изученных кишечных инфекциях - *S.typhimurium*, *S. enteritidis*, *Sh. flexneri* и *E. coli*. Применение Тонзилгона в виде пероральных капель показало положительный лечебный эффект только для SPF мышей, инфицированных *S.typhimurium*. Также обнаружено, что при приеме препарата Тонзилгон увеличивается продолжительность жизни лабораторных животных, инфицированных саль-

монеллами и шигеллами, и не изменяется для животных, инфицированных патогенными эшерихиями.

Терапевтический эффект Тонзилгона, особенно в форме драже, обусловлен повышением уровня иммунологической резистентности организма за счет комплексного действия всех растительных компонентов, входящих в состав препарата Тонзилгон [1]. Более низкие показатели лечебного эффекта для Тонзилгона в каплях, вероятно, связаны с действием спиртовой составляющей (19% спиртовой раствор), что для организма мышей имеет отрицательный эффект при лечении.

Результаты *in vivo* исследований у SPF лабораторных животных на течение кишечных инфекций проводились однократно в связи с высоким качеством содержания животных и их микробиологическим качеством. Использование SPF животных позволяет вовлекать меньшее количество животных в эксперименты, поскольку животные содержались в контролируемой среде в индивидуально вентилируемых клетках с обеспечением корма, воды и подстилки после автоклавирования, что уменьшает косвенное воздействие посторонних микроорганизмов на получение достоверных результатов. Принимая во внимание биоэтическое положение, мы провели *in vivo* исследование однократно, хотя для получения статистической достоверности этого недостаточно.

Необходимо отметить, что мы изучали только одну дозу – максимальную суточную дозу, рекомендованную производителем, – Тонзилгон в дозе 615 мг/кг (драже) и 0,769 мл/кг (капли). В последующем рекомендуется изучение препарата Тонзилгон в других концентрациях для обнаружения оптимальной дозы при кишечных инфекциях у лабораторных животных.

Таким образом, антисептический и иммуномодулирующий препарат Тонзилгон, предназначенный для лечения и профилактики заболеваний дыхательных путей, проявляет терапевтический эффект при кишечных инфекциях у SPF лабораторных животных и ингибирующее действие на энтеробактерии *in vitro* за счет поликомпонентного действия растительных компонентов препарата. Очень важным является дальнейшее изучение препарата Тонзилгон при кишечных инфекциях у лабораторных животных, что в перспективе может расширить область применения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проведено в рамках проекта ИРН AP05134541 МОН РК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Мельников О.Ф., Пелешенко Н.А., Заболотная Д.Д., Рыльская О.Г. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (экспериментальные и клинико-иммунологические исследования). - Киев, 2013. - С. 108
- 2 Коваленко Л.П., Шипаева Е.В., Кольченко И.И. Иммунокорректирующие свойства фитопрепарата Тонзилгон Н. // Русский медицинский журнал. - 2008. - №25. - С. 1688-1691
- 3 Nosal'ova G. Antitussive efficacy of the complex extract and the polysaccharide of marshmallow (*Althaea officinalis* L. var. *Robusta*) // *Pharmazie*. - 1992. - Vol. 47. - P. 224-226
- 4 Luo Z. The use of Chinese traditional medicines to improve impaired immune functions in scald mice // *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi*. - 1993. - Vol. 1. - P. 56-58
- 5 Fritz W., Fintelmann V. *Herbal Medicine*. Thieme Medical Publishers, 2000. - P. 40-46
- 6 Monte H., Santos Junior J., Russi M. Antinociceptive and antiinflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from *Equisetum arvense* L. in mice // *Pharmacological Research*. - 2004. - Vol. 3. - P. 239-243
- 7 Nahrstedt A., Vetter U., Hammerschmidt F. Composition of the Steam Distillation Product from the Leaves of *Juglans regia* // *Planta Medica*. - 1981. - Vol. 42. - P. 313-332
- 8 Бадалян С.М., Топчян А.В. Исследование природных противогрибковых средств растительного происхождения. Материалы в сборнике: Успехи медицинской микологии. Материалы I всероссийского конгресса медицинской микологии. - М., 2003. - С. 88-90
- 9 Nieman D., Henson D., Gross S., Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise // *Medicine Science in Sports and Exercise*. - 2007. - Vol. 39. - P. 1561-1569
- 10 Прохоров Е.В., Толстикова А.Е., Педенко А.В., Бурбело Е.Н. Состояние иммунологической резистентности и эффективность профилактики и лечения осложнений ОРВИ у детей // *Здоров'я України*. - 2015. - №3. - С. 88
- 11 Хостанска К., Мэлзер Ж., Амон А., Сейлер Р. Подавление секреции интерлейкина (IL)-8 и бета-дефензина 2 человека в LPS- и/или IL-1 β -стимулируемых эпителиальных клетках A549 дыхательных путей растительной композицией против респираторных инфекций (BNO 1030) // *Современная педиатрия: научно-практический педиатрический журнал*. - 2013. - №3. - С. 17-24
- 12 Катарбаев А.К., Батырханов Ш.К., Берденова Г.Т. Результаты клинического применения растительного препарата Имупрет в комплексной терапии при острых кишечных инфекциях у детей // *Вестник КазНМУ*. - 2013. - №4(1). - С. 118-120
- 13 Котова А.Л., Кондратская С.А. Методы определения патогенных свойств сальмонелл на модели кишечной инфекции. - Алматы, 1989. - С. 17-25
- 14 US Food Drug Administration . *Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*. Rockville, MD: Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>
- 15 Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. - Л.: Медицинская литература, 1962. - С. 180

REFERENCES

- 1 Melnikov OF, Peleshenko NA, Zabolotnaya DD, Rylskaya OG. *Immunomodulyatsiya fitopreparatami v terapii vospalitel'nykh zabolovaniy verkhnikh dykhatel'nykh putey (eksperimental'nye i kliniko-immunologicheskie issledovaniya)* [Immunomodulation with phytopreparations in the inflammatory disease therapy of the upper respiratory tract (experimental and clinical and immunological studies)]. Kiev; 2013. P. 108
- 2 Kovalenko LP, Shipayeva EV, Kolchenko II. Immunocorrective properties of phytopreparation Tonsilgon N. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2008;25:1688-91 (In Russ.)
- 3 Nosal'ova G. Antitussive efficacy of the complex extract and the polysaccharide of marshmallow (*Althaea officinalis* L. var. *Robusta*). *Pharmazie*. 1992;47:224-6
- 4 Luo Z. The use of Chinese traditional medicines to improve impaired immune functions in scald mice. *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi*. 1993;1:56-8
- 5 Fritz W, Fintelmann V. *Herbal Medicine*. Thieme Medical Publishers; 2000. P. 40-6
- 6 Monte H, Santos Junior J, Russi M. Antinociceptive and antiinflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from *Equisetum arvense* L. in mice. *Pharmacological Research*. 2004;3:239-43
- 7 Nahrstedt A, Vetter U, Hammerschmidt F. Composition of the Steam Distillation Product from the Leaves of *Juglans regia*. *Planta Medica*. 1981;42:313-32
- 8 Badalyan SM, Topchyan AV. *Issledovanie prirodnikh protivogribkovykh sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya. Materialy v sbornike: Uspekhi meditsinskoy mikologii. Materialy I vserossiyskogo kongressa meditsinskoy mikologii* [Research of natural antifungal agents of plant origin. Materials in the collection: The success of medical mycology. Materials of the All-Russian Congress of Medical Mycology]. Moscow; 2003. P. 88-90
- 9 Nieman D, Henson D, Gross S. Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise. *Medicine Science in Sports and Exercise*. 2007;39:1561-9
- 10 Prokhorov EV, Tolstikova AE, Pedenko AV, Burbelo EN. The state of immunological resistance and prevention and treatment effectiveness of complications of acute respiratory viral infection in children. *Zdorov'ya Ukraini = Health of Ukraine*. 2015;3:88 (In Russ.)
- 11 Khostanska K, Melzer Zh, Amon A, Seyler R. Suppression of interleukin (IL) -8 and beta-defensin -2 secretions in LPS and/or IL-1 β -stimulated epithelial cells of the respiratory tract A549 with a plant composition against respiratory infections (BNO 1030). *Sovremennaya pediatriya: nauchno-prakticheskiy pediatricheskiy zhurnal = Modern pediatrics: a scientific pediatric journal*. 2013;3:17-24 (In Russ.)
- 12 Katarbayev AK, Batyrkhanov ShK, Berdenova GT. Results of clinical application of herbal preparation Imupret in complex therapy for acute intestinal infections in children. *Vestnik KazNMU = Bulletin of the KazNMU*. 2013;4(1):118-20 (In Russ.)
- 13 Kotova AL, Kondratskaya SA. *Metody opredeleniya patogennykh svoystv sal'monell na modeli kischechnoy infektsii* [Methods for determining the pathogenic properties of salmonella in the model of intestinal infection]. Almaty; 1989. P. 17-25
- 14 US Food Drug Administration. *Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*. Rockville, MD: Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>
- 15 Ashmarin IP, Vorobyev AA. *Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh* [Statistical methods in microbiological studies]. L.: Medical Literature; 1962. P. 180