

**ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ БАКТЕРИОФАГ ТЕРАПИИ НА
МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ С
ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ**

Турдиева Ш.Т.,

Ганиева Д.К.,

Насирова Г.Р.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

**INFLUENCE OF INHALED BACTERIOPHAGE THERAPY ON ORAL
MUCOSAL IMMUNITY IN CHILDREN WITH ACUTE TONSILLITIS**

Turdieva Sh.T.,

Ganieva D.K.,

Nasirova G.R.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

Резюме.

Целью исследования являлось изучение влияния ингаляционной бактериофаг терапии на мукозальный иммунитет ротовой полости у детей с острым тонзиллитом.

Материалы и методы. Были обследованы 212 пациентов от 4 до 15 лет с острым тонзиллитом и 110 практически здоровых детей аналогичного возраста. Методы исследования включали расчёт коэффициента соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), в периферической крови, саливадиагностику, с определением секреторного иммуноглобулина (sIgA) и провоспалительного цитокина (TNF- α). Учитывая схему проводимого лечения, пациенты были разделены на взаимосравнимые группы: в первую группу вошли пациенты с острым тонзиллитом, получавшие стандартное общее принятое лечение в зависимости от клинической формы патологии, без применения бактериофаг терапии – n=107 (50,5%). Во вторую группу – пациенты в тактике лечения которых одновременно со стандартной общепринятой схемой лечения проводили курс бактериофаготерапии – n=105 (49,95%), и данные дети с первых дней заболевания на фоне стандартного лечения получали нейбулайзерную бактериофаг терапию с использованием жидкого комплексного пиобактериофага (PCL, производство НПО Микроген, Россия).

Результаты. На фоне использования бактериофаг терапии на 6 сутки лечения, отмечается повышение sIgA, в частности, у пациентов младшего возраста до 97,2%, у пациентов старшего возраста до 97,2% ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе). При этом, у пациентов, получавших только стандартное лечение, данные показатели составили 75,8% и 81,6% соответственно ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе). Разница между двумя исследуемыми группами составила: между пациентами младшей возрастной подгруппы – 21,4%, старшей возрастной подгруппы – 16,1% ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе), что указывает на более

высокоэффективное действие препарата пациентам из младшей возрастной группы. Аналогичные изменения наблюдаются при анализе показателей провоспалительного цитокина (TNF- α).

Вывод. По результатам исследования, использовании ингаляционной бактериофаг терапии в комплексном лечении детей с острым тонзиллитом способствует укорочению периода общих и местных клинических проявление заболевания в 1,4 раза, и улучшением показателей местного иммунитета в среднем от 5,7% до 16,1%.

Ключевые слова: дети; острый тонзиллит; бактериофаг терапия; секреторный иммуноглобулина; провоспалительный цитокин; ротовая полость.

Abstract.

The *study aimed* to assess the effect of inhaled bacteriophage therapy on oral mucosal immunity in children with acute tonsillitis.

Materials and methods. We examined 212 patients aged 4 to 15 years old with acute tonsillitis and 110 age-matched apparently healthy children. Research methods: calculating the Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), saliva diagnostics - secretory immunoglobulin (sIgA) and the pro-inflammatory cytokine (TNF- α). Taking into account the scheme of the treatment, the patients were divided into mutually comparable groups: the first group included patients with acute tonsillitis who received the standard generally accepted treatment depending on the clinical form of the pathology, without using bacteriophage therapy - n=107 (50.5%), the second group - patients receiving a course of bacteriophage therapy - n=105 (49.95%), nebulizer bacteriophage therapy using liquid complex pyobacteriophage (PCL, produced by Microgen, Russia) from the first days of the disease along with standard treatment.

Results. During bacteriophage therapy, on the 6th day of treatment, an increased sIgA level up to 97.2% was observed particularly in younger and adolescent patients up to 97.2% ($p \leq 0.05$). At the same time, this parameter reached 75.8% and 81.6%, respectively ($p \leq 0.05$), in patients who received only standard treatment. The following difference between the two study groups was observed: between patients in the younger age subgroup - 21.4%, in the older age subgroup - 16.1% ($p \leq 0.05$ relative to control group), which indicates a more effective drug-related effect in patients from the younger age group groups. Similar changes are observed while analyzing level of the pro-inflammatory cytokine (TNF- α).

Conclusion. The use of inhaled bacteriophage therapy in the combination treatment of children with acute tonsillitis helps to shorten the period of general and local clinical manifestations of the disease by 1.4-fold and improve mean local immunity from 5.7% up to 16.1% ($p \leq 0.05$).

Keywords: children; acute tonsillitis; bacteriophage therapy; secretory immunoglobulin; proinflammatory cytokine; oral cavity.

1 **Введение.**

2 **Актуальность.** Острый тонзиллит (ОТ) у детей остаётся одним из
3 актуальных проблем педиатрии и первичного звена здравоохранения.
4 Актуальность данной проблемы связано с увеличением количество
5 выявления данной патологии среди детей всех возрастных групп. При этом
6 обращаемость за первичной амбулаторно-поликлинической помощью детей с
7 клинической картиной ОТ доходить до 75% в зависимости от погодных
8 условий [4]. Основную часть этих пациентов составляют дети, входящие в
9 группу «часто болеющих детей» (ЧБД). Особенностью этой группы детей
10 является снижение пониженный иммунитет, проявляющиеся частыми
11 обострениями соматических заболеваний. Одновременно, основная часть
12 инфекционных заболеваний детского возраста проявляются картиной острого
13 тонзиллита [8]. В связи с чем изучение мукозального иммунитета ротовой
14 полости у детей является актуальным для современной педиатрии. Измерение
15 слюнных биомаркеров может предоставить важную информацию об
16 активности местного иммунитета и эффективности терапевтической тактики
17 лечащего врача [16].

18 В то же время, стандартные методики изучение иммунитета у детей
19 являются инвазивными, что отрицательно может повлиять на
20 психологический статус пациента, также проведение иммунологического
21 исследования со взятием венозной крови не всегда доступно в амбулаторно-
22 поликлинических условиях. Взятие, хранение и доставка биоматериала в виде
23 слюны пациента более приемлема при работе с данными пациентами, а
24 результаты исследования могут дать картину иммунного статуса ротовой
25 полости у детей.

26 **Материалы и методы исследования.**

27 ***А. Дизайн исследования.***

28 Дизайн данного исследования базировался на рандомизированном
29 контролируемом методе научного исследования. Само исследование

30 основывался из нескольких этапов: начальный, основной (исследовательский)
31 и заключительный. В начальном этапе были проведены: разработка критерии
32 отбора детей с острым тонзиллитом; оформление и согласование договоров по
33 проведению клинико-лабораторных и инструментальных исследований в
34 клинических условиях. На данном этапе были составлены договора с
35 городскими и сельскими семейными поликлиниками, частными
36 диагностическими медицинскими центрами на проведение иммунологических
37 лабораторных исследований. Во втором – основном (исследовательском)
38 этапе были проведены клинико-лабораторные и иммунологические
39 исследования пациентов. В заключительном этапе проведена интерпретация
40 полученных клинико-лабораторных данных, а также статистическая
41 обработка результатов исследования.

42 ***В. Критерии отбора пациентов.***

43 Критериями включения в исследуемые группы являлись:

- 44 • детей и подростков обеих полов, в возрасте от 4 до 15
45 лет с ОТ (основные исследуемые группы), без сопутствующей
46 инфекционных и неинфекционных заболеваний, влияющие на
47 «чистоту» иммунологического исследования;
- 48 • практически здоровые дети, аналогичного возраста и
49 пола (группа для сравнения - контрольная группа).

50 Критериями исключения из групп исследования являлись:

- 51 • дети и подростки - младше 4 лет и старше 15 лет;
- 52 • дети с хроническими соматическими заболеваниями;
- 53 • дети и подростки с острыми инфекционными
54 заболеваниями;
- 55 • дети и подростки с отягощённым
56 иммуноаллергическим фоном (диатезы, аномалии конституции,
57 поллинозы и т.д.);

58 • дети и подростки наличие с психосоматическими и
59 неврологическими нарушениями.

60 **С. Разделение пациентов на группы.** Нами были обследованы 212 детей
61 и подростков с ОТ от 4 до 15 лет, (средний возраст $9 \pm 2,4$ лет, $p \leq 0,01$), а также
62 110 практически здоровых детей и подростков аналогичного возраста,
63 включённые для сравнения в контрольную группу.

64 С целью достижения достоверности исследования, а также учитывая
65 схему проводимого лечения, пациенты были разделены на взаимосравнимые
66 группы:

67 1. В первую группу вошли пациенты с острым тонзиллитом,
68 получавшие стандартное общее принятое лечение в зависимости от
69 клинической формы патологии, без применения бактериофаг терапии –
70 $n=107$ (50,5% из 212), (стандартное лечение *см.далее*).

71 2. Во вторую группу вошли пациенты в тактике лечения
72 которых одновременно со стандартной общепринятой схемой лечения
73 проводили курс бактериофаг терапии (PCL) – $n=105$ (49,95% из 212).

74 Учитывая влияние возрастных особенностей на иммунологические
75 данные исследования, каждая группа была подразделена на две возрастные
76 подгруппы:

77 - дети младшего возраста: от 4 до 8 лет (8 лет 11 месяцев, 29 дней от
78 рождения);

79 - дети и подростки от 9 до 15 лет.

80 При данном возрастном разделении учитывали рекомендацию ВОЗ (А
81 Healthy Start in Life: Report of the Global Consultation on Child and Adolescent
82 Health and Development, 2013г - WHO/CAH/02.15), а также рекомендацию ВОЗ
83 «Communicable diseases among children» ([https://www.who.int/teams/maternal-](https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/communicable-diseases-among-children)
84 [newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/communicable-diseases-](https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/communicable-diseases-among-children)
85 [among-children](https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/communicable-diseases-among-children)), где говорится, что дети до 9 лет, наиболее подвержены
86 инфекционным заболеваниям, и требуют особого внимания, что

87 подтверждается документацией ВОЗ «Investing in our future: a comprehensive
88 agenda for the health and well-being of children and adolescents»
89 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/350239>).

90 ***D. Методы исследования.***

91 Общее клинические исследования проводились амбулаторно-
92 поликлинических условиях, учитывая характер патологии изначально дети
93 были обследованы нами совместно с инфекционистом, в последующем -
94 узкими специалистами (детский отоларинголог, эндокринолог, невропатолог).
95 Всем пациентам проводили: общий анализ крови, с развёрнутой
96 лейкоцитарной формулой, и расчётом коэффициента соотношения
97 нейтрофилов к лимфоцитам – NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio).
98 Иммунологические исследование основывался на изучение мукозального
99 иммунитета (саливадиагностика), с количественным определением
100 секреторного иммуноглобулина (sIgA, мкг/мл) и провоспалительного
101 цитокина TNF- α . Слюна у детей собиралось в стерильную пробирку в первой
102 половине суток, спустя последнего приёма пищи не менее 2 часов, и через 30
103 минут после полоскания ротовой полости охлаждённой кипячённой водой.
104 Выбор данного метода основывался с учётом возрастных особенностей
105 пациентов, неинвазивность процедуры, а также доступность исследования в
106 амбулаторно-поликлинических условиях.

107 Количественное определение sIgA (секреторный иммуноглобулин)
108 проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в образцах
109 смешанной слюны. Использовали диагностический набор реагентов «sIgA
110 ELISA Kit» (ELISA, Immundiagnostik AG, Германия), и диагностический набор
111 реагентов для иммуноферментного определения sIgA в биологических
112 жидкостях «Секреторный IgA-ИФА» (Хема Со. Ltd., Россия). Определения
113 TNF- α в слюне основывался на методе твердофазного «сэндвич» - варианте
114 ИФА, с помощью наборов производства ЗАО «Вектор Бест» (Россия), с
115 применением моно - и поликлональных антител к TNF- α . При этом,

116 иммунологическое исследование (саливадиагностика) проводили
117 непосредственно в день обращения в поликлинику, на 3 и 6 сутки терапии.
118 Бактериологическое исследование проводили в день обращения и на 10 сутки
119 от начала лечения, с учётом антибиотикотерапии.

120 ***Е. Методы лечения.***

121 Комплексное амбулаторное лечение основывался на стандартных
122 клинических рекомендациях, и носило симптоматический характер. При
123 выборе комплексного консервативного лечения детей с ОТ, исходили от
124 Клинической рекомендации Союза педиатров России (от 4.08.2020г) -
125 «Острый тонзиллит и фарингит у детей» ([https://www.pediatr-](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php)
126 [russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php)).

127 Схема лечения включало в себе немедикаментозные и медикаментозные
128 методы терапии. *Немедикаментозная* терапия состояли из постельного режим
129 с изоляцией пациента, щадящей молочно-растительной и
130 витаминизированной диеты, а также обильного питья. *Медикаментозная*
131 терапия состояло из местной терапии, в комплексе с жаропонижающей
132 терапией, антигистаминных и противогрибковых средств, витаминотерапии.
133 Особое внимание уделялось антибактериальной терапии, широкого сектора
134 действия, при необходимости в переходом на необходимый препарат, после
135 бактериального посева из зева. При этом, на основании клинических
136 рекомендации, антибиотиком первого выбора являлся Амоксициллин в
137 дозировке 50 мг/кг/сут в 2 приема.

138 Рекомендуемую нами бактериофаг терапию проводили с использованием
139 жидкого комплексного пиобактериофага (Pyobacteriophage complex liquid –
140 PCL, производство НПО Микроген, Россия). PCL назначали путём орошения
141 слизистых нёбных миндалин с помощью небулайзерной ингаляции.
142 Небулайзерная ингаляция проводилась в домашних условиях в первой
143 половине дня, однократно, по 5 мл PCL, с первых дней заболевания в течение
144 5 дней, длительностью до 10 минут.

145 Выбор препарата PCL основывался на широкий диапазон воздействия
146 бактериофага. В частности, препарат способен вызывать специфический лизис
147 бактерий *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, энтеропатогенных
148 *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*,
149 *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*. Одновременно, данный препарат
150 рекомендуют использовать при воспалительных заболеваниях
151 отоларингологических органов, верхних и нижних дыхательных путей,
152 плеврите и других воспалительных заболеваниях. Особенностью является, тот
153 фактор, что пиобактериофаг не влияет на другие виды бактерий, что не
154 нарушает естественную микрофлору ротоглотки.

155 ***F. Медико-статистический анализ исследования.***

156 Статистический анализ проводился на основе полученных результатов.
157 Статистическая обработка результатов клинико-лабораторного исследования
158 проводилась с использованием разработанной нами статистической
159 программы на основе Excel 2013 (Microsoft Office 2013).

160 Сравнения между группами проводили с использованием средней группы
161 населения в течение периода исследования. Во всех анализах $p \leq 0,05$
162 считается значимым.

163 ***G. Этические аспекты исследования.***

164 Для проведение клинических и лабораторных исследований детей в
165 амбулаторных условиях получено разрешение Этического Комитета при
166 Министерстве Здравоохранения РУз (протокол № 1/10-1484 от 27.02.2021).
167 Исследование зарегистрирована на сайте
168 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682964?cntry=UZ&draw=2&rank=3>
169 (ID:NCT 04682964). Одновременно, перед клиническими исследованиями
170 было получено письменное разрешение на обследование больных детей и
171 подростков, от их родителей (опекунов), которые были прикреплены к
172 амбулаторной карте развития ребенка (формы 112/у).

173 **Результаты.** Исходя из поставленной перед нами задачи научной работы
174 были проведены иммунологические исследования детей и подростков с
175 тонзиллитом до и после комбинированного лечения. Учитывая возрастные
176 особенности пациентов и рекомендацию Американской академии
177 отоларингологии - хирургии головы и шеи (American Academy of
178 Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS)) от 2019 года
179 ([https://www.entnet.org/quality-practice/quality-products/clinical-practice-](https://www.entnet.org/quality-practice/quality-products/clinical-practice-guidelines/tonsillectomy-in-children-update/)
180 [guidelines/tonsillectomy-in-children-update/](https://www.entnet.org/quality-practice/quality-products/clinical-practice-guidelines/tonsillectomy-in-children-update/)), нами проведено неинвазивная
181 диагностика иммунологического статуса у детей с острым тонзиллитом,
182 подразумевающее исследование мукозального иммунитета (секреторного
183 иммуноглобулина А - sIgA и провоспалительного цитокина – фактор некроза
184 опухоли альфа - TNF- α) в слюне.

185 Саливадиагностика является одним из современных неинвазивных методов
186 обследования детей, позволяющий диагностировать и проводить мониторинг
187 лечения острых и хронических заболеваний у данной категории населения.

188 При этом, sIgA является полимерным (в основном димерами) и
189 ковалентно связанным с эпителиальным гликопротеином, названным
190 «секреторным компонентом», являясь диагностически значимым показателем
191 эффективности проводимой терапии. В частности, как показали наши
192 исследования, уровень sIgA меняется в зависимости от тактики лечения,
193 возрастной категории и пола пациентов (см.таб. 1).

194 Было определено, что в контрольной группе - у детей старшей возрастной
195 подгруппы по отношению к младшей возрастной подгруппе уровень sIgA
196 составил $128,08 \pm 10,074$ против $99,49 \pm 4,447$ мкг/мл (или на 1,3 раза больше,
197 $p \leq 0,05$), также у девочек в среднем до 2% превалирует содержание sIgA
198 ($p \geq 0,05$), по отношению к пациентам мужского пола.

199 По результатам наши исследования, у пациентов с острым тонзиллитом в
200 первые сутки заболевания (в остром периоде) наблюдается снижение sIgA в

201 среднем: у детей младшего возраста - до 40,9%, у детей старшего возраста до
202 41,9%, ($p \leq 0,05$).

203

204

Таблица 1.

205 ***Уровень sIgA у детей с острым тонзиллитом до и в процессе лечения***
206 ***(мкг/мл).***

207 На фоне комбинированного лечения с использованием бактериофаг
208 терапии отмечается повышение sIgA, на 6 сутки лечения, в частности, у
209 пациентов младшего возраста до 97,2%, у пациентов старшего возраста до
210 97,2% ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе). При этом, у пациентов,
211 получавших только стандартное лечение, данные показатели составили
212 75,8% и 81,6% соответственно ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной
213 группе). Разница между двумя исследуемыми группами составила: между
214 пациентами младшей возрастной подгруппы – 21,4%, старшей возрастной
215 подгруппы -16,1% ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе), что
216 указывает на более высокоэффективное действие препарата пациентам из
217 младшей возрастной группы.

218 Аналогичные изменения отмечали при анализе результатов
219 исследования провоспалительного цитокина TNF- α (тумор-некротический
220 фактор), который являясь внеклеточным белком и многофункциональным
221 провоспалительным цитокином, синтезируется моноцитами и макрофагами,
222 принимая ключевое участие в регуляции иммунного ответа.

223 Главными стимуляторами секреции TNF- α являются вирусы,
224 микроорганизмы и продукты их метаболизма (например,
225 липополисахариды грамотрицательных бактерий).

226 Кроме того, роль стимуляторов TNF- α могут выполнять и другие
227 цитокины, вырабатываемые иммунными клетками: интерлейкины,
228 интерфероны. У пациентов с острым тонзиллитом, до начала
229 медикаментозного лечения, отмечается высокий уровень TNF- α ,

230 указывающий на мобилизацию клеточного иммунитета (моноцитов и
231 макрофагов).

232 Изучение TNF- α в слюне у пациентов с острым тонзиллитом даёт
233 возможность оценить функционирование и ответную реакцию иммунной
234 системы у данных пациентов, также одновременно прогнозировать
235 эффективность проводимой терапии.

236 Как показали наши исследования, в процессе лечения, отмечали по
237 этапное снижение уровня TNF- α . В частности, на 3 сутки лечения, у детей из
238 первой возрастной группы на фоне ингаляционной бактериофаг терапии
239 отмечали снижение TNF- α до $9,48 \pm 0,847$ пг/мл, что в среднем на 11,7% ниже
240 по отношению к пациентам из второй обследуемой группы ($10,71 \pm 1,041$ пг/мл,
241 $p \leq 0,05$). При этом, на 6 сутки лечения, данный показатель составил – 16,9%
242 ($8,18 \pm 0,690$ пг/мл против $9,85 \pm 0,957$ пг/мл соответственно, $p \geq 0,05$).
243 Следовательно, к 6 суткам медикаментозного лечения, эффективность
244 бактериофаг терапии на мобилизацию клеточного иммунитета более ощутима.
245 На данном фоне, среди пациентов из второй возрастной подгруппы на 3 сутки
246 лечения различие между двумя обследуемыми группами составило – 5,7%, на
247 6 сутки – 4,1% ($p \geq 0,05$). Полученные данные указывают на поэтапное
248 снижение TNF- α у детей старшей возрастной подгруппы, но на фоне
249 сохранения высокого уровня TNF- α по отношению к контрольной группе (см.
250 таб. 2).

251 Как показали исследования, показатель TNF- α повышается по
252 отношению к контрольной группе в среднем до 75% (от 73,0% до 75,15%;
253 $p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе). Уровень TNF- α у детей в
254 младшей возрастной подгруппы из контрольной группы составил $7,06 \pm 0,333$
255 пг/мл, у детей из старшей возрастной подгруппы $8,21 \pm 0,796$ пг/мл, при этом
256 достоверного различие между мальчиками и девочками не отмечали.

257 Здесь различие в количестве TNF- α между двумя возрастными
258 подгруппами детей составляет 14%, и варьируется в среднем от $6,94 \pm 0,349$
259 пг/мл до $8,294 \pm 0,840$ пг/мл.

260 В тоже время, у пациентов из первой исследуемой группы данный
261 показатель на 6 сутки исследования варировал в среднем от $7,94 \pm 0,543$ пг/мл
262 до $10,33 \pm 0,746$ пг/мл, в зависимости от возраста. У детей из второй
263 исследуемой группы - от $9,71 \pm 0,951$ пг/мл до $10,38 \pm 0,628$ пг/мл, ($p \leq 0,05$ по
264 отношению к контрольной группе).

265

266

Таблица 2.

267 *Уровень TNF- α у детей с острым тонзиллитом до и в процессе*
268 *лечения (пг/мл).*

269

270 По результатам нашего исследования, применение бактериофаг терапии в
271 комплексном лечении у детей с острым тонзиллитом, способствует в
272 среднем 1,4 раза быстрее достичь эффективность медикаментозной терапии,
273 что подтверждается результатами иммунологического исследования.

274 **Обсуждение.**

275 В последние годы наблюдается повышение интереса к применению не
276 только в педиатрической практике бактериофагов, но и во всех областях
277 медицины [1,7]. Одновременно, имеются множество научно-литературных
278 данных, о высокой лечебной эффективности использования бактериофаг
279 терапии в ходе проведения лечебно-оздоровительных мероприятий при
280 заболеваниях всех отделов дыхательных путей у детей [5]. В частности,
281 Гаделия М.В., (2021) отмечает, что биомеханизм фагов основана на их
282 способности проникать во внутрь клетки патогенных бактерии, в
283 последующем взаимодействуя с ее геномом, вызывает литический или
284 лизогенный эффект ядра клетки [3].

285 Следует отметить, что процессе воспаления при ОТ, многофакторные
286 изменения в слизистой происходит в то время, когда отмечается застой
287 секрета из-за воспалительных процессов и гиперплазии ткани,
288 способствующей дальнейшей морфо-функциональным изменениям. То
289 есть, как показали наши исследования, у данных больных первоначально,
290 вирусы вызывали иммунную и воспалительную реакцию в верхних отделах
291 дыхательных путей, а бактериальная суперинфекция приводила к развитию
292 или к усугублению ОТ.

293 Аналогичного мнения придерживают Никифорова Г.Н. и Пшонкина
294 Д.М. (2015), указывая что преимуществом лечебных бактериофагов
295 является их высокая специфичность к определенным микроорганизмам,
296 хорошая совместимость с другими лекарственными средствами,
297 минимальный риск развития нежелательных явлений и отсутствие
298 аллергических реакций [5].

299 Применение аэрозольные ингаляторы (спрей) для орошения слизистой
300 оболочки глотки высокоэффективны, обеспечивают длительное
301 воздействие непосредственно на пораженную слизистую оболочку.
302 Единственным ограничением к применению аэрозолей является детский
303 возраст до 3 лет, [6]. В ходе использования нами ингаляционной
304 (небулайзерной) методики бактериофаг терапии, способствовала более
305 глубокому проникновению в ткани медикаментозного препарата, не только
306 на верхние, но и нижние слои слизистой ткани дыхательных путей [14].

307 На основании полученных данных можно заключить, что
308 использование ингаляционной бактериофаг терапии способствует
309 снижению диссимилиации условно патогенной и патогенных бактерий при
310 остром тонзиллите у детей.

311 Исследование Sweere JM et al., (2019), показало, что фаги способны
312 ингибировать опосредованную дендритными клетками процессинг антигена
313 и функцию презентации, что, как было показано, увеличивает

314 выживаемость кожных трансплантатов на моделях мышей [13]. Это же
315 исследование также показало, что фаги способны подавлять продукцию
316 других воспалительных цитокинов, таких как: интерлейкин (IL) -2, фактор
317 некроза опухоли (TNF) и интерферон (IFN) гамма. С другой стороны,
318 исследования Tetz et al., (2016), [15], показали, что пероральное введение
319 коктейля фагов может увеличить проницаемость слизистых, и результаты
320 были положительными.

321 При этом, основным классом антител в слюне является секреторный
322 иммуноглобулин А (sIgA), который вырабатывается в плазматических
323 клетках слюнных желез [10], и является частью первой линии защиты от
324 патогенов, встречающихся в ротоглотке, а также предотвращает
325 прилипание патогена к тканям хозяина и связывает бактерии с муцинами,
326 что увеличивает бактериальный клиренс за счет экскреции слюны [10].
327 Кроме того, существуют ряд исследования о диагностической значимости
328 sIgA [2,15].

329 Одновременно, по данным Tzira D et al., (2018), была изучена
330 нейроэндокринная регуляция синтеза и секреции секреторного IgA (sIgA), а
331 также на возможные последствия для здоровья полости рта. Более того,
332 было продемонстрировано, что психологический и физический стресс на
333 фоне заболеваемости может отразиться на концентрации sIgA [16], что мы
334 и наблюдаем у детей с острым тонзиллитом. По нашим данным, была
335 отмечена, что у практически здоровых детей из старшей возрастной
336 подгруппы по отношению к младшей возрастной подгруппе уровень sIgA на
337 1,3 раза больше, ($p \leq 0,05$). При этом, у пациентов с острым тонзиллитом
338 наблюдается снижение sIgA в остром периоде заболевания от 40,9% до 42%,
339 ($p \leq 0,05$). На фоне комбинированного лечения с использованием
340 бактериофаг терапии отмечается постепенное повышение sIgA, достигая до
341 97,2% в конце лечения, по отношению к контрольной группе наблюдаемых

342 ($p \leq 0,05$). При этом, у пациентов, получавших только стандартное лечение,
343 данные показатели составил в среднем 75,8% ($p \leq 0,05$).

344 Имеется также научных данных указывающие, что sIgA играет важную
345 роль в защите верхних дыхательных путей от инфекции, обеспечивая
346 эффективную микробную агглютинацию и нейтрализацию вируса, [9,17]. В
347 многочисленных исследованиях были предприняты попытки сопоставить
348 уровни sIgA в слюне с различными системными заболеваниями полости рта,
349 такими как носительство, заболевания пародонта, аденоидная гиперплазия,
350 секреторный средний отит и т.д., [11].

351 Следует отметить, что, будучи важным резервуаром В-клеток человека,
352 миндалина служат платформой для изучения секреторного иммунитета у
353 пациентов в воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей
354 [12]. Одновременно, данные авторы указывают, что провоспалительный
355 цитокин фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) является необходимым
356 аутокринным фактором роста В-клеток. В частности, гипертрофированные
357 миндалины при стимуляции продуцируют значительное количество TNF α ,
358 до 52,4% по отношению к неповреждённой ткани.

359 При этом, как показали наши исследования, при высоком содержании
360 TNF- α до лечения, в процессе терапии наблюдается поэтапное снижение
361 уровня TNF- α . В частности, на 3 сутки лечения, у детей из первой
362 возрастной подгруппы на фоне ингаляционной бактериофаг терапии
363 отмечали до 11,7% снижение по отношению к пациентам из аналогичной
364 возрастной подгруппы из второй обследуемой группы ($9,48 \pm 0,847$ против
365 $10,71 \pm 1,041$ пг/мл, $p \leq 0,05$), и на 6 сутки лечения до 16,9% ($8,18 \pm 0,690$ пг/мл
366 против $9,85 \pm 0,957$ пг/мл, $p \geq 0,05$), что указывает на эффективность
367 бактериофаг терапии, на счёт усиление клеточного иммунитета.
368 Аналогичные изменения отмечали и у пациентов из второй возрастной
369 подгруппы (5,7% и 4,1% соответственно, $p \geq 0,05$).

370 Следовательно, изучение мукозального иммунитета у детей с
371 заболеваниями верхних дыхательных путей, является не только
372 неинвазивным методом исследования в педиатрической практике, но и
373 способствует оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

374 **Вывод.** Использовании ингаляционной бактериофаг терапии в
375 комплексном лечении детей с острым тонзиллитом способствует
376 укорочению периода общих и местных клинических проявление
377 заболевания в 1,4 раза, и улучшением показателей местного иммунитета от
378 5,7% до 16,1% ($p \leq 0,05$).

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1.

Table 1.

Уровень SIgA у детей с острым тонзиллитом до и в процессе лечения (мкг/мл).

SIgA level in children with acute tonsillitis before and during treatment (µg/ml).

	контрольная группа (n=110) control group (n=110)		I-я обследуемая группа (n=107) Group I (n=107)						II-я обследуемая группа (n=105) Group II (n=105)					
	4-8 лет 4-8 years	9-15 лет 9-15 years	4-8 лет 4-8 years			9-15 лет 9-15 years			4-8 лет 4-8 years			9-15 лет 9-15 years		
			до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days
мальчики boys	99,16 ±3,737	127,33 ±11,043 ^{4*}	57,94 ±5,756*	72,15* ±4,920	96,91 ±7,437*	73,90 ±6,236*	94,08 ±4,980*	124,99 ±6,260*	58,53 ±5,754*; ^{3*}	64,39 ±6,329*; ^{3*}	74,04 ±7,278*; ^{**}	73,71 ±4,958*; ^{3*}	81,08 ±5,454*; ^{3*}	103,74 ±3,657*; ^{**}

Всего Total	девочки girls
99,49 ±4,447	99,81 ±5,164
128,08 ±10,541 ^{4*}	128,87 ±10,074 ^{4*}
58,54 ±5,425*	59,26 ±4,765*
71,68 ±5,115*	71,11 ±5,718*
96,73 ±6,045*	96,51 ±4,413*
74,63 ±5,770*	75,84 ±4,684*
94,79 ±4,255*	95,96 ±3,240*
125,05 ±5,477*	125,15 ±4,199*
59,06 ±5,735 ^{*,3*}	59,73 ±5,406 ^{*,3*}
64,97 ±6,308 ^{*,3*}	65,71 ±5,947 ^{*,3*}
75,45 ±6,721 ^{*,**}	77,24 ±5,467 ^{*,**}
74,15 ±4,863 ^{*,3*}	74,77 ±4,760 ^{*,3*}
82,31 ±4,663 ^{*,3*}	84,05 ±3,456 ^{*,3*}
104,46 ±3,855 ^{*,**}	105,49 ±3,951 ^{*,**}

Примечание: * - $p \leq 0,05$ показатель достоверности 1 и 2 –обследуемой группы к контрольной группе, ** - $p \geq 0,05$ показатель достоверности 2-ой обследуемой группы к 1-ой обследуемой группе, ^{3*} $p \leq 0,05$ показатель достоверности 2-ой обследуемой группы к 1-ой обследуемой группе, ^{4*} - $p \leq 0,05$ показатель достоверности 2- ой контрольной группы к 1-ой контрольной группе.

Note: * - $p \leq 0.05$ reliability indicator of the Group I and Group II to the control group, ** - $p \geq 0.05$ reliability indicator of the Group II to the Group I, ^{3*} $p \leq 0.05$ reliability indicator of the Group II to the Group I, ^{4*} - $p \leq 0.05$ reliability index of the 2nd control group to the 1st control group.

Таблица 2.

	контрольная группа (n=110) control group (n=110)		I -я обследуемая группа (n=107) Group I (n=107)						II -я обследуемая группа (n=105) Group II (n=105)					
	4-8 лет 4-8 years	9-15 лет 9-15 years	4-8 лет 4-8 years			9-15 лет 9-15 years			4-8 лет 4-8 years			9-15 лет 9-15 years		
			до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days
мальчики boys	7,18 ±0,270	8,29 ±0,840 ^{4*}	12,44 ±1,259*	9,69 ±0,865*	8,39 ±0,764*	14,46 ±1,045*	11,57 ±0,836*	10,33 ±0,746*	12,63 ±1,236*, 3*	10,52 ±1,030*,	9,71 ±0,951*,	14,47 ±0,849*, 3*	12,27 ±0,720*,	10,38 ±0,628**
девочки girls	6,94 ±0,349	8,11 ±0,745 ^{4*}	11,93 ±1,036*	9,22 ±0,766*	7,94 ±0,543*	14,19 ±0,734*	11,28 ±0,583*	9,16 ±0,473*	12,03 ±1,189** ^{3*}	10,94 ±1,081** ^{3*}	10,03 ±0,991*,	14,02 * ^{3*} ±0,861	11,98 ±0,736* ^{3*}	10,24 ±0,629** ^{3*}
Всего Total	7,06 ±0,333	8,21 ±0,796 ^{4*}	12,21 ±1,195*	9,48 ±0,847*	8,18 ±0,690*	14,36 ±0,944*	11,46 ±0,759*	9,89 ±0,800*	12,36 ±1,283* ^{3*}	10,71 ±1,041* ^{3*}	9,85 ±0,957*,	14,29 ±0,884* ^{3*}	12,15 ±0,744* ^{3*}	10,32 ±0,636** ^{3*}

Table 2.

Уровень TNF-α у детей с острым тонзиллитом до и в процессе лечения (пг/мл).

TNF-α level in children with acute tonsillitis before and during treatment (pg/ml).

Примечание: * - $p \leq 0,05$ показатель достоверности 1 и 2 –обследуемой группы к контрольной группе, ** - $p \geq 0,05$ показатель достоверности 2-ой обследуемой группы к 1-ой обследуемой группе, ^{3*} $p \leq 0,05$ показатель достоверности 2-ой обследуемой группы к 1-ой обследуемой группе, ^{4*} - $p \leq 0,05$ показатель достоверности 2- ой контрольной группы к 1-ой контрольной группе.

Note: * - $p \leq 0.05$ reliability indicator of the Group I and Group II to the control group, ** - $p \geq 0.05$ reliability indicator of the 2nd study group to the Group I, ^{3*} $p \leq 0.05$ reliability indicator of the Group II to the Group I, ^{4*} - $p \leq 0.05$ reliability index of the 2nd control group to the 1st control group.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Турдиева Шохида Толкуновна, доктор медицинских наук, доцент кафедры Семейной медицины №1 Ташкентского педиатрического медицинского института, Узбекистан.

Turdieva Shoxida Tolkunovna, doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor at the Department of Family Medicine No.1 of the Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.

Почтовый адрес:100140, Узбекистан, г.Ташкент, ул.Богишамол 223, ТашПМИ

Address: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol st. 223, TashPMI

E-mail: shohidahon69@mail.ru

Тел. моб: + 998 93 587-25-70

SPIN-код: 5520-6507

ORCID ID: 0000-0001-7042-5387

Researcher ID: L-6078-2018

SCOPUS Author ID: 57204178033

Блок 2. Информация об авторах

Ганиева Дурдона Камаловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры Семейной медицины № 1 Ташкентского педиатрического медицинского института, Узбекистан.

Ganieva Durdona Kamalovna, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Family Medicine No.1 of the Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.

Почтовый адрес:100140, Узбекистан, г.Ташкент, ул.Богишамол 223,
ТашПМИ

Address: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol st. 223, TashPMI

E-mail: durdona.ganieva.63@mail.ru

Тел. моб: + 998 99 894-71-17

ORCID ID: 0000-0001-5262-4091

Researcher ID: ABG-8082-2021

SCOPUS Author ID: 57224069034

Насирова Гульмира Рамзиддиновна, ассистент кафедры Семейной
медицины № 1 Ташкентского педиатрического медицинского института,
Узбекистан.

Nasirova Gulmira Ramziddinovna, Assistant of the Department of Family
Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.

Почтовый адрес:100140, Узбекистан, г.Ташкент, ул.Богишамол 223,
ТашПМИ

Address: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol st. 223, TashPMI

E-mail: gulmira_nasirova79@mail.ru

Тел. моб: + 998 93 569-58-22

ORCID ID: 0000-0001-5638-8305

SCOPUS Author ID: 57261417400

Блок 3. Метаданные статьи

**ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ БАКТЕРИОФАГ ТЕРАПИИ НА
МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ С
ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ**

**INFLUENCE OF INHALED BACTERIOPHAGE THERAPY ON
MUCOSAL IMMUNITY OF THE ORAL CAVITY IN CHILDREN WITH
ACUTE TONSILLITIS**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИОФАГА НА ИММУНИТЕТ
INFLUENCE OF BACTERIOPHAGE ON IMMUNE

Ключевые слова: дети; острый тонзиллит; бактериофаг терапия; секреторный иммуноглобулина; провоспалительный цитокин.

Keywords: children; acute tonsillitis; bacteriophage therapy; secretory immunoglobulin; proinflammatory cytokine.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 14, количество таблиц – 2.

22.11.2022.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или doi
1	Алексанина Н.В., Моисеева О.В. Экспериментальное изучение эффективности совместного лечебного действия лактоглобулина и бактериофага сальмонеллезного // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 3. С. 297-302.	Aleksanina NV, Moiseyeva OV. Experimental study of the effectiveness of the joint therapeutic action of lactoglobulin and Sallmonella bacteriophage. <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i> . 2017, vol. 7, no. 3, pp. 297-302. (In Russ.)	URL: https://iimmun.ru/iimm/article/view/563 [doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-297-302]
2	Арзуманян В.Г., Колыганова Т.И., Свитич О.А., и др. Вклад лактоферрина, сывороточного альбумина и секреторного иммуноглобулина класса А в антимикробную активность сыворотки грудного молока //	Arzumanian VG, Kolyganova TI, Svitich OA, et al. An impact of lactoferrin, serum albumin and secretory immunoglobulin A in antimicrobial activity of breast milk whey. <i>Russian Journal of Infection and</i>	<u>URL:</u> https://iimmun.ru/iimm/article/view/1759 [doi: 10.15789/2220-7619-GPO-1759]

	Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, №3. С. 519-526.	<i>Immunity</i> . 2022, vol. 12, no.3, pp. 519-526. (In Russ.)	
3	Гаделия М.В. Применение бактериофагов при хроническом тонзиллите // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. Т. 111, №9. С.12-17	Gadeliya MV. The use of bacteriophages in chronic tonsillitis. <i>International Research Journal</i> . 2021, vol. 111, no. 9, pp. pp.12-17. (In Russ.)	URL: https://research-journal.org/archive/9-111-2021-september/primeneniie-bakteriofagov-pri-xronicheskom-tonzillite [doi:10.23670/IRJ.2021.9.111.036]

4	Захарова И. Н., Геппе Н. А., Сугян Н. Г., Денисова А. Р., Бережная И. В. Топические этио-тропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования. // Российская оториноларингология. 2021. Т.20, № 1. С.102-117.	Zakharova IN, Geppe NA, Sugyan NG, Denisova AR, Berezhnaya IV. Topical etiotropic drugs in therapy of infectious inflammatory diseases of pharynx in preschool children. Results of multicenter randomized comparative clinical trial. <i>Rossiiskaya otorinolaringologiya</i> . 2021, vol. 20, no. 1, pp.102–117. (In Russ.)	URL: https://entru.org/2021-1-102-117.html [doi:10.18692/1810-4800-2021-1-102-117]
5	Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Возможности использования бактериофагов в лечении инфекционных заболеваний лор-органов у детей // Медицинский Совет. 2015. № 6. С. 34-37.	Nikiforova GN, Pshonkina DM. The potential of bacteriophages in the treatment of ENT infections in children. <i>Meditinskiy sovet = Medical Council</i> . 2015, no.6, pp. 34-37. (In Russ.)	URL: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/189 [doi:10.21518/2079-701X-2015-6-34-37]

6	Свистушкин В.М., Мокоян Ж.Т., Карпова О.Ю. Возможности эффективной топической монотерапии пациентов с острым тонзиллофарингитом // <i>Consilium Medicum</i> . 2018. №11. С. 8-12.	Svistushkin VM, Mokoyan ZhT, Karpova OYu. Potential of effective topic monotherapy in patients with acute tonsillopharyngitis. <i>Consilium Medicum</i> . 2018, vol. 20, no. 11, pp. 8–12. (In Russ.)	URL: https://consilium.orscienc.e.ru/2075-1753/article/view/95095/74134/ru_RU [doi: 10.26442/20751753.2018.11.180067]
7	Семанин А.Г., Садртдинова Г.Р. Выбор оптимального метода выделения бактериофагов бактерий рода <i>Flavobacterium</i> // <i>Инфекция и иммунитет</i> . 2019. Т. 9, №2. С. 399-403.	Semanin AG, Sadrtdinova GR. Choosing a proper approach for isolating bacteriophages specific to <i>Flavobacterium</i> genus bacteria. <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i> . 2019, vol. 9, no. 2, pp. 399-403. (In Russ.)	URL: https://iimmun.ru/iimm/article/view/656 [doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-399-403]

8	Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р., Ганиева Д.К. Возможности ингаляционной бактериофаготерапии при лечении детей с острым тонзиллитом.// Медицинский Совет. 2021. №.17. С. 86-93.	Turdieva ST, Nasirova GR, Ganiyeva DK. Possibilities of inhalation bacteriophage therapy in treatment of children with acute tonsillitis. <i>Meditinskiy sovet = Medical Council</i> . 2021, no. 17, pp. 86-93. (In Russ.)	URL: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6489 [doi:10.21518/2079-701X-2021-17-86-93]
9	Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense. <i>Front Immunol</i> . 2013 Aug, vol. 6, no. 4, pp. 222.	-	URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734371/ [doi: 0.3389/fimmu.2013.00222.]
10	Lönnqvist E, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Loimaranta V, Vuopio J. Low rate of asymptomatic carriage and salivary	-	URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734371/

	immunoglobulin A response to Group A Streptococci in the healthy adult population in Finland [published online ahead of print, 2022 Sep 2]. <i>Med Microbiol Immunol.</i> 2022, pp. 1-7.		gov/pmc/articles/PMC9437406/ [doi:10.1007/s00430-022-00750-9]
11	Menon K, McNally JD, Choong K, et al. A Cohort Study of Pediatric Shock: Frequency of Corticosteroid Use and Association with Clinical Outcomes [published correction appears in Shock (Augusta, Ga.). 2016 Mar, vol. 45, no. 3, pp. 333.	-	URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25692259/ [doi:10.1097/SHK.0000000000000355]
12	Sarmiento Varón L, De Rosa J, Rodriguez R, et al. Role of Tonsillar Chronic Inflammation and Commensal Bacteria in the Pathogenesis of Pediatric OSA. <i>Front Immunol.</i> 2021, no.12, pp. 648064.	-	URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8116894/

			[doi:10.3389/fimmu.2021.648064]
13	Sweere JM, Van Belleghem JD, Ishak H, Bach MS, Popescu M, et al. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection. <i>Science</i> . 2019 Mar 29, vol. 6434, no. 363, eaat9691.	-	URL: https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat9691 [doi: 10.1126/science.aat9691]
14	Turdieva ST, Nasirova GR. Oral microbiota in children with acute tonsillitis. <i>Biomed Biotechnol Res J</i> . 2021, no.5, pp. 272-275	-	URL: https://www.bmbtrj.org/text.asp?2021/5/3/272/3256 [doi: 10.4103/bbrj.bbrj_84_21]

15	Tetz G, Tetz V. Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. <i>Gut Pathog.</i> 2016, no.8., pp. 33.		URL: https://gutpathogens.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13099-016-0109-1 [doi: 10.1186/s13099-016-0109-1]
16	Tzira D, Prezerakou A, Papadatos I, et al. Salivary biomarkers may measure stress responses in critically ill children. <i>SAGE Open Med.</i> 2018, no. 6, pp. 2050312118802452.	-	URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156207/ [doi:10.1177/2050312118802452]
17	Yoon SS, Moon EY. B Cell Adhesion to Fibroblast-Like Synoviocytes Is Up-Regulated by Tumor Necrosis Factor-Alpha via Expression of Human Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Mediated by B	-	URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281218/ [doi: 10.3390/ijms22137166]

	Cell-Activating Factor. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021 Jul 2, vol.22, no. 13, pp.7166.		
--	---	--	--