

Защитные свойства и способы активации слизистых оболочек верхних дыхательных путей

Е.Ю. Радциг, А.Н. Радциг, М.А. Варавина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Protective properties of the mucosa of the upper respiratory tract and methods of their activation

E.Yu. Radtsig, A.N. Radtsig, M.A. Varavina

Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

В статье рассмотрены вопросы защитных механизмов слизистых оболочек верхних дыхательных путей: мукоцилиарный клиренс, продукция защитных белков и система мукозального иммунитета. Приведены данные о значении и взаимосвязи лимфоидных структур, связанных со слизистыми оболочками различной анатомической локализации. Рассмотрены механизмы воздействия топических бактериальных лизатов, описаны их эффективность в лечении и профилактике респираторных заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: дети, взрослые, мукозальный иммунитет, слизистые оболочки, верхние дыхательные пути, лечение, профилактика, топические бактериальные лизаты, ИРС®19, ИМУДОН®.

Для цитирования: Радциг Е.Ю., Радциг А.Н., Варавина М.А. Защитные свойства и способы активации слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 140–146. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-140-146

The article discusses the issues of the protective mechanisms of the mucous membranes of the upper respiratory tract: mucociliary clearance, production of protective proteins and the mucosal immunity system. The data on the significance and relationship of lymphoid structures associated with mucous membranes of various anatomical localization are presented. The mechanisms of action of topical bacterial lysates are considered, their effectiveness in the treatment and prevention of respiratory diseases and their complications is described.

Key words: children, adults, mucosal immunity system, mucosa associated lymphoid tissue, upper airway tract, treatment, prevention, topical bacterial lysates, IRS®19, Imudon®.

For citation: Radtsig E.Yu., Radtsig A.N., Varavina M.A. Protective properties of the mucosa of the upper respiratory tract and methods of their activation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 140–146 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-140-146

Как никогда актуально в текущий и предшествующий календарные годы обсуждение способов защиты организма от различных инфекционных заболеваний. Широко тиражируемая, в том числе средствами массовой информации, эта тема порой выходит за рамки медицинского контента, обрастая недостоверными фактами и рекомендациями.

Врачебное сообщество хорошо информировано о различных способах не только лечения, но и профилактики инфекционных заболеваний: как спе-

цифической (вакцинация), так и неспецифической (препаратами различных классов и форм выпуска). В рамках данной статьи мы хотим обратить внимание врачей, особенно первичного звена, не на системные, а на топические препараты, воздействующие на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и назначаемые как с лечебной, так и с профилактической целью.

Топические лекарственные средства исторически широко применяются в отечественной медицине, яркий пример — ушные капли и сосудосуживающие средства. Назальный (интраназальный) путь введения препаратов используют при необходимости воздействия непосредственно в локусе воспаления (с этим связана и быстрота появления эффекта от их применения) и при назначении средств, которые при пероральном введении подвержены предсистемной элиминации. При рассасывании лекарственных форм абсорбция из полости рта через слизистую оболочку щек или из подъязычной области (сублингвально) дает возможность лекарству поступать непосредственно в кровь, минуя воздействия в желудочно-кишечном тракте и печени, связанные с переходом в систему *v. portae*. Важно помнить, что топи-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Радциг Елена Юрьевна — д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4613-922X e-mail: radtsig_e@rsmu.ru

Радциг Антон Николаевич — клинический ординатор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7572-8512

Варавина Мария Алексеевна — клинический ординатор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-5090-9269

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

ческие формы выпуска лекарственных средств могут оказывать системный эффект, хотя независимо от локуса применения взаимодействуют с «барьерными» структурами: кожей, конъюнктивой или слизистыми оболочками.

Слизистая оболочка верхних дыхательных путей представляет собой обширную площадь «контакта» организма человека с окружающей средой, своего рода «платформу» для взаимодействия инфекционных и неинфекционных агентов (в том числе ксенобиотиков) с макроорганизмом. С вдыхаемым воздухом (его ежедневный объем составляет около 7 м³) на слизистую оболочку верхних дыхательных путей попадает $7 \cdot 10^4$ – 10^7 только бактериальных клеток [1]. Кроме того, на нее воздействуют физические и химические факторы (влажность воздуха, его газовый состав, примеси (выхлопные газы, продукты утилизации отходов, выбросы промышленных производств) и т.д. Поэтому в процессе эволюции сформировался особый комплекс иммунобиологических механизмов защиты от различных патогенов, распознавания непатогенных частиц и толерантности к собственной симбиотической/индигенной микрофлоре.

Обсуждая вопрос о собственных защитных силах организма, можно вспомнить все механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, но мы остановимся на защитных способностях именно слизистых оболочек верхних дыхательных путей: мукоцилиарном клиренсе, продукции защитных белков и системе мукозального иммунитета. Особый интерес в последние годы уделяется роли лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками — MALT (от англ. Mucosa associated lymphoid tissue; система мукозального иммунитета, иммунитет барьерных тканей). Она подразделяется на несколько уровней в зависимости от анатомического расположения лимфоидной ткани [2]. В верхних дыхательных путях находятся такие уровни MALT, как TALT (носоглотка, евстахиева труба, среднее ухо), NALT (носовая полость, рот и ротоглотка), LALT (лимфоидная ткань, ассоциированная с гортанью), BALT (трахея, бронхи, легкие), но есть и другие не менее важные: GALT (желудочно-кишечный и урогенитальный тракты), SALT (кожа, или дерма), CALT (лимфоидная ткань, ассоциированная с конъюнктивой), LDALT (лимфоидная ткань, ассоциированная со слезными протоками), DALT (лимфоидная ткань, ассоциированная со слюнной железой и ее протоками), VALT (лимфоидная ткань, ассоциированная с сосудами) [2]. Хотя в слизистых оболочках человека сосредоточено более 80% всех плазматических клеток организма [3], некоторые ее уровни (GALT, BALT) хорошо изучены [4, 5], о других до сих пор мало что известно (CALT, LDALT, DALT, LALT) [6–8].

Предполагается, что лимфоидная ткань, связанная с конъюнктивой (CALT), и слезная лимфоидная ткань, ассоциированная с дренажной системой (LDALT),

формируют единое функциональное подразделение («дренажная система глаза» — содержит все компоненты, присущие MALT), части которого соединены между собой благодаря течению слезной жидкости, рециркуляции лимфоцитов и, по-видимому, нервным рефлексам [6]. Лимфоидная ткань, связанная с протоками слюнных желез (DALT), в неизменных слюнных железах человека развита слабо, но возможно ее поражение при аутоиммунных заболеваниях (синдром Шегрена); постоянная антигенная стимуляция также может приводить к развитию MALT-лимфом В-клеточной лимфоидной ткани [7].

Выявление элементов LALT наиболее часто описывают на гортанной поверхности надгортанника и в желудочках гортани, а в области голосовой щели и в подскладковом отделе гортани они обнаруживаются очень редко. У лиц в возрасте от 2 до 20 лет LALT присутствовала в гортани в 84% случаев и в 56% случаев — в возрастной группе старше 20 лет [8].

Одной из важных составляющих MALT считается NALT, хотя молекулярные механизмы, а также ее роль в захвате антигена в носовой полости в значительной степени неизвестны [9, 10]. По данным гистологического исследования тканей и структур полости носа, NALT была выявлена в различных частях слизистой оболочки полости носа с преимущественной локализацией на средней носовой раковине [9, 10]. Анатомическое расположение TALT, NALT и LALT на перекрестке дыхательного и пищеварительного трактов — идеальная локализация для участника системы мукозального иммунитета, чьи отделы в различных системах организма тесно взаимодействуют между собой, подчиняясь единым регулирующим влияниям.

Общей для всех отделов MALT задачей является продукция иммуноглобулина А (IgA) [2], защитные свойства которого связаны с его способностью предупреждать адгезию и инвазию патогенных бактерий, а также проникать в энтероциты кишечника и воздействовать на репликационный цикл вирусов, находящихся внутри клеток. Важен IgA и для нормального существования кишечных бактерий-комменсалов [3], которые индуцируют гуморальные адаптивные иммунные ответы [4]. Нарушение данного взаимодействия (например, при изменении состава или полном подавлении нормальной флоры кишечника) приводит к снижению продукции секреторного IgA и размера пейеровых бляшек, в которых располагаются плазматические клетки, его синтезирующие [5]. Кроме того, установлено, что бактерии-комменсалы с иммуномодулирующими свойствами могут способствовать развитию иммунного ответа организма человека против патогенов [5]. В связи с этим напомним, что избыточное/бесконтрольное назначение антимикробных препаратов (в частности антисептиков) в ряде случаев сопровождается уничтожением и нормальной флоры локуса применения.

Секреторные IgA в отличие от остальных иммуноглобулинов выполняют функции специфического иммунологического барьера. Связывая антигены на поверхности эпителия и препятствуя их проникновению внутрь организма, они тем самым уменьшают вероятность развития как воспалительного, так и аллергического процессов.

MALT в определенной степени изолирована от других (периферических) вторичных лимфоидных органов в связи с автономностью путей рециркуляции лимфоцитов и может функционировать независимо от системного иммунитета [3]. Наивные Т- и В-лимфоциты непрерывно перемещаются из места первичной локализации в конкретном лимфоидном органе или ткани в лимфатическое и кровяное русло и затем возвращаются в ту же ткань (хоминг), благодаря находящимся на поверхности лимфоцитов рецепторам [2]. При этом MALT различных анатомических локализаций функционально связана между собой (общая мукозальная иммунная система), поэтому презентация антигена и активация В-клеток в одной анатомической области может вызвать секрецию вируссpezifических иммуноглобулинов в слизистых оболочках других локализаций, что следует учитывать при выборе лекарственных средств в пользу топических.

Не стоит забывать про другие защитные механизмы, присущие слизистой оболочке верхних дыхательных путей и относящиеся к системе врожденного иммунитета, в частности особенности строения мерцательного (или респираторного) эпителия. Слизистые железы и бокаловидные клетки слизистой оболочки секретируют слизь, содержащую липиды, гликопротеины и гликоконъюгаты, которая увлажняет поверхность верхних дыхательных путей и является «ловушкой» для патогенов и других микрочастиц. Эта «инфицированная» слизь продвигается к пищеводу при помощи движений реснитчатых клеток мерцательного эпителия в процессе мукоцилиарного клиренса. Данный механизм транспорта секрета нарушается при воспалительном процессе различной этиологии, при котором меняется двигательная активность реснитчатых клеток и реология самого секрета желез слизистой оболочки. Защитными свойствами обладают и продуцируемые слизистыми верхних дыхательных путей активные формы кислорода (оксид азота, перекись водорода) или белки (лактоферрин, дефензины, лизоцим).

Лизоцим, открытый Александром Флемингом около 100 лет назад, вызывает лизис клетки путем гидролиза клеточной стенки бактерии с выделением различных продуктов распада, в том числе пептидогликана, который узнают рецепторы клеток человека [5]. С течением времени патогенные бактерии выработали ряд механизмов, защищающих их от лизоцима, например изменение структуры пептидогликана, делающее его устойчивым к гид-

ролизу; изменение заряда и структуры клеточной стенки и синтез ингибиторов лизоцима [5]. У здоровых людей содержание лизоцима в сыворотке крови равно приблизительно 10 мкг/л, а в носовой слизи и слюне — 75–80 мкг/л [2].

Важную роль во врожденном иммунитете играют TOLL-подобные рецепторы (TOLL-like receptors, TLR). У человека выделено 10 различных типов TLR, все они располагаются на поверхности антигенпрезентирующих клеток (дендритные клетки, моноциты и макрофаги), распознают патогенассоциированные молекулярные паттерны (PAMP — Pathogen-associated molecular patterns) и активируют клеточный иммунный ответ [2]. Активация TLR определенного типа косвенным путем активирует синтез интерферонов, которые делятся на 3 типа (I, II и III) и являются цитокинами, способными запускать механизмы противовирусной защиты организма и препятствовать репликации вирусов, за что и получили свое название (interfere — мешать, препятствовать) [6].

Слизистые оболочки носо- и ротоглотки также служат входными воротами респираторных инфекций, поэтому возможность активации их собственных защитных сил — способ не только лечения, но и профилактики инфекций верхних дыхательных путей (ринита, синусита, назофарингита, тонзиллита, фарингита, тонзиллофарингита). Препаратами выбора в данной ситуации могут быть иммуномодуляторы, к которым относятся топические бактериальные лизаты (ИРС®19, ИМУДОН®). Основные компоненты обоих препаратов — антигенные и неантигенные структуры лизированных бактерий (липополисахариды, протеогликианы и другие структуры бактериальной стенки), которые являются PAMP. Как видно из таблицы, в состав обоих препаратов входят основные патогены, вызывающие не только респираторные инфекции, но и их бактериальные осложнения (отит, синусит и др.).

В состав препарата ИМУДОН® входят также лактобактерии (*johnsonii*, *helveticus*, *delbrueckii* ss *lactis*, *fermentum*), которые обладают способностью активировать клеточный иммунитет и подавлять продукцию IgE. Иммуномодулирующее действие лактобактерий связывают с наличием в их клеточной стенке пептидогликанов и тейхоевых кислот (поликлональных индукторов и иммуномодуляторов). Введение лактобактерий мышам сопровождалось увеличением количества плазматических клеток, усилением синтеза антител к вирусу гриппа и ротавирусу, а также увеличением синтеза IgA и IgM на слизистых оболочках бронхов. К настоящему времени в клинических исследованиях установлено, что виды лактобактерий различаются по степени выраженности оказываемого ими иммуномодулирующего эффекта и в отличие от бифидобактерий обладают большей резистентностью к антибиотикам и могут применяться на фоне антибиотикотерапии.

Таблица. Состав топических бактериальных лизатов
Table. Composition of topical bacterial lysates

Лизаты бактерий	ИРС®19	ИМУДОН®
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type I	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type II	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type III	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type V	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type VIII	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type XII	+	
<i>Haemophilus influenzae</i> , type B	+	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss <i>pneumoniae</i>	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i> ss <i>aureus</i>	+	+
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	+	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	
<i>Neisseria subflava</i>	+	
<i>Neisseria perflava</i>	+	
<i>Streptococcus pyogenes</i> , group A	+	+
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> , group C	+	
<i>Enterococcus faecium</i>	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+
<i>Streptococcus</i> , group G	+	
<i>Candida albicans</i>		+
<i>Lactobacillus johnsonii</i>		+
<i>Lactobacillus helveticus</i>		+
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ss <i>lactis</i>		+
<i>Lactobacillus fermentum</i>		+
<i>Staphylococcus gordonii</i>		+
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>		+
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ss <i>fusiforme</i>		+

Механизм действия топических иммуномодуляторов — бактериальных лизатов заключается в следующем. После нанесения препаратов на слизистую оболочку полости носа и носоглотки (ИРС®19) или ротовой полости и ротоглотки (ИМУДОН®) РАРМ бактерий, входящих в состав препарата, распознаются TLR нейтрофилов, циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов. Это активирует клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, моноциты, макрофаги), в результате чего повышается их активность, ускоряется созревание дендритных клеток, повышается продукция интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) и интерферона-γ (ИФН-γ), происходит активация натуральных киллеров, возрастает экспрессия ко-стимулирующих молекул на мембране дендритных клеток и повышается чувствительность рецепторов к ИЛ-2 на лимфоцитах. Отмеченная

выше активация факторов врожденного иммунитета позволяет запустить процессы презентации антигенов и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, благодаря чему инициируются процессы адаптивного иммунитета [11]. Таким образом, бактериальные лизаты при топическом использовании активируют и врожденный, и адаптивный иммунитет, и местные защитные механизмы (в частности, выработку собственных интерферона и лизоцима). На этом аспекте остановимся более подробно, так как препараты, содержащие лизоцим, довольно часто назначаются в педиатрической практике.

Приведем данные оценки амбулаторного применения топических (таблетированных) лекарственных препаратов для лечения боли в горле у детей с острым БГСА*-негативным тонзиллофарингитом [12], в рамках которого в том числе оценивалась эффективность топического бактериального лизата ИМУДОН® и содержащего лизоцим препарата (рис. 1–4). Как видно из представленных данных, эффективность обоих препаратов сопоставима, хотя по ряду показателей препарат ИМУДОН® к 7-му дню применения оказывает более выраженное действие или исходно назначается пациентам с более выраженными симптомами тонзиллофарингита. Подчеркнем также, что входящие в состав препарата ИМУДОН® лизаты бактерий рода *Lactobacillus*, вероятно, потенцирует противовоспалительные эффекты, а фрагменты клеточной стенки разрушенных *Candida albicans* могут усиливать стимулирующее действие противоинфекционного врожденного иммунного ответа [11].

ИМУДОН® может применяться для коррекции микробиоценоза полости рта у пациентов не только с острыми, но и с хроническими заболеваниями полости рта и ротоглотки. По данным [13], лечение препаратом обеспечило уменьшение частоты носительства и степени контаминации на поверхности небных миндалин патогенно и условно-патогенной флоры на 54%. Авторы делают вывод, что препарат может применяться в комплексной терапии хронического тонзиллита, в том числе с профилактической целью [13].

Клиническая эффективность препарата ИМУДОН® подтверждается и другими работами [14–16]. По данным [14], в течение 6-месячного периода катamnестического наблюдения отмечено 3-кратное снижение частоты и продолжительности обострений фарингита и развития ОРЗ, снижение потребности в антибиотикотерапии. Применение препарата ИМУДОН® предупреждает развитие кандидоза глотки (при использовании базисной терапии уровень колонизации *Candida* увеличивался в 2 раза) [15], устраняет клинические проявления дисбиоза ротоглотки у часто болеющих детей с патологией лимфоидно-глоточного кольца [16],

* Бета-гемолитический стрептококк группы А.

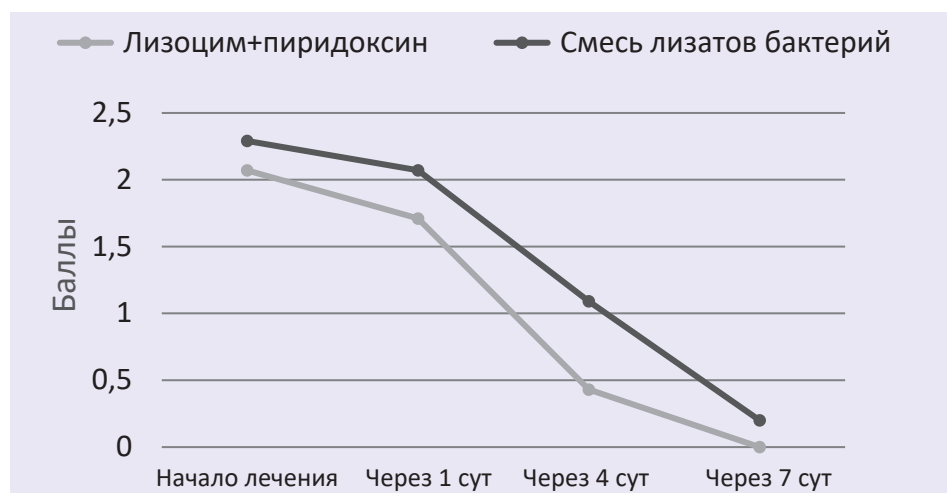


Рис. 1. Динамика симптома «боль в горле».
Fig. 1. Dynamics of the symptom "sore throat".

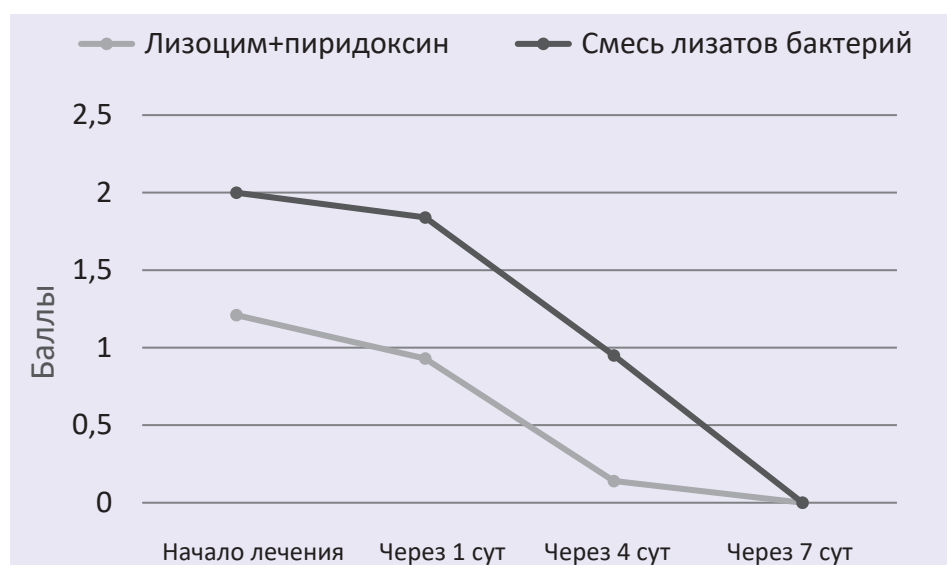


Рис. 2. Динамика симптома «боль при глотании»
Fig. 2. Dynamics of the symptom "pain on swallowing"

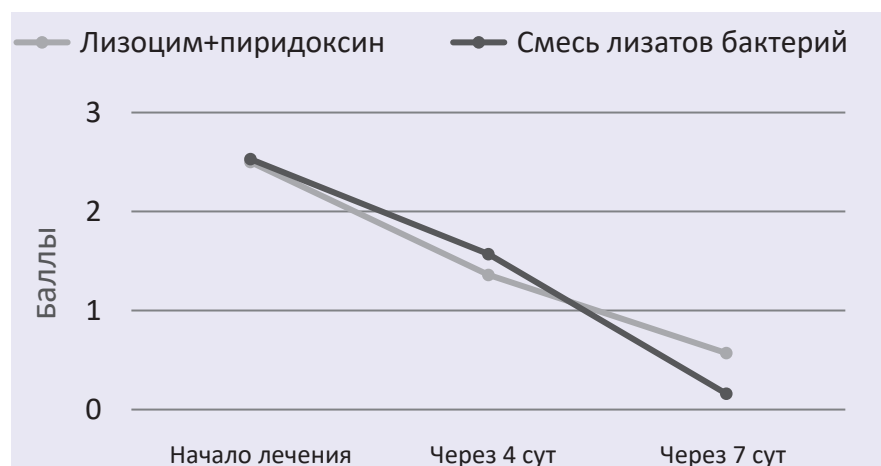


Рис. 3. Динамика симптома «гиперемия слизистой оболочки ротоглотки».
Fig. 3. Dynamics of the symptom "hyperemia of the oropharynx mucous membrane".

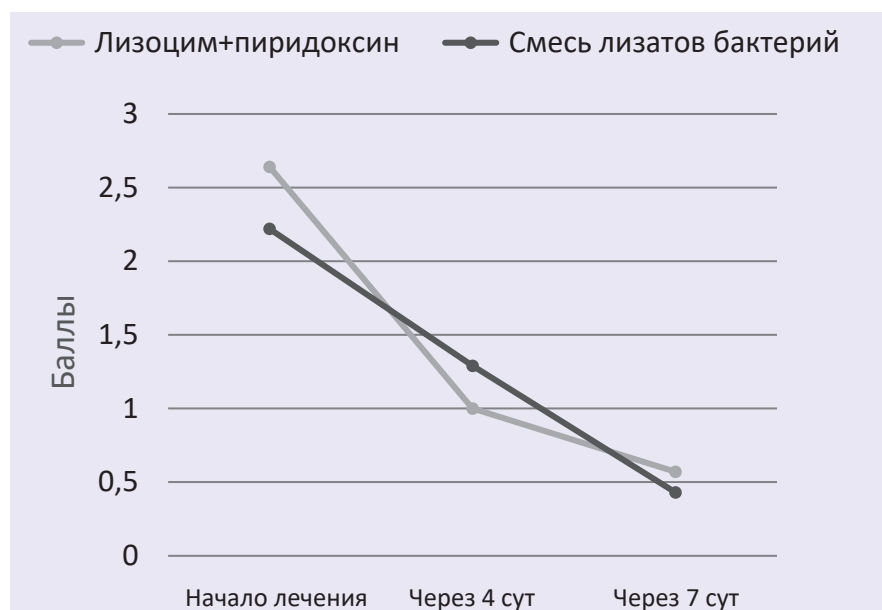


Рис. 4. Динамика симптома «лимфоидные гранулы на задней стенке глотки».

Fig. 4. Dynamics of the symptom "lymphoid granules on the posterior wall of the pharynx."

повышает концентрации секреторного IgA и компонента комплемента C3 в слюне у пациентов с различными формами хронического тонзиллита, оказывая противовоспалительное действие (уменьшая катаральные явления, связанные со слизистыми оболочками, а также болевой синдром).

Обширная доказательная база накоплена и по применению препарата ИРС®19 [17–19]. Клинические эффекты заключались в нормализации назофарингеальной микрофлоры, элиминации бактериальных патогенов, более быстром уменьшении объема лимфоидной ткани носоглотки, нормализации индуцированной продукции ИФН-γ у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями [18], достоверном снижении выраженности симптомов ОРЗ (уменьшение заложенности и выделений из носа, нормализация носового дыхания), усилении фагоцитарной активности и стимуляции интерфероногенеза [19]. Препарат эффективен также у пациентов с патологией нижних дыхательных путей

и с воспалением ротовой полости, и у пациентов с сопутствующей аллергопатологией. Профилактическое действие препарата сохраняется по некоторым данным до 15 мес, но максимальный профилактический эффект отмечается в первые 3 мес [18].

Изложенное подтверждает высокую эффективность топических бактериальных лизатов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и их осложнений у детей и взрослых. Напомним, что ИРС®19 разрешен к применению у детей с 3 мес, ИМУДОН® – у детей с 3-летнего возраста. Локальное использование препаратов (нанесение на слизистые оболочки полости носа и ротовой полости/ротоглотки) обеспечивает дополнительный профиль безопасности при сохранении высокой клинической эффективности, так как оба препарата обладают и системным действием вследствие функционального единства компонентов системы мукозального иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kumpitsch C., Koskinen K., Schöpf V., Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. BMC Biol 2019; 17(1): 87. DOI: 10.1186/s12915-019-0703-z
2. Cesta M.F. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. Toxicol Pathol 2006; 34(5): 599–608. DOI: 10.1080/01926230600865531
3. Brandtzaeg P., Farstad I.N., Johansen F.E., Morton H.C., Nordertaug I.N., Yamanaka T. et al. The B-cell system of human mucosae and exocrine glands. Immunol Rev 1999; 171: 45–87.
4. Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol 2013; 13(5): 321–335. DOI: 10.1038/nri3430
5. Shroff K.E., Meslin K., Cebra J.J. Commensal enteric bacteria engender a selflimiting humoral mucosal immune response while permanently colonizing the gut. Infect Immun 1995; 63: 3904–3913.
6. Knop E., Knop N. Lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (LDALT): a part of the human mucosal immune system. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42(3): 566–574.
7. Ciccone E., Truini M., Grossi C.E. Lymphoid complement of the human salivary glands: function and pathology. Eur J Morphol 1998; 36 Suppl: 252–6.
8. Hiller A.S., Tschernig T., Kleemann W.J., Pabst R. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) and larynx-associated lymphoid tissue (LALT) are found at different frequencies

- in children, adolescents and adults. *Scand J Immunol* 1998; 47(2): 159–162. DOI: 10.1046/j.1365-3083.1998.00276.x.
9. Ciccone E., Truini M., Grossi C.E. Lymphoid complement of the human salivary glands: function and pathology. *Eur J Morphol* 1998; 36 Suppl: 252–256.
 10. Date Y., Ebisawa M., Fukuda S., Shima H., Obata Y., Takahashi D. et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *Int Immunol* 2017; 29(10): 471–478. DOI: 10.1093/intimm/dxx064.
 11. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина* 2016; 3(95): 120–25. [Kaljuzhin O.V. Topical bacterial lysates in common cold treatment and prevention. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 3(95): 120–25. (in Russ.)]
 12. Радциг Е.Ю., Котова Е.Н., Злобина Н.В., Пастушная В.С., Шерстнева Е.В., Гарнова М.М. Острый фарингит и тонзиллофарингит у детей – вопрос выбора препарата для местного применения. *Вопросы практической педиатрии* 2016; 11(4): 18–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-18-23 [Radcig E.Yu., Kotova E.N., Zlobina N.V., Pastushnaja V.S., Sherstneva E.V., Garnova M.M. Acute tonsillopharyngitis in children – the topical drug choice. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2016; 11(4): 18–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-18-23]
 13. Фошина Е.П., Полищук В.Б., Костинов М.П., Краснопрошина Л.И. Коррекция нарушений микробиотоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата. *Вопросы современной педиатрии* 2007; 6(2): 107–109. [Foshina E.P., Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Krasnoproshina L.I. Microbiom disturbances correction in chronic tonsillitis patients with topical bacterial lysated usage. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2007; 6(2): 107–109. (in Russ.)]
 14. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Эфендиева К.Е., Торшхоева Р.М. Применение Имудона у детей с острой респираторной инфекцией. *Педиатрическая фармакология* 2003; 1(3): 83–87. [Namazova L.S., Voznesenskaja N.I., Jefendieva K.E., Torshhoeva R.M. Imudon usage in common cold treatment. *Pediatriceskaja farmakologija* 2003; 1(3): 83–87. (in Russ.)]
 15. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П., Рыжова Е.А., Земскова Л.А., Бутакова Е.П. и др. Клиническая эффективность Имудона у больных с тонзиллофарингитом на фоне ОРЗ. *Детские инфекции*. 2005; 1: 55–59. [Kladova O.V., Kornjushin M.A., Legkova T.P., Ryzhova E.A., Zemskova L.A., Butakova E.P. et al. Imudon clinical efficacy in patints with tonsillopharyngitis and acute respiratory infections. *Detskie infektsii* 2005; 1: 55–9.] (in Russ.)]
 16. Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона у часто и длительно болеющих детей с патологией лимфоидного кольца. *Педиатрия* 2009; 88(5): 98–104. [Garashhenko T.I., Garashhenko M.V., Ovechkina N.V., Kac T.G. Imudon clinical-immunological efficacy in often and long-term ill children with lymphoid glottal ring pathology. *Pediatrja* 2009; 88(5): 98–104. (in Russ.)]
 17. Богомилский М.Р., Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю., Стребкова О.А., Сквиря И.Е. Опыт применения препарата ИРС 19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Детский доктор* 2000; 2: 10–12. [Bogomil'skij M.R., Garashhenko T.I., Radcig E.Ju., Strebkova O.A., Skvira I.E. IRS-19 usage clinical experience in acute respiratory infections treatment in often and long-term ill children *Detskii doktor* 2000; 2: 10–12. (in Russ.)]
 18. Коровина Н.А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В., Иванов В.А. Лечебно-профилактическая эффективность топического иммуномодулятора ИРС®19 у часто болеющих детей. *Педиатрия* 2009; 88(6): 116–21. [Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V., Ivanov V.A. Treatment and prevention efficacy of IRS®19 in often and long-term ill children. *Pediatrja* 2009; 88(6): 116–21. (in Russ.)]
 19. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П., Демина Е.Д., Учайкин В.Ф. Местный иммуномодулятор ИРС®19 в комплексной терапии ОРЗ. *Детские инфекции* 2006; 1: 51–4. [Kladova O.V., Kornjushin M.A., Legkova T.P., Demina E.D., Uchaikin V.F. Topical immunomodulator IRS®19 in common cold complex treatment. *Detskie infektsii* 2006; 1: 51–54. (in Russ.)]

Поступила: 01.02.21

Received on: 2021.02.01

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.