

**БОЛАЛАР ЎТКИР ТОНЗИЛЛИТИДА БАКТЕРИОФАГ ТЕРАПИЯНИ ОҒИЗ БЎЛИГИ ШИЛЛИҚ ҚАВАТИ ИММУНИТЕТИГА ТАЪСИРИ**



Турдиева Шохида Толкуновна, Насирова Гулмира Рамзитдиновна  
Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

**ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ НА ИММУНИТЕТ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РОТА ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОМ ТОНЗИЛЛИТЕ**

Турдиева Шохида Толкуновна, Насирова Гулмира Рамзитдиновна  
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

**EFFECT OF BACTERIOPHAGE THERAPY ON THE IMMUNITY OF THE ORAL MUCOSA OF CHILDREN WITH ACUTE TONSILLITIS**

Turdieva Shokhida Tolkunovna, Nasirova Gulmira Ramzitdinovna  
Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [shohidahon69@mail.ru](mailto:shohidahon69@mail.ru)

**Резюме.** Тадқиқот мақсади. Ўткир тонзилити (ЎТ) бор болаларда оғиз бўлиги шиллиқ қаватини маҳаллий имунитетига бактериофаг терапияни таъсири таҳлил этиши. Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тадқиқот дизайни рандомизацияланган назорат усулига асосланган бўлиб, ЎТ билан оғриган 4 ёшдан 15 ёшгача 212 нафар болалар ва солиштириши учун 110 нафар деярли соғлом болалар текширувга олинган. Тадқиқот усуллари: сўлакда секретор иммуноглобулин (sIgA, мкг/мл) ва TNF- $\alpha$  миқдорини аниқлашдан ташиқил топди. Стандарт даво билан биргаликда суюқ пиобактериофаг (PCL) ингаляцион тарзад қўлланилди. Тадқиқот натижалари. Тадқиқотларимиз натижаларига кўра, касалликнинг биринчи кунда (ўткир даврда) ЎТ билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан sIgA нинг ўртача пасайиши кузатилади: ёш болаларда - 40,9% гача, каттароқ болаларда - 41,9% гача, ( $p \leq 0,05$ ). Бактериофаг терапиясидан фойдаланган ҳолда давонинг 6-кунда sIgA нинг кўпайиши кузатилади: ёши кичик беморларда 97% гача, катта ёшдаги болаларда 95% гача ( $p \leq 0,05$ ). Шунингдек, даволаш жараёнида TNF- $\alpha$  даражасининг босқичма-босқич пасайиши қайд этилган: давонинг 3-кунда, биринчи ёш гуруҳида, бактериофаг терапияси фонида TNF- $\alpha$   $9,48 \pm 0,847$  pg/ml ни, иккинчи тадқиқот гуруҳида ўртача 11,7% га паст ( $10,71 \pm 1,041$  pg/ml,  $p \leq 0,05$ ) ташиқил қилди. Давонинг 6-кунда бу кўрсаткич 16,9% ни ташиқил этди ( $8,18 \pm 0,690$  pg/ml, мос равишда  $9,85 \pm 0,957$  pg/ml,  $p \geq 0,05$ ). Хулоса. ЎТ болаларни комплекс даволашда ингаляцион бактериофаг терапиясидан фойдаланиши касалликнинг умумий ва маҳаллий клиник кўринишларини 1,4 баробарга қисқартиришига ва маҳаллий имунитетни 5,7% дан 16,1% гача яхшилашга ёрдам беради ( $p \leq 0,05$ ).

**Калим сўзлар:** болалар, бактериофаг, ингаляция имунитет, ўткир тонзиллит, цитокин.

**Abstract.** Purpose. Analysis of the effect of bacteriophage therapy on local immunity of the oral mucosa in children with acute tonsillitis (AT). Materials and methods. The design of this study was based on a randomized control method and included 212 children aged 4 to 15 years with AT and 110 apparently healthy children (control group). Research methods used: determination of secretory immunoglobulin (sIgA,  $\mu\text{g/ml}$ ) and TNF- $\alpha$  in saliva. Along with standard treatment, inhalation of liquid pyobacteriophage (PCL) was used. Results. According to the results of our study, on the first day of the disease (in the acute period) in patients with AT there is an average decrease in sIgA compared to the control group: in young children - up to 40.9%, in older children - up to 41.9%, ( $p < 0.05$ ). On the 6th day of treatment using bacteriophage therapy, an increase in sIgA is observed, in particular, up to 97% in the younger age group, up to 95% in older children ( $p < 0.05$ ). A gradual decrease in the level of TNF- $\alpha$  during treatment was also noted, in particular, on the 3rd day of treatment in children of the first age group, TNF- $\alpha$  was  $9.48 \pm 0.847$  pg/ml compared with during bacteriophage therapy, which is compared with patients in the second group of the study were 11.7% below average ( $10.71 \pm 1.041$  pg/ml,  $p < 0.05$ ). On the 6th day of treatment, this figure was 16.9% ( $8.18 \pm 0.690$  pg/ml, respectively  $9.85 \pm 0.957$  pg/ml,  $p \geq 0.05$ ). Conclusion. In the complex treatment of children with AT, the use of inhaled bacteriophage therapy can reduce general and local clinical manifestations of the disease by 1.4 times and increase local immunity from 5.7% to 16.1% ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** children, bacteriophage, inhalation, immunity, acute tonsillitis, cytokine.

**Долзарблиги.** Болалардаги кечувчи ўткир тонзиллит (ЎТ) педиатрия ва бирламчи тиббий бўғимининг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Муаммонинг долзарблиги барча ёшдаги болалар орасида ушбу патологияни аниқлаш сонининг йил сайин ортиши билан боғлиқ. Шу билан бирга, ЎТ бўлган болалар амбулатор ёрдамга муурожаат қилиши йил фаслига монанад 75% ни ташкил этади [4]. Ушбу беморларнинг аксарияти "тез-тез касал бўлувчи болалар" гуруҳига кирувчи болалардир. Ушбу гуруҳ болаларининг ўзига хос хусусияти иммунитетнинг пасайиши бўлиб, соматик касалликларнинг тез-тез кучайиши билан намоён бўлади. Шу билан бирга, болалик давридаги юқумли касалликларнинг аксарияти ўткир тонзиллит сифатида намоён бўлади [8]. ЎТ кечувида маҳаллий иммунитетни баҳолашни, касалликни кечуви ҳақида маълумот берувчи усуллардан бири ҳисобланади. Оғиз бўшлиғи маҳаллий иммунитетнинг фаоллиги баҳолаш, нафақат ноинвазив усул, балки, шифокорнинг даво тактикаси самарадорлигини баҳолаш бўйича ҳам муҳим маълумотларни бериши мумкин [16]. Шу муносабат билан болаларда оғиз бўшлиғининг шиллиқ қаватининг иммунитетини ўрганиш замонавий педиатриянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

**Тадқиқот мақсади.** Ўткир тонзилити бор болаларда оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватини маҳаллий иммунитетига бактериофаг терапияни таъсири таҳлил этиш.

#### **Тадқиқот материаллари ва усуллари.**

**А. Тадқиқот дизайни.** Ушбу тадқиқотнинг дизайни рандомизацияланган назорат усулига асосланган бўлиб, ўзида бир неча босқичларга мужассамлаштирган: бошланғич, асосий (тадқиқот) ва якуний босқичлар. Дастлабки ёки бошланғич босқичда қуйидагилар амалга оширилди: ўткир тонзиллитли болаларни танлаш мезонларини ишлаб чиқилди; поликлиника шароитларда клиник, лаборатория ва инструментал тадқиқотлар ўтказиш бўйича шартномалар шакллантирилди ва тасдиқланди. Бу босқичда шаҳар ва қишлоқ оилавий поликлиникалари, хусусий диагностика тиббиёт марказлари билан иммунологик лаборатория текширувларини ўтказиш бўйича шартномалар тузилди. Иккинчи, ёки асосий (тадқиқот) босқичида беморларда клиник, лаборатория ва иммунологик тадқиқотлари ўтказилди. Якуний босқичда олинган клиник ва лаборатория маълумотлари шарҳланди, шунингдек тадқиқот натижалари статистик ишлов қилинди.

**В. Беморни танлаш мезонлари.** Тадқиқот гуруҳларига киритиш мезонлари қуйидагилар эди:

- иммунологик тадқиқотнинг "тозаллигига" таъсир қилувчи юқумли ва юқумли бўлмаган ЎТ билан оғриган 4 ёшдан 15 ёшгача бўлган ҳар икки жинсдаги болалар ва ўсмирлар (асосий тадқиқот гуруҳлари);

- 4 ёшдан 15 ёшгача бўлган амалда соғлом болалар (таққослаш гуруҳи - назорат гуруҳи).

**Тадқиқот гуруҳларидан чиқариб танлаш мезонлари қуйидагилар эди:**

- 4 ёшгача бўлган болалар ва 15 ёшдан ошган ўсмирлар;

- сурункали соматик касалликлари бўлган болалар;

- оғир иммуноаллергик фонга эга бўлган болалар ва ўсмирлар (диатез, конституциявий аномалиялар, бронхиал астма, полиноз ва бошқалар);

- психосоматик ва неврологик касалликларга чалинган болалар ва ўсмирлар.

#### **С. Беморларни гуруҳларга бўлиши.**

Биз 4 ёшдан 15 ёшгача бўлган ЎТ билан оғриган 212 нафар болалар ва ўсмирларни (ўртача  $9 \pm 2,4$  ёш,  $p \leq 0,01$ ), шунингдек, назорат гуруҳига солиштириш учун 110 нафар деярли соғлом болалар ва ўсмирларни текширувга олдик.

Тадқиқотнинг ишончилигига эришиш учун, шунингдек, даволаш режимини ҳисобга олган ҳолда, беморлар ўзаро таққосланадиган гуруҳларга бўлинган:

1. Биринчи гуруҳ, ўткир тонзиллит билан оғриган беморларни ўз ичига олган, улар патологиянинг клиник шаклига қараб, бактериофаг терапиясидан фойдаланмаган ҳолда стандарт умумий қабул қилинган беморлар -  $n = 107$  (212 дан 50,5%).

2. Иккинчи гуруҳ, даволаш тактикаси умумий қабул қилинган стандарт даволаш режими билан бир вақтда бактериофаг терапияси (PCL) курсини ўтаган беморлардан шакллантирилган -  $n = 105$  (212 тадан 49,95%).

Тадқиқотнинг иммунологик маълумотларига ёш хусусиятларининг таъсирини ҳисобга олган ҳолда, ҳар бир гуруҳ икки ёш кичик гуруҳларига бўлинган:

- Биринчи гуруҳ: 4 ёшдан 8 ёшгача;

- Иккинчи гуруҳ: 9 ёшдан 15 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирлар.

Ушбу ёш гуруҳларига бўлишда ЖССТ нинг «Communicable diseases among children» (<https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/communicable-diseases-among-children>), ва «Investing in our future: a comprehensive agenda for the health and well-being of children and adolescents» (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/350239>) тавсиялари ҳисобга олинди.

**Д. Тадқиқот усуллари.** Умумий клиник тадқиқотлар амбулатория шароитида патологиянинг хусусиятини инобатга олган ҳолда ўтказилди, ҳамда дастлаб болалар юқумли касалликлар бўйича мутахассис билан биргаликда, кейин эса ихтисослашган тор мутахассислар (болалар оториноларингологи, эндокринолог, невролог) томонидан ҳамкорликда текширилди. Барча беморларга ўтказилди: умумий қон таҳлили, лейкоцитлар формуласи ёйиқ таҳлили, ҳамда нейтрофил ва лимфоситлар нисбати - NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio) ҳисобланди. Иммунологик тадқиқот сўлакда секретор иммуноглобулин (sIgA, мг/мл) ва TNF- $\alpha$  миқдорини аниқлашга асосланган. Болаларнинг сўлаклари куннинг биринчи ярмида, охири оқатдан камида 2 соат ўтгач, ва оғизни совутилган қайнатилган сув билан ювгандан кейин 30 дақиқадан сўнг стерил трубкада йиғилади. Ушбу усулни танлаш беморларнинг ёш хусусиятларига, шунингдек, амбулатория шароитида ўрганиш имконияти мавжудлигига асосланган.

Биз "sIgA ELISA Kit" диагностик реактивлар тўпламидан (ELISA, Immundiagnostik AG, Германия) ва «Секреторный IgA-ИФА» (Хема Со. Ltd., Россия), биологик суюқликларидан sIgA ни фермент билан

боғлиқ иммуносорбент аниқлаш учун диагностик реактивлар тўпламидан фойдаландик. Сўлақдаги TNF- $\alpha$  ни аниқлаш қаттиқ фазали "сендвич" усулига асосланган - TNF- $\alpha$  «Вектор Бест» (Россия) томонидан ишлаб чиқарилган тўпламлардан фойдаландик. Шу билан бирга, иммунологик тадқиқот беморнинг даводан аввал биринчи куни, давонинг 3 ва 6 кунларида ўтказилди. Бактериологик текширувлар эса антибиотик терапиясини ҳисобга олган ҳолда даводан аввал ва даволаш бошланганидан 10-кунида ўтказилди.

**Е. Даволаш усуллари.** Кенг қамровли амбулатор-поликлиник даволаниш стандарт даво тавсияларга асосланган эди. Бунда номедикаментоз даво билан биргаликда, тавсия асосида, антибактериал даво ҳам ўтказилди. Антибактериал терапияга алоҳида эътибор қаратилди, ва стандарт даво асосида кенг таъсир доираси эга препарат қўлланилди - Амоксициллин кунига 50 мг/кг дозасида тавсия этилди.

Биз тавсия қилган бактериофаг терапияси суяқ комплекс пиобактериофаг (Пиобактериофаг комплекс суяқлиги - PCL) ёрдамида амалга оширилди, дори воситаси НПО Мисроген томонидан ишлаб чиқарилган, Россия. PCL небулизер ингаляцияси ёрдамида бодомсимон безларнинг шиллик қаватларини суғориш орқали буюрилган. Небулизер ингаляцияси уйда куннинг биринчи ярмида, бир маротаба, 5 млдан PCL, касалликнинг биринчи кунларидан бошлаб 5 кун давомида тавсия этилган.

PCL препаратини танлаш бактериофагнинг кенг таъсир доирасига эгаллиги сабабли танлаб олинди. Хусусан, препарат *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* бактерияларининг таъсир этиш хусусиятига кодир. Шу билан бирга, ушбу препарат отоларингологик яллиғланиш касалликлари, юқори ва пастки нафас йўллари, плеврит ва бошқа яллиғланиш касалликларида фойдаланиш учун тавсия этилади. Ўзига хос хусусияти - пиобактериофагнинг бошқа турдаги бактерияларга таъсир қилмаслиги, бу табиий микрофлорани бузилишига олиб келмаслигидир.

**Ф. Тадқиқотнинг тиббий- статистик таҳлили.** Олинган натижалар асосида статистик таҳлил ўтказилди. Клиник лаборатория тадқиқоти натижаларини статистик қайта ишлаш Excel 2013 (Microsoft Office 2013) асосида биз томонидан ишлаб чиқилган статистик дастур ёрдамида амалга оширилди.

Гуруҳлар ўртасидаги таққослашлар ўрганиш давридаги беморларнинг ўртача кўрсаткичларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. Барча таҳлилларда  $p \leq 0,05$  ишончли деб ҳисобланди.

#### **Г. Тадқиқотнинг этик нормалари.**

Болаларни поликлиник шароитида клиник-лаборатор текширувдан ўтказиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги ҳузуридаги Этика Қўмитасидан рухсат олинди ( 2021-йил 27-февралдаги 1/10-1484- сон баённомаси). Тадқиқот <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682964?cntry=UZ&draw=2&rank=3> (ID:NCT 04682964) veb- сайтида

рўйхатдан ўтган. Шу билан бирга, клиник тадқиқотлар олдидан бемор болалар ва ўсмирларни кўриқдан ўтказиш учун уларнинг ота-оналари (васийлари) томонидан ёзма рухсатнома олинган ва боланинг ривожланиш амбулатория картасига (Ф.112 шакл) илова шаклда бириктирилди.

**Тадқиқот натижалари.** Бизга юклатилган илмий тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда, болалар ва ўсмирларда ўткир тонзиллитни даводан аввал ва сўнг маҳаллий иммунологик ўзгаришларни таҳлил этдик. Беморларнинг ёш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ва Америка Отоларингологлар Академиясининг (AAO-HNS) 2019 йилдаги тавсиясига асосланган ҳолда даво ва ташхислаш ишларини олиб бордик. Шу билан бир қаторда, ўткир тонзиллитли болаларда иммунологик ҳолатнинг ноинвазив диагностикасини ўтказиш билан биргаликда, оғиз бўшлиғи шиллик қават иммунитетини (sekretor immunoglobulin A - sIgA va yallig'lanishga qarshi алфатумор некрози омили TNF - $\alpha$ ) таҳлилинини ўтказдик.

Силвир (сўлак) диагностика - болаларни текширишнинг замонавий ноинвазив усулларида бири бўлиб, аҳолининг ушбу тоифасида ўткир ва сурункали касалликларни ташхислаш ва даволашни кузатиш имконини берадиган ташхисот усулларида биридир. Шу билан бирга, sIgA полимерик (асосан димерлар) ва ковалент равишда эпителиал гликопротеин билан боғлиқ бўлиб, терапия самарадорлигининг аниқлаш жихатдан муҳим кўрсаткич ҳисобланади. Хусусан, бизнинг тадқиқотларимиз кўрсатганидек, sIgA даражаси даволаш тактикаси, беморларнинг ёш тоифаси ва жинсига қараб ўзгариши аниқланди. Жумладан, назорат гуруҳида - кичик гуруҳ болаларида sIgA даражаси  $99,49 \pm 4,447$  мкг/мл ни ташкил этган бўлса, катта ёшдаги гуруҳда эса бу кўрсаткич ўртача  $128,08 \pm 10,074$  мкг/мл ни ташкил этган, (ёки 1,3 барабар кўп,  $p \leq 0,05$ ) ва кизларда sIgA миқдори эркакларникига нисбатан ўртача 2% гача ( $p \geq 0,05$ ) устунлик қилди (**қўринг жадвал**).

Тадқиқотларимиз натижаларига кўра, касалликнинг биринчи кунида (ўткир даврда) ўткир тонзиллит билан оғриган беморларда sIgA нинг ўртача пасайиши кузатилади назорат гуруҳига нисбатан: ёш болаларда - 40,9% гача, каттароқ болаларда - 41,9% гача, ( $p \leq 0,05$ ).

Бактериофаг терапиясидан фойдаланган ҳолда комбинацияланган даволашнинг 6-кунида sIgA нинг кўпайиши кузатилади, хусусан, ёш кичик беморларда 97% гача, катта ёшдаги болаларда 95% гача (назорат гуруҳига нисбатан  $p \leq 0,05$ ). Шунингдек, фақат стандарт даволанишни олган беморларда бу кўрсаткичлар мос равишда 75,8% ва 81,6% ни ташкил этди (назорат гуруҳига нисбатан  $p \leq 0,05$ ). Икки тадқиқот гуруҳи ўртасидаги фарқ: ёш кичик гуруҳдаги беморлар ўртасида - 21,4%, катта ёшдаги болалар гуруҳида -16,1% (назорат гуруҳига нисбатан  $p \leq 0,05$ ), ташкил этган ҳолда, бу препаратнинг даволаш ишида юқори самарали таъсири эга эканлигидан далолат беради.

**Жадвал 1.** Даволашдан олдин ва даво вақтида ўткир тонзиллитли болаларда sIgA даражаси (мкг/мл).

	назорат гуруҳи (n=110)		I тадқиқот гуруҳи (n=107)						II тадқиқот гуруҳи (n=105)					
	4-8 ёш	9-15 ёш	4-8 ёш			9-15 ёш			4-8 ёш			9-15 ёш		
			даводан аввал	давонинг 3 кун	давонинг 6 кун	даводан аввал	давонинг 3 кун	давонинг 6 кун	даводан аввал	давонинг 3 кун	давонинг 6 кун	даводан аввал	давонинг 3 кун	давонинг 6 кун
Жами	99,49 ±4,447	128,08 ±10,541	58,54* ±5,425	71,68* ±5,115	96,73* ±6,045	74,63* ±5,770	94,79 ±4,255	125,05* ±5,477	59,06* <sup>3</sup> ±5,735	64,97* <sup>3</sup> ±6,308	75,45* <sup>3</sup> ±6,721	74,15* <sup>3</sup> ±4,863	82,31* <sup>3</sup> ±4,663	104,46* <sup>3</sup> ±3,855
қизлар	99,81 ±5,164	128,87 ±10,074	59,26* ±4,765	71,11* ±5,718	96,51* ±4,413	75,84* ±4,684	95,96 ±3,240	125,15* ±4,199	59,73* <sup>3</sup> ±5,406	65,71* <sup>3</sup> ±5,947	77,24* <sup>3</sup> ±5,467	74,77* <sup>3</sup> ±4,760	84,05* <sup>3</sup> ±3,456	105,49* <sup>3</sup> ±3,951
уигитлар	99,16 ±3,737	127,33 ±11,043	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* <sup>3</sup> ±5,754	64,39* <sup>3</sup> ±6,329	74,04* <sup>3</sup> ±7,278	73,71* <sup>3</sup> ±4,958	81,08* <sup>3</sup> ±5,454	103,74* <sup>3</sup> ±3,657

Изоҳ: \* -  $p \leq 0,05$  - 1 ва 2 тадқиқот гуруҳининг назорат гуруҳига, \*\* -  $p \geq 0,05$  - 2-тадқиқот гуруҳининг 1-тадқиқот гуруҳига, <sup>3</sup>\*  $p \leq 0,05$  - 2 тадқиқот гуруҳининг 1-тадқиқот гуруҳига нисбатан ишончлик кўрсаткичи.

Худди шундай ўзгаришлар хужайрадан ташқари яллиғланишга қарши цитокин, моноцит ва макрофагларни тахлилида кузатилди. Жумладан, яллиғланишга қарши цитокин TNF- $\alpha$  ни ўрганиш натижаларини таҳлил қилишда ҳам қайд этилди.

TNF- $\alpha$  секрециясининг асосий стимуляторлари вируслар, микроорганизмлар ва уларнинг метаболит маҳсулотлари ташкил этади, жумладан, грам-манфий бактерияларнинг липополисахаридлари.

Шунингдек, иммун хужайралари томонидан ишлаб чиқарилган бошқа цитокинлар ҳам TNF- $\alpha$  стимуляторлари ролини ўйнаши мумкин: интерлейкин, интерферонлар. Ўткир тонзиллит билан оғриган беморларда, дори-дармонларни қўллаган ҳолда даво бошланишидан аввал, хужайра иммунитетининг (моноцитлар ва макрофаглар) мобилизациясини кўрсатадиган TNF- $\alpha$  нинг юқори даражаси мавжудлиги қайд этилди.

Ўткир тонзиллит билан оғриган беморларда сўлагидаги TNF- $\alpha$  ни ўрганиш ушбу беморларда иммунитет тизимининг фаолияти ва реакциясини баҳолашга имкон берад, ҳамда терапия самарадорлигини тахмин қилишга имконият яратилди.

Тадқиқотларимиз шунини кўрсатдики, даволаш жараёнида TNF- $\alpha$  даражасининг босқичма-босқич пасайиши қайд этилган, хусусан, даволашнинг 3-кунда, биринчи ёш гуруҳидаги болаларда, бактериофаг терапияси фонида TNF- $\alpha$  нинг пасайиши  $9,48 \pm 0,847$  pg/ml ни ташкил этди, бу иккинчи тадқиқот гуруҳидаги беморларга нисбатан ўртача 11,7% га паст ( $10,71 \pm 1,041$  pg/ml,  $p \leq 0,05$ ). Шу билан бирга, даволанишнинг 6-кунда бу

кўрсаткич 16,9% ни ташкил этди ( $8,18 \pm 0,690$  pg/ml, мос равишда  $9,85 \pm 0,957$  pg/ml,  $p \geq 0,05$ ).

Шундай қилиб, терапияни 6-кунга келиб, бактериофаг терапиясининг хужайра иммунитетини мобилизация қилишда самарадорлиги сезиларли бўлиши қайд этилди. Шу нуқтаи назардан, даволанишнинг 3-кунда ёш кичик гуруҳидаги беморлар ва икки тадқиқот гуруҳи беморлари орасида ўртасидаги фарқ 5,7%, 6-кун - 4,1% ( $p \geq 0,05$ ), ташкил этди. Олинган маълумотлар бемор болаларда TNF- $\alpha$  нинг босқичма-босқич пасайишини кўрсатади, аммо назорат гуруҳига нисбатан TNF- $\alpha$  нинг юқори даражасини сақлаб қолиши аниқланди.

Тадқиқот шунини кўрсатдики, TNF- $\alpha$  даражаси назорат гуруҳига нисбатан ўртача 74% га ошади (73,0% дан 75,15% гача;  $p \leq 0,05$ ). Назорат гуруҳидаги ёш кичик гуруҳидаги болаларда TNF- $\alpha$  даражаси  $7,06 \pm 0,333$  pg/ml ни, катта ёшдаги болаларда  $8,21 \pm 0,796$  pg/ml ни ташкил этди, ўғил болалар ва қизлар ўртасида сезиларли фарқ кузатилмади.

Бу эрда болаларнинг икки ёш кичик гуруҳи ўртасидаги TNF- $\alpha$  миқдоридаги фарқ 14% ни ташкил қилади ва ўртача  $6,94 \pm 0,349$  дан фарқ қилади.

Шу билан бирга, биринчи тадқиқот гуруҳидаги беморларда тадқиқотнинг 6-кунда TNF- $\alpha$  миқдори ёшга қараб ўртача  $7,94 \pm 0,543$  pg/ml дан  $10,33 \pm 0,746$  pg/ml гача ўзгариб турди. Иккинчи тадқиқот гуруҳидаги болаларда эса -  $9,71 \pm 0,951$  дан pg/ml дан  $10,38 \pm 0,628$  pg/ml гача (назорат гуруҳига нисбатан  $p \leq 0,05$ ) ўзгариш ташкил этди.

Тадқиқотимиз натижаларига кўра, ўткир тонзиллитли болаларда комплекс даволашда бактериофаг терапиясидан фойдаланиш даво самарадорлигини ўртача 1,4 баравар оширишга

ёрдам беради, бу иммунологик тадқиқот натижалари билан тасдиқланган.

**Мунозара.** Кейинги йилларда нафақат педиатрия амалиётида, балки тиббиётнинг барча соҳаларида бактериофагдан фойдаланишга қизиқиш ортиб бормоқда [1,7]. Шу билан бирга, болаларда нафас олиш аъзоларининг барча бўлимлари касалликларида терапевтик ва соғломлаштириш тадбирларида бактериофаг терапиясини қўллашнинг юқори терапевтик самарадорлиги тўғрисида кўплаб илмий ва адабий маълумотлар мавжуд [5]. Хусусан, Гаделия М.В., (2021) таъкидлашича, фагларнинг биомеханизми уларнинг патоген бактериялар хужайраси ичига кириб бориш қобилиятига асосланади, кейинчалик унинг геноми билан ўзаро таъсир қилади ва хужайра ядросининг литик ёки лизоген таъсирини келтириб чиқаради [3].

Шуни таъкидлаш керакки, ЎТ пайтида яллиғланиш жараёни, шиллик қаватдаги мультифакториал ўзгаришлар яллиғланиш жараёнлари ва тўқималарнинг гиперплазияси туфайли секрециянинг турғунлиги ва кейинги морфо-функционал ўзгаришларга ёрдам берадиган бир вақтда содир бўлади. Яъни, бизнинг тадқиқотларимиз кўрсатганидек, бу беморларда дастлаб вируслар юқори нафас йўлларида иммун ва яллиғланиш реакциясини келтириб чиқарган, бактериал суперинфекция эса ЎТ ривожланишига ёки касалликни оғирлашишига олиб келган.

Худди шундай фикрни Никифорова Г.Н. ва Пшонкина Д.М. (2015), ҳам билдиришган, яъний терапевтик бактериофагларнинг афзаллиги уларнинг бошқа дорилар билан яхши мувофиқлиги, нохуш ходисаларнинг минимал хавфи ва аллергия реакцияларнинг йўқлиги эканлигини кўрсатади [5].

Фарингеал шиллик қаватни суғориш учун аэрозолли ингаляцияни (спрей) қўллаш юқори самарадорликка эга, ҳамда бевосита таъсирланган шиллик қаватга узоқ муддатли таъсир кўрсатади. Аэрозоллардан фойдаланишнинг ягона чеклови 3 ёшгача бўлган болалардир [6]. Нафас олиш (небулайзер) усулини қўллаганимизда, бактериофаг терапияси препаратнинг нафақат юқори, балки нафас йўлларида шиллик тўқималарининг пастки қатламларига ҳам чуқурроқ кириб боришига ёрдам берди [14].

Олинган маълумотларга асосланиб, биз ингаляция усулидаги бактериофаг терапиясидан фойдаланиш, болаларда ўткир тонзиллитда оппортунистик ва патоген бактерияларнинг диссимилациясини камайтиришга ёрдам беради, деган хулосага келишимиз мумкин.

Sweere JM et al., (2019), томонидан олиб борилган тадқиқот фаглар дендритик хужайра воситачилигида антигенни қайта ишлаш ва таъсир этиш функциясини ошириш имкониятини кўрсатади, бу лаборатория шароитида ўрганилган сичқонлар моделлари тасдиғини топди [13]. Худди шу тадқиқот шуни кўрсатдики, фаглар бошқа яллиғланиш цитокинларини, масалан: интерлейкин (ИЛ)-2, ўсимта некрози омили (TNF) ва интерферон (ИФН) ишлаб чиқаришни бостиришга қодир. Бошқа томондан, Tetz et al., (2016), [15] томонидан олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, фаг

коктейли оғиз орқали юбориш даврида шиллик қаватнинг ўтказувчанлигини ошириши мумкин ва натижалар ижобий бўлади.

Шу билан бирга, сўлакдаги антибактериал фаолият асосини сўлак безларининг плазма хужайраларида ишлаб чиқариладиган секретор иммуноглобулин А (sIgA) ташкил этади. Ҳамда, патогеннинг шиллик қават тўқималарига ёпишиб қолишининг олдини олади, бактерияларни секреция билан боғлайди, бу эса сўлақдан чиқариб юбориш орқали бактериялар калониясидан тозаланишини оширади [10]. Бундан ташқари, sIgA нинг диагностик аҳамияти бўйича бир қатор тадқиқотлар мавжуд [2,15].

Шу билан бирга, Tzira D et al., (2018), секретор sIgA синтези ва секрециясининг нейроэндокрин регуляцияси, шунингдек, оғиз бўшлиғи саломатлиги учун мумкин бўлган оқибатлар ўрганилди. Бундан ташқари, касаллик билан боғлиқ психологик ва жисмоний стресс sIgA контсентрацияси таъсир қилиши мумкинлиги ўрганилди [16], бу биз ўткир тонзиллитли болаларда кузатдик. Бизнинг маълумотларимизга кўра, катта ёшдаги болалар гуруҳга нисбатан кичик ёшдаги болалар гуруҳни sIgA даражаси 1,3 барабар юқори ( $p \leq 0,05$ ). Шу билан бирга, ўткир тонзиллитли беморларда касалликнинг ўткир даврида sIgA нинг 40,9% дан 42% гача пасайиши кузатилади ( $p \leq 0,05$ ). Бактериофаг терапиясидан фойдаланган ҳолда комбинацияланган даво фонида sIgA нинг босқичма-босқич ўсиши кузатилади, даволаш охирида беморларнинг назорат гуруҳига нисбатан 97,2% гача ташкил этди ( $p \leq 0,05$ ). Шу билан бирга, фақат стандарт давони олган беморларда бу кўрсаткичлар ўртача 75,8% ни ташкил этди ( $p \leq 0,05$ ).

Бундан ташқари, sIgA юқори нафас йўлларида инфекциядан ҳимоя қилишда муҳим рол ўйнашини кўрсатувчи илмий далиллар мавжуд.

**Хулоса.** Ўткир тонзиллитли болаларни комплекс даволашда ингаляцион бактериофаг терапиясидан фойдаланиш касалликнинг умумий ва маҳаллий клиник кўринишларини 1,4 баробарга қисқартиришга ва маҳаллий иммунитетни 5,7% дан 16,1% гача яхшилашга ёрдам беради ( $p \leq 0,05$ ).

#### Адабиётлар:

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.
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 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, №3. С. 519-526.
3. Гаделия М.В. Применение бактериофагов при хроническом тонзиллите // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. Т. 111, №9. С.12-17
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.

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.

6. Свистушкин В.М., Мокоян Ж.Т., Карпова О.Ю. Возможности эффективной топической монотерапии пациентов с острым тонзиллофарингитом // Consilium Medicum. 2018. №11. С. 8-12.

7. Семанин А.Г., Садртдинова Г.Р. Выбор оптимального метода выделения бактериофагов бактерий рода *Flavobacterium* // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, №2. С. 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.

9. Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense. *Front Immunol.* 2013 Aug, vol. 6, no. 4, pp. 222.

10. Lönnqvist E, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Loimaranta V, Vuopio J. Low rate of asymptomatic carriage and salivary immunoglobulin A response to Group A Streptococci in the healthy adult population in Finland. *Med Microbiol Immunol.* 2022, pp. 1-7.

11. Menon K, McNally JD, Choong K, et al. A Cohort Study of Pediatric Shock: Frequency of Corticosteroid Use and Association with Clinical Outcomes. *Shock* (Augusta, Ga.). 2016 Mar, vol. 45, no. 3, pp. 333.

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. *Front Immunol.* 2021, no.12, pp. 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. *Science.* 2019 Mar 29, vol. 6434, no. 363, p. 91-96.

14. Turdieva ST, Nasirova GR. Oral microbiota in children with acute tonsillitis. *Biomed Biotechnol Res J.* 2021, no.5, pp. 272-275

15. Tetz G, Tetz V. Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. *Gut Pathog.* 2016, no.8., pp. 33.

16. Tzira D, Prezerakou A, Papadatos I, et al. Salivary biomarkers may measure stress responses in critically ill children. *SAGE Open Med.* 2018, no. 6, pp. 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 Cell-Activating Factor. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 2, vol.22, no. 13, pp.7166.

### **ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ НА ИММУНИТЕТ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РОТА ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОМ ТОНЗИЛЛИТЕ**

*Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р.*

**Резюме.** Цель. Анализ влияния бактериофаготерапии на местный иммунитет слизистой оболочки полости рта у детей при остром тонзиллите (ОТ). Материалы и методы. Дизайн исследования основан на методе рандомизированного контроля и включал 212 детей в возрасте от 4 до 15 лет с ОТ и 110 практически здоровых детей (контрольная группа). Использовали методы: определение секреторного иммуноглобулина (sIgA, мкг/мл) и ФНО-α в слюне. Наряду со стандартным лечением применяли ингаляцию жидкого пубактериофага (PCL). Результаты. По результатам нашего исследования, в первый день заболевания (в остром периоде) у больных ОТ отмечается среднее снижение sIgA по сравнению с контрольной группой: у детей раннего возраста - до 40,9%, у детей старшего возраста - до 41,9%, ( $p < 0,05$ ). На 6-й день лечения с применением бактериофаготерапии наблюдается повышение sIgA, в частности, до 97% у младшей возрастной группы, до 95% у детей старшего возраста ( $p < 0,05$ ). Также отмечено постепенное снижение уровня TNF-α на фоне лечения, в частности, на 3-й день лечения у детей первой возрастной группы на фоне бактериофаговой терапии TNF-α составил  $9,48 \pm 0,847$  pg/ml, что по сравнению с пациентами второй группы исследования на 11,7% ниже среднего ( $10,71 \pm 1,041$  pg/ml,  $r < 0,05$ ). На 6-й день лечения этот показатель составил 16,9% ( $8,18 \pm 0,690$  pg/ml соответственно  $9,85 \pm 0,957$  pg/ml,  $p \geq 0,05$ ). Вывод. В комплексном лечении детей с ОТ применение ингаляционной бактериофаготерапии позволяет уменьшить общие и местные клинические проявления заболевания в 1,4 раза и повысить местный иммунитет с 5,7% до 16,1% ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** дети, бактериофаг, ингаляция, иммунитет, острый тонзиллит, цитокин.