

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННОГО МЕТОДА ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ



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

БОЛАЛАР БРОНХОПУЛМОНАР КАСАЛЛИКЛАРИДА ИНГАЛЯЦИОН ДАВО УСУЛИНИ ЗАМОНАВИЙ ЖИХАТЛАРИ

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

MODERN ASPECTS OF INHALATION METHOD OF THERAPY FOR BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN

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

e-mail: shohidahon69@mail.ru

Резюме. Болаларда бронхопулмонар касалликларни самарали даволаш муаммоси замонавий педиатриянинг долзарб йўналишларидан бири бўлиб қолмоқда. Шу билан бирга, дори воситаларини юбориш усулини танлаш, ҳамда даволаш самарадорлигига таъсир таҳлил этилган. Дори воситаларини нафас олиш йўлига ингаляция усулида юбориш - тез, самарали ва мақсадли таъсирга эга бўлиб самарали афзалликларга эгадир. Шу билан бирга, ноинвазив даволаш усулидан бири бўлиб, у педиатрияда янада истиқболли даволаш усули ҳисобланади. Мақолада болаларда бронхопулмонар касалликларни даволаш жараёнида дори воситаларини қўллашда ингаляция усулини истиқболлари муҳокама қилинади. Мақолада педиатрияда ингаляция терапияси ва уни амалга ошириш усуллари ҳақида замонавий гоялар келтирилган. Усулнинг ижобий ва чекланган имкониятлари ёритилган.

Калит сўзлар: болалар, ўпка, дори-дармонлар, пневмония, ингаляция, небулизер.

Abstract. The problem of effective treatment of bronchopulmonary diseases in children remains one of the pressing areas of modern pediatrics. At the same time, the choice of drug delivery method also affects the effectiveness of treatment. Inhalation drug delivery has the advantages of being fast, effective and targeted, with limited side effects. At the same time, being a non-invasive treatment method, it is a more promising treatment method in pediatrics. The article discusses the prospects for inhalation delivery of drugs for bronchopulmonary diseases in children. The article presents modern ideas about inhalation therapy in pediatrics and methods of its implementation. Also the positive and limited capabilities of the method.

Keywords: children, lungs, medicines, pneumonia, inhalation, nebulizer.

Введение. Бронхолегочная патология занимает одно из ведущих мест в педиатрии, в частности ежегодно бронхолегочными заболеваниями страдают в среднем 14-25, проходящихся на 1000 населения страны, в зависимости от региона проживания [1,3], и отмечается тенденция к увеличению данных показателей. При этом остаётся открытым вопрос о повышении эффективности лечения и подбора методов лечения с учётом возрастных морфо-функциональных особенностей детей [2,8].

Основная цель системы доставки лекарств в ходе терапии является принцип «высвободить

лекарство в нужное время и в заданной концентрации» [6]. Фармацевтические исследования уже давно сосредоточены на синтезе и открытии высокоэффективных фармакологически активных соединений для лечения соответствующих заболеваний; однако эффективность препарата не является линейной и тесно связана с препаратом и способом доставки [4,7]. Система доставки лекарств определяется как устройство или состав, который вводит лекарство в организм и повышает его эффективность и безопасность за счет контроля времени, места и скорости высвобождения, процесса, который включает в себя использование

лекарства, высвобождение активного ингредиента и прохождения активного ингредиента через биологический барьер к месту действия [5,17]. Поэтому особенно важно ввести правильную концентрацию лекарственного средства в нужное время и в нужном месте, что не только продлевает продолжительность действия лекарственного средства, но также позволяет вносить дальнейшие модификации для достижения адресной доставки в определенные места, чтобы увеличить местную концентрацию в определенных местах и уменьшить количество вводимого лекарства, одновременно достигая желаемого терапевтического эффекта. Использование ингаляционного метода введения лекарственных средств, является наиболее приемлемым, доступным и безболезненным методом в области педиатрии [7]. Следовательно, данный метод в процессе лечения детской пульмонологии можно считать одним из эффективных методов терапевтического введения лекарственных средств.

1. Пути доставки лекарственных средств в процессе лечения детей с пульмонологическими заболеваниями. Физико-химические свойства лекарственного вещества и биологические барьеры (такие как мембраны органов и кожа) часто определяют предпосылки для эффективной доставки лекарственного средства [9,22]. Такие как фармакокинетика, распределение, клеточное поглощение и метаболизм, выведение и клиренс, токсичность лекарств. Кроме того, изменения окружающей среды (влажность, температура и pH) могут влиять на фармакологическую активность препарата при хранении или *in vivo*. Было разработано множество способов доставки лекарств; пероральный путь введения лекарств является классическим и широко распространенным способом лечения тяжелых или стойких нарушений. Однако самым большим недостатком перорального введения лекарств является их низкая биодоступность. Аналогичным образом, внутривенная доставка лекарств является классическим способом, при котором лекарства доставляются непосредственно в организм и могут улучшить биодоступность; однако плохо растворимые в воде препараты не могут быть введены внутривенно, а большинство противоопухолевых препаратов невосприимчивы. Кроме того, внутривенное введение гемолитическое и цитотоксичное, поэтому его дозу следует строго контролировать. При трансдермальной доставке лекарств лекарства наносятся на поверхность кожи, где они диффундируют, абсорбируются, циркулируют и транспортируются к ткани-мишени [23]. В частности, после трансдермальной доставки лекарственное средство стабилизируется в ходе пассивной диффузии нейтральными молекулами через роговой слой в межфолликулярную область [24].

Затем препарат диффундирует к органу-мишени, воздействуя на соответствующие ткани и оказывая терапевтический эффект, а затем выводится в кровотоки. Трансдермальная доставка является привлекательной альтернативой пероральному введению, которая позволяет ускорить метаболизм лекарственного средства при наличии значительного эффекта первого прохождения, неинвазивна по сравнению с внутривенной доставкой, менее болезненна и позволяет осуществлять самостоятельное введение [27]. Примеры лекарств, доставляемых с помощью трансдермальной доставки, включают пероксид бензоила при акне, гидрокортизон при дерматите и неомидин при поверхностных инфекциях [29]. Помимо лечения кожных заболеваний, трансдермальную доставку лекарств можно использовать и для лечения диабета путем доставки инсулина [27]. Этот метод доставки инсулина, помимо вышеперечисленных преимуществ, может обеспечить замедленное высвобождение для поддержания терапевтических концентраций в течение более длительных периодов времени [13]. Тем не менее, пассивный транспорт белковых препаратов с более высокой молекулярной массой, таких как инсулин (>500 Да), значительно ограничен [10,39]. Высокая стоимость, низкие пределы проницаемости, низкие уровни лекарственного средства в крови или плазме, вариации барьерной функции (возраст и локализация) и ограничение размера молекул (<500 Да) — это проблемы, которые еще предстоит решить при трансдермальной доставке лекарств [9,24]. Внутриглазное введение — это метод доставки лекарственного средства, при котором раствор лекарственного средства доставляется в конъюнктивальный мешок для достижения терапевтических или дополнительных диагностических эффектов, таких как местное очищение, противовоспалительное, вяжущее действие, анестезия, расширение или сужение зрачка. Клинически глазные капли для местного применения являются наиболее эффективным и простым методом доставки лекарств в глаза, поскольку они непосредственно достигают поверхности глаза и менее инвазивны [31]. Глазные капли для местного применения широко используются для лечения внутриглазных заболеваний, однако биодоступность внутриглазных препаратов очень низкая, в основном за счет дренирования препарата по носослезному каналу и выведения его со слезами. Кроме того, пациенты плохо соблюдают режим дозирования [31]. Биомолекулы открывают большие перспективы для внутриглазной терапии; однако глазным каплям для местного применения трудно проникнуть в глаз из-за их уникальных физиологических барьеров. Эту проблему может решить другой метод внутриглазной доставки лекарств — внутриглазные инъекции, а также ин-

травитреальные и субретинальные инъекции. Однако частые инъекции повышают риск некоторых осложнений, таких как отслойка сетчатки, катаракта, кровоизлияние в стекловидное тело и эндофтальмит, а плохая приверженность пациентов остается нерешенной [11]. Интраназальная доставка лекарств – это способ введения, при котором лекарства вводятся в полость носа для оказания местного или системного терапевтического действия. Раннее интраназальное введение обычно ограничивалось лечением локализованных симптомов, таких как сезонный ринит или респираторные инфекции [18]. Благодаря преимуществам удобной доставки лекарств, богатой васкуляризации слизистой оболочки носа, высокой скорости всасывания и целенаправленному действию интраназальная доставка лекарств используется при лечении системных заболеваний, таких как инсулинотерапия сахарного диабета [25]. Между тем, поскольку интраназальная доставка лекарственных средства имеет преимущество в обход гематоэнцефалического барьера, этот путь также можно использовать для адресной доставки в мозг [32]. Однако интраназальное введение имеет недостаток, заключающийся в низкой стабильности из-за короткого времени пребывания препарата из-за клиренса и дренажа ресничек слизистой оболочки, ферментативного действия и изменений в анатомии носа [25]. Для некоторых биомолекул также может быть повышен риск повреждения носа [26], а длительное использование может увеличить риск возникновения опухолей [8]. Легочная доставка лекарств, неинвазивный метод местного и системного применения, привлекла внимание благодаря своим преимуществам перед традиционными методами доставки лекарств.

Доставка конкретных лекарств непосредственно в легкие или использование легких в качестве среды для активной или пассивной ингаляции лекарств пациентами для лечения местных или системных заболеваний в совокупности называется легочной системой доставки лекарств. Эта система является наиболее прямым и эффективным путем доставки лекарств для лечения легочных заболеваний и локализованным путем, который позволяет напрямую и быстро увеличивать концентрацию лекарств в месте лечения и снижать системные концентрации. Для некоторых препаратов системного терапевтического действия из-за большого количества альвеол в легких (300–400 млн эпителиальных клеток, общая площадь которых может достигать 70–100 м²) число капилляров чрезвычайно велико, кровотоки Обильна, а капилляры с высокой проницаемостью распределяются в соседних альвеолах между двумя слоями мембран эпителиальных клеток, так что препараты легко всасываются через поверхность альвеол в кровообращение и могут одно-

временно оказывать системный терапевтический эффект. Легочная доставка лекарств имеет множество преимуществ по сравнению с традиционными путями (например, пероральным и внутривенным), включая [4]: 1) возможные более высокие концентрации целенаправленной легочной доставки лекарств; 2) требуются более низкие дозы препарата с меньшим количеством побочных эффектов; 3) возможны рациональные адресной доставки лекарств в легкие; 4) подходят для препаратов, чувствительных в первую очередь к кишечнику и/или печени, избегая желудочной абсорбции и портальной циркуляции; 5) более быстрое начало действия (например, фентанил и морфин); 6) неинвазивная инвазивная процедура с низким риском инфицирования по сравнению с внутривенными [35] и внутримышечными [10] инъекциями.

2. Особенности метода легочной ингаляции в детской пульмонологии. Легочная ингаляция — древний способ употребления наркотиков. Примерно 4000 лет назад растения, содержащие такие вещества, как скополамин и атропин, сжигали и вдыхали, чтобы произвести «таинственные» эффекты с наркотическими и галлюциногенными эффектами. Древние египтяне использовали пары растения *Hyoscyamus Niger* для лечения пациентов с респираторным расстройством в 1500-х годах, что стало самым ранним зарегистрированным упоминанием о доставке лекарственных аэрозолей [30]. В середине XIX века оригинальный распылитель создавал давление с помощью ручки, которое распыляло жидкое лекарство через сопло. Ручные и первые электрические небулайзеры были разработаны в период с 1930 по 1950 годы, чтобы помочь пациентам с астмой ввести адреналин в дыхательные пути. В 1956 году в лаборатории Райкера был разработан первый ингалятор с дозированием под давлением (pMDI) для доставки адреналина или изопреналина. Кроме того, в 1971 году был представлен первый ингалятор сухого порошка (DPI) — Spinhaler. Сначала его использовали для доставки пропиленгликоля натрия, а затем салбутамола. Устройства для ингаляции мягким туманом (SMI) были выпущены в начале нового тысячелетия. Они использовали много дозовое устройство, выделяющий постепенный, стойкий туман и не требующий координации рук. Многие составы для ингаляций были одобрены для продажи Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, и в соответствии с различными составами для ингаляций они делятся на аэрозоли, порошки для ингаляций, спреи для ингаляций, жидкости для ингаляций и составы трансформируемых паров. Наиболее распространены аэрозоли, порошковые ингаляционные средства и ингаляционные средства.

Исследовалась легочная ингаляция; однако имеется меньше данных о доставке лекарств посредством легочной ингаляции по сравнению с пероральной и внутривенной доставкой; поэтому в этом обзоре обсуждаются фундаментальные исследования и клиническое применение легочной ингаляционной доставки лекарств для лечения заболеваний, а также дается представление о последних достижениях в легочной доставке лекарств. В первой половине обзора мы обсуждаем фармакокинетические механизмы легких с точки зрения физиологической структуры и барьеров, а также суммируем преимущества и недостатки старых и новых методов обработки, носителей лекарственных средств (с акцентом на различные типы наночастиц (НЧ)) и различные устройства для доставки лекарств в легкие.

3. Метаболизм ингаляционных препаратов в дыхательных путях и легких. Фармакокинетика препарата при ингаляционном попадании в легкие расходуется сильнее, чем при пероральном или внутривенном введении. Между препаратом и легочным биологическим барьером существуют уникальные взаимодействия. Биодоступность препарата в легких определяется ролью депонирования препарата. Большая часть осаждения лекарственного средства происходит в альвеолярной полости, проводящих дыхательных путях и ротоглотке [7]. Коэффициент осаждения лекарственного средства зависит от ингаляционного устройства, скорости потока при ингаляции, факторов, связанных с заболеванием, и размера частиц лекарственного средства [7]. Вторым фактором является растворение препарата в легких, которое зависит от химических и физических свойств лекарства, физиологических факторов и рецептуры лекарства [12]. В-третьих, строение дыхательных путей и характеристики препарата влияют на его всасывание в легких. Лекарства всасываются быстрее в альвеолярной полости, чем в дыхательных путях [21]. Липофильные лекарства быстро всасываются после растворения посредством пассивной межклеточной диффузии в эпителиальных клетках [26]. Четвертый аспект — удержание и метаболизм в легких. Первичной переменной, влияющей на удержание лекарства в легких, может быть его сродство к тканям или коэффициент тканевого распределения [12]. Хотя легочный метаболизм зависит прежде всего от ферментов легких, метаболическая емкость легочных ферментов ниже, чем у желудочно-кишечного тракта и печени. Пятый аспект связан с механизмом ресничного клиренса слизистой оболочки легких. Ресничное движение слизи позволяет лекарствам, доставленным из легких, возвращаться в ротоглотку [37], влияя на биодоступность лекарств. Наконец, перемещение лекарства из легочной ткани в кровоток [7]. В отличие от других отделов легких,

клиренс абсорбции происходит быстрее в альвеолах благодаря их обширной абсорбционной поверхности, тонкому эпителию и кровоснабжению малого круга кровообращения [36]. Идеальная легочная система доставки лекарственного средства должна обеспечивать устойчивое высвобождение лекарственного средства за счет механизмов замедленного легочного клиренса и эффективного отложения в легких для поддержания длительных терапевтических концентраций лекарственного средства [20]. Следовательно, эти аспекты должны быть изучены в системах легочной доставки лекарств для улучшения биодоступности лекарств.

4. Особенности небулайзерной доставки лекарственных средств. Небулайзер — это устройство, преобразующее раствор или суспензию лекарственного средства в аэрозоль и доставляющее его в нижние дыхательные пути. Небулайзеры не требуют активного сотрудничества со стороны пациента; следовательно, они полезны для детей, пожилых людей, пациентов без сознания и тех, кто не может использовать рМДИ или DPI [16]. Однако небулайзеры следует установить, загрузить лекарством, разобрать и очистить после использования [38]. Это может оказаться сложной задачей для неподготовленных пожилых людей и детей [12]. Небулайзеры можно использовать для спокойного дыхания и адаптировать для пациентов в критическом состоянии [19]. По сравнению с рМДИ и DPI, жидкие составы для небулайзеров дешевле и их проще создавать. Кроме того, небулайзеры позволяют одновременно вводить несколько лекарств. Кроме того, небулайзеры могут доставлять более высокие дозы, чем рМДИ и DPI; однако доставка занимает больше времени [14]. Струйные небулайзеры работают по принципу Вентури и эффекту Бернулли [5]. Поток газа быстро движется через небольшую капиллярную трубку, создавая низкое давление, которое заставляет жидкость подниматься вверх по капилляру для распыления [39]. Этот небулайзер подходит для доставки растворов и суспензий и может доставлять противомикробные препараты, липосомы и рекомбинантные клетки, которые не могут доставляться рМДИ и DPI. Основная проблема спрей-небулайзеров заключается в необходимости использования громоздких компрессоров для генерации аэрозолей, которые одновременно создают шум и снижают температуру жидкости в камере распылителя [28]. В некоторых отчетах струйные небулайзеры подразделяются на четыре типа: струйные небулайзеры с сильфоном, струйные небулайзеры с мешками для сбора, струйные небулайзеры с улучшенным дыханием и струйные небулайзеры с приводом от дыхания [5]. Струйные небулайзеры с сильфоном представляют собой обычные небулайзеры с постоянной произво-

длительностью, которые производят непрерывный аэрозоль во время вдоха, выдоха и задержки дыхания. Аэрозоль, образующийся при выдохе, хранится в сборном мешке и подается пациенту во время следующего вдоха через односторонний клапан, расположенный между мундштуком и сборным мешком. Струйные небулайзеры, улучшающие дыхание, выделяют больше аэрозоля во время вдыхания через односторонний клапан в месте укуса и используют отрицательное давление, создаваемое при вдыхании пациента, для генерации аэрозолей. Вдох приводит в действие струйный распылитель, определяя поток вдоха пациента и доставляя аэрозоль только во время вдоха. Поскольку ультразвуковые небулайзеры используют высокочастотные колебания электрических импульсов для генерации аэрозолей и подходят для доставки растворов с низкой вязкостью, а не для распыления термочувствительных и белковых лекарств [9]. Они делятся на две категории: (1) ультразвуковые небулайзеры большого объема и (2) ультразвуковые небулайзеры малого объема. Ультразвуковые небулайзеры большого объема чаще всего используются для доставки гипертонического солевого раствора для индукции отделения мокроты, тогда как ультразвуковые небулайзеры малого объема используются для доставки ингаляционных лекарств [5]. Поскольку ультразвуковым небулайзерам для зарядки требуется источник питания, их портативность уступает портативности струйные небулайзеры. Недавние усовершенствования в технологии небулайзеров привели к разработке сетчатых небулайзеров, в которых для производства аэрозолей используется технология микронасосов. Они пропускают жидкое лекарство через множество отверстий в сетке или перфорированной пластине для получения аэрозоля. Сетчатые небулайзеры можно разделить на две категории: активные и пассивные сетчатые небулайзеры. В небулайзерах с активной сеткой используется пьезоэлектрический элемент, который сжимается и расширяется при подаче электрического тока и приводит в вибрацию точно просверленную сетку при контакте с лекарственным средством для образования аэрозоля. В небулайзерах с пассивной сеткой используется рупор преобразователя, который вызывает пассивные вибрации в перфорированной пластине с 6000 коническими отверстиями для производства аэрозолей. Небулайзеры с вибрационным экраном питаются от батарей или микронасосов и требуют вибрирующей сетки микронного размера для производства аэрозолей. Они обладают такими преимуществами, как низкое энергопотребление, отсутствие шума, простота портативности, короткое время обработки распылением, высокая выходная эффективность, небольшой запас и регулируемая доза. Небулайзеры

с вибрирующей сеткой значительно сокращают время доставки лекарства и снижают необходимую терапевтическую дозу [15]. Отложения в легких примерно в два-три раза выше при использовании сетчатого небулайзера по сравнению со струйными небулайзерами [34]. Из-за большей эффективности сетчатого небулайзера во время лечения следует контролировать клинический ответ пациентов, чтобы предотвратить побочные эффекты. Однако вязкие лекарства и суспензии могут засорять их отверстия, тем самым снижая эффективность распыления препарата, требуя очистки и обслуживания и усложняя его использование для пациентов. По сравнению с струйными небулайзерами PARI LC® jet plus или Respironics SideStream® исследования показали, что небулайзер с вибрирующим экраном Omron U22 значительно уменьшает остатки лекарств в небулайзере, что особенно выгодно для дорогих фармацевтических препаратов [33]. Следовательно, на основании анализа литературных данных можно заключить, что в детской пульмонологии одним из наиболее доступным и высокоэффективным методом ведения лекарственных средств детям является небулазерный метод терапии.

Вывод. Анализ научно-литературных данных показал, что проблема выбора более эффективного метода введения лекарственных средств детям, с пульмонологической патологией, остаётся актуальным, и решение данного вопроса требует дальнейшего изучения и разработки способов лечения, с учётом морфо-функциональных особенностей развития данного контингента больных.

Литература:

1. Абдурашидова Х.Б. Результаты изучения чувствительности *Helicobacter Pylori* к антибиотикам в лабораторных условиях. // Актуальные вопросы современной медицины. 2019. – С.207-209.
2. Айзенштадт А.А., Садовникова И.В. Новые возможности использования бактериофагов в комплексной терапии заболеваний ротоносоглотки у детей // ЭиКГ. 2018. - №1 (149). – С.46-49.
3. Дарбеева О., Давыдов Д., Майская Л., Парфенюк Р., Дурманова З., Обухов Ю. Лечебно-профилактические бактериофаги: прошлое, настоящее, будущее // Врач. 2015. - №7. – С. 67-69.
4. Насирова ГР, Турдиева ШТ. Особенности иммунитета у детей с острым тонзиллитом в ходе лечения бактериофагами//Children's Medicine of the North-West. 2020.- № 8(1). -С. 248-249
5. Турдиева Ш., Насирова Г., Хасанова Г. Современные аспекты бактериофаговой терапии в педиатрической практике //Педиатрия. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 365-369.
6. Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р., Ганиева Д.К. Возможности ингаляционной бактериофаготера-

- пии при лечении детей с острым тонзиллитом. // Медицинский Совет. 2021. - № 17. – С.86-93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93>
7. Баркова И.А., Ижбердеева М.П., Сауткина А.А. Эндолизины бактериофагов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023. - №1. – С.126-134. doi: 10.36233/0372-9311-250.
8. Гладков С.Ф., Перевошикова Н.К. Возможности и потенциал бактериофагов в лечении атопического дерматита у детей // РМЖ. - 2023. - №2. – С.62-66.
9. Brabban AD, Hite E, Callaway TR. Evolution of foodborne pathogens via temperate bacteriophage-mediated gene transfer. *Foodborne Pathog Dis.* 2015.; 2: 287–303. (49)
- 10.Chanishvili N, Sharp R. Bacteriophage therapy: experience from the Eliava Institute, Georgia. *Microbiol Australia.* 2018.; 29: 96–101.
- 11.Chen Q, Dharmaraj T, Cai PC, Burgener EB, Haddock NL, Spakowitz AJ, Bollyky PL. Bacteriophage and Bacterial Susceptibility, Resistance, and Tolerance to Antibiotics. *Pharmaceutics.* 2022 Jul 7;14(7):1425. doi:10.3390/pharmaceutics14071425.
- 12.Chokshi A., Sifri Z., Cennimo D., Hornig H. Global Contributors to Antibiotic Resistance. *J. Glob. Infect. Dis.* 2019;11:36–42. doi:10.4103/jgid.jgid_110_18.
- 13.Dedrick R.M., Smith B.E., Cristinziano M., Freeman K.G., Jacobs-Sera D., Belessis Y., Whitney Brown A., Cohen K.A., Davidson R.M., van Duin D., et al. Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate-use of Phages in Twenty Patients with Drug-Resistant Mycobacterial Disease. *Clin. Infect. Dis.* 2022 doi: 10.1093/cid/ciac453.
- 14.Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019. ; 23 (1): 122-128. (58)
- 15.Dhingra S., Rahman N.A.A., Peile E., Rahman M., Sartelli M., Hassali M.A., Islam T., Islam S., Haque M. Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. *Front. Public Health.* 2020;8:535668. doi: 10.3389/fpubh.2020.535668.
- 16.Fong SA, Drilling A, Morales S, et al. Activity of bacteriophages in removing biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronic rhinosinusitis patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017.; 7: 418. (61)
- 17.Ghosh C., Sarkar P., Issa R., Haldar J. Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends Microbiol.* 2019;27:323–338. doi: 10.1016/j.tim.2018.12.010.
- 18.Górski A, Międzybrodzki R, Jończyk-Matysiak E, et al. The fall and rise of phage therapy in modern Medicine. *Expert Opin Biol Ther.* 2019.; 11: 1115–1117. (64)
- 19.Gorski A., Borysowski J., Miedzybrodzki R. Phage Therapy: Towards a Successful Clinical Trial. *Antibiotics.* 2020;9:827. doi: 10.3390/antibiotics9110827.
- 20.Howard-Varona C., Hargreaves K.R., Abedon S.T., Sullivan M.B. Lysogeny in nature: Mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISME J.* 2017;11:1511–1520. doi: 10.1038/ismej.2017.16.
- 21.Jones JD, Trippett C, Suleman M, Clokie MRJ, Clark JR. The Future of Clinical Phage Therapy in the United Kingdom. *Viruses.* 2023 Mar 10;15(3):721. doi: 10.3390/v15030721.
- 22.Landa K.J., Mossman L.M., Whitaker R.J., Rapti Z., Clifton S.M. Phage-Antibiotic Synergy Inhibited by Temperate and Chronic Virus Competition. *Bull. Math. Biol.* 2022;84:54. doi: 10.1007/s11538-022-01006-6.
- 23.Lerminiaux N.A., Cameron A.D.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can. J. Microbiol.* 2019;65:34–44. doi: 10.1139/cjm-2018-0275.
- 24.Liu G., Thomsen L.E., Olsen J.E. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: A mini-review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022;77:556–567. doi: 10.1093/jac/dkab450.
- 25.Loh B, Gondil VS, Manohar P, Khan FM, Yang H, Leptihn S. Encapsulation and delivery of therapeutic phages. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(5):e01979–20. doi: 10.1128/AEM.01979-20.
- 26.Meddings JB, Swain MG. Environmental stress-induced gastrointestinal permeability is mediated by endogenous glucocorticoids in the Rat. *Gastroenterology.* 2019.;119: 1019–1028. (85)
- 27.Mehmood Khan F, Manohar P, Singh Gondil V, Mehra N, Kayode Oyejobi G, Odiwuor N, Ahmad T, Huang G. The applications of animal models in phage therapy: An update. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 31;19(1):2175519. doi: 10.1080/21645515.2023.2175519.
- 28.Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, et al. Clinical aspects of phage therapy. *Adv Virus Res.* 2012.; 83: 73–121. (87)
- 29.Nilsson AS. Pharmacological limitations of phage therapy. *Ups J Med Sci.* 2019.; 24: 218–227. (91)
- 30.Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh. *EBio Medicine.* 2016.; 4: 124–137. (101)
- 31.Sharma M. Lytic bacteriophages: Potential interventions against enteric bacterial pathogens on produce. *Bacteriophage.* 2013;3:e25518. doi: 10.4161/bact.25518.
- 32.Simner P.J., Cherian J., Suh G.A., Bergman Y., Beisken S., Fackler J., Lee M., Hopkins R.J., Tamma P.D. Combination of phage therapy and cefiderocol to successfully treat *Pseudomonas aeruginosa* cranial osteomyelitis. *JAC Antimicrob. Resist.*

2022;4:d1ac046. doi: 10.1093/jacamr/d1ac046.

33. Singh J, Fitzgerald DA, Jaffe A, Hunt S, Barr JJ, Iredell J, Selvadurai H. Single-arm, open-labelled, safety and tolerability of intrabronchial and nebulised bacteriophage treatment in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMJ Open Respir Res.* 2023 May;10(1):e001360. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001360.

34. Stacey HJ, De Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy: A Systematic Review of Clinical and Safety Trials. *Antibiotics (Basel).* 2022 Sep 30;11(10):1340. doi: 10.3390/antibiotics11101340.

35. Suh G.A., Lodise T.P., Tamma P.D., Knisely J.M., Alexander J., Aslam S., Barton K.D., Bizzell E., Totten K.M.C., Campbell J.L., et al. Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022;66:e0207121. doi: 10.1128/aac.02071-21.

36. Turdieva ShT, Nasirova GR. Bacteriophagic Therapy: An Alternative to Antibacterial Therapy in Acute Tonsillitis. *Epidemiol Int J.* 2021, 5(2): 000192. doi: 10.23880/eij-16000192

37. Turdieva Sh.T., Nasirova G.R. Oral Microbiota in Children with Acute Tonsillitis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, Jul–Sep 2021.; 5(3): 272-275, doi: 10.4103/bbrj.bbrj_84_21.

38. Turdieva ST, Ganieva DK, Nasirova GR. Influence of inhaled bacteriophage therapy on oral mucosal immunity in children with acute tonsillitis. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023;13(5): 939-946.

39. Van Nieuwenhuysse B, Van der Linden D, Chatzis O, Lood C, Wagemans J, Lavigne R, Schroven K, Paeshuysse J, de Magnée C, Sokal E, et al. Bacteriophage-antibiotic combination therapy against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection to allow liver transplantation in a toddler. *Nat Commun.* 2022;13(1):5725. doi: 10.1038/s41467-022-33294-w.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННОГО МЕТОДА ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Насирова Г.Р., Турдиева Ш.Т.

Резюме. Проблема эффективного лечения бронхолегочных заболеваний у детей остаётся одним из актуальных направлений современной педиатрии. При этом выбор метода доставки лекарственных средств также влияет на эффективность лечения. Ингаляционная доставка лекарственных средств имеет преимущества, заключающиеся в том, что она быстрая, эффективная и целенаправленная, с ограниченным количеством побочных эффектов. Одновременно являясь неинвазивным методом лечения, более перспективный способ лечения в педиатрии. Данная статья посвящена изучению перспектив ингаляционной доставки лекарственных препаратов при бронхолегочных заболеваниях у детей. В статье даётся современные представления об ингаляционной терапии в педиатрии, его методах проведения, положительных и ограниченных возможностях.

Ключевые слова: дети, легкие, лекарственные средства, пневмония, ингаляция, небулайзер.