

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Затевалов А.М.<sup>1</sup>, Петухова Н.А.<sup>2</sup>, Степанова М.М.<sup>2</sup>

### ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОМЕНА ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА С ПОЗИЦИЙ БОЛЬШЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

<sup>1</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, 117152, Москва, Россия

*В настоящее время хронический тонзиллит (ХТ) продолжает занимать одно из ведущих мест в общей структуре ЛОР-патологии. Основой для интегрального подхода к проблеме с позиции всего организма к возможному решению проблемы ХТ служит вышедшая в свет из стен НИКИО им. Л.И.Свержевского унитарная концепция эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома (ЭЭДС). К настоящему времени известны механизмы обеспечения микробиомом (МБ) гомеостаза и поддержания здоровья, а также активного его участия в системном вялотекущем воспалении и обусловленных им заболеваниях. Нарушение сбалансированности МБ организма сопровождается эндотоксемией, которая приводит к формированию эндотоксиновой хронической агрессии и поддерживает хроническое системное воспаление.*

*Цель исследования. Расширение представлений о системных этиопатогенетических механизмах развития ХТ, а также повышение достоверности критериев диагностики и эффективности профилактики и лечения ХТ с помощью технологии микробиом-ассоциированной метаболомики и метаэкспозиции.*

*Материалы и методы. Комплексно обследованы 60 пациентов со всеми формами ХТ по классификации Б.С.Преображенского – В.Т.Пальчуна с использованием технологии микробиом-ассоциированной метаболомики и метаэкспозиции биотопов ротоглотки, кишечника и иницированной системной эндотоксинемии.*

*Результаты. Выявлены дисбалансы микробиоценозов ротоглотки и кишечника у пациентов с ХТ характеризующиеся ответным подавлением функциональной активности анаэробной части микрофлоры ротоглотки и увеличению протеолитической активности микрофлоры кишечника. Данные изменения у пациентов с ХТ всех форм сопровождаются повышением эндотоксина в слюне и крови, что инициирует и поддерживает хроническое системное воспаление.*

*Выводы. Теория ЭЭДС позволяет определить и выделить ключевые механизмы этиопатогенеза ХТ, а также полученные результаты подтверждают необходимость комплексного и системного исследования взаимодействия макроорганизма и микробиома методами ОМИК-технологий в биотопах ротоглотки и кишечника у пациентов с ХТ.*

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит; микробиоценоз ротоглотки; микробиоценоз кишечника; бактериальный эндотоксин; эндотоксинемия

**Для цитирования:** Затевалов А.М., Петухова Н.А., Степанова М.М. Исследование феномена хронического тонзиллита с позиций большей доказательности диагностических критериев. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2024; 29 (1): 28-34. DOI: <https://doi.org/10.51620/EIB-2024-29-1-28-34>

**Для корреспонденции:** Затевалов Александр Михайлович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник; e-mail: [zatevalov@gabrigh.ru](mailto:zatevalov@gabrigh.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.02.2024

Принята к печати

Опубликовано 00.00.2024

Zatevalov A.M.<sup>1</sup>, Petukhova N.A.<sup>2</sup>, Stepanova M.M.<sup>2</sup>

### STUDY OF THE PHENOMENON OF CHRONIC TONSILLITIS FROM THE STANDPOINT OF GREATER EVIDENCE OF DIAGNOSTIC CRITERIA

<sup>1</sup>G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology Rospotrebnadzora, 125212, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sverzhnevsky Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology, 117152, Moscow, Russia

*Currently, chronic tonsillitis (CT) continues to occupy one of the leading places in the general structure of ENT pathology. The basis for an integral approach to the problem from the position of the whole organism to a possible solution to the problem of CT is the one published from the walls of NIKIO named after L.I. Sverzhnevsky's unitary concept of epithelial-endothelial distress syndrome (EDDS). To date, the mechanisms for ensuring homeostasis and maintaining health by the microbiome (MB), as well as its active participation in systemic low-grade inflammation and related diseases, are known. An imbalance in the body's MB is accompanied by endotoxemia, which leads to the formation of chronic endotoxin aggression and maintains chronic systemic inflammation.*

**Objective.** Expanding the understanding of the systemic etiopathogenetic mechanisms of the development of CT, as well as increasing the reliability of diagnostic criteria and the effectiveness of prevention and treatment of CT

using the technology of microbiome-associated metabolomics and metaexposomics.

**Materials and methods.** 60 patients with all forms of CT according to the classification of B.S. Preobrazhensky - V.T. Palchun were comprehensively examined using the technology of microbiome-associated metabolomics and metaexposomics of biotopes of the oropharynx, intestines and initiated systemic endotoxemia.

**Results.** Imbalances in the microbiocenoses of the oropharynx and intestines were identified in patients with CT, characterized by a response suppression of the functional activity of the anaerobic part of the microflora of the oropharynx and an increase in the proteolytic activity of the intestinal microflora. These changes in patients with CT of all forms are accompanied by an increase in endotoxin in saliva and blood, which initiates and maintains chronic systemic inflammation.

**Conclusions.** The theory of EDS makes it possible to identify and highlight the key mechanisms of the etiopathogenesis of CT, and the results obtained confirm the need for a comprehensive and systematic study of the interaction between the macroorganism and the microbiome using OMIK-technologies in biotopes of the oropharynx and intestines in patients with CT.

**Key words:** chronic tonsillitis; oropharyngeal microbiocenosis; intestinal microbiocenosis; bacterial endotoxin; endotoxemia

**For citation:** Zatevalov A.M., Petukhova N.A., Stepanova M.M. Study of the phenomenon of chronic tonsillitis from the standpoint of greater evidence of diagnostic criteria. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29 (1): 28-34 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/EIB-2024-29-1-28-34>

**For correspondence:** Zatevalov Alexander Mikhailovich, Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher; e-mail: [zatevalov@gabrich.ru](mailto:zatevalov@gabrich.ru)

**Information about authors:**

Zatevalov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>

Petukhova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-2216-1556>

Stepanova M.M., <https://orcid.org/0000-0003-2970-4055>

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 28.02.2024

Accepted 03.02.2024

Published 00.00.2024

**Введение.** Хронический тонзиллит (ХТ) остается одним из наиболее распространенных (6%-37 %) заболеваний ЛОР-органов взрослого населения [1]. Данные анамнеза и клинические проявления являются основополагающими для обследования и выбора тактики лечения пациентов ХТ, но не являются достоверными, патогномичными и объективными. Основой для интегрального подхода к решению проблемы ХТ с позиции всего организма служит разработанная в НИКИО им. Л.И.Свержевского обоснованная система положений в виде унитарной теории эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома (ЭЭДС) [2].

ЭЭДС-НИКИО определяется как системная полифокальная, поливалентная, прогрессирующая реакция организма на инфектогенную агрессию, развивающаяся вследствие декомпенсации и депрессии всех протективных его механизмов вследствие незавершенного воспалительного

процесса любого эпителиального органа. Фундаментальное клиническое значение теории ЭЭДС заключается в том, что все физиологические и патологические события регуляции механизмов самозащиты организма человека разворачиваются на двух основных «платцдармах» организма – эпителий и эндотелий.

ЭЭДС-НИКИО представлена четырьмя стадиями, каждая из которых соответствует определённому рубежу обороны – от органа до организма в целом, табл. 1. Микробиому организма в ЭЭДС отводится важнейшая роль в связи с двунаправленными многофакторными, нелинейными взаимоотношениями между двумя экосистемами микро- и макроорганизма, исследование и изучение которых позволило открыть перспективы регулирования механизмов самозащиты организма человека, и решения вопросов многих заболеваний.

Таблица 1

Стадии ЭЭДС-НИКИО

Стадия ЭЭДС	Рубеж обороны	Участники, процессы
I	Первый (орган)	СО, МАЛТ; ремоделирование лимфатических, сосудистых капилляров и ВЭВ (регионарная эндотелиальная дисфункция)
II	Второй (орган+ЛУ)	СО, МАЛТ, регионарные и системные ЛУ; архивирование АГ в ЛУ и в перинодулярной ткани, дисфункция ЛУ
III	Третий (орган+ЛУ+ РЭС)	СО, МАЛТ, ЛУ, РЭС; воспаление перинодулярной ткани, депрессия ЛУ, дисфункция РЭС
IV	Четвёртый (организм)	Организм; депрессия РЭС, системная эндотелиальная дисфункция, СВР

Примечание: ЭЭДС – эпителиально-эндотелиальный дистресс-синдром; СО - слизистая оболочка; МАЛТ–мукозно-ассоциированная лимфоидная ткань; ВЭВ – высокие эндотелиальные вены; ЛУ – лимфатический узел; АГ – антиген; РЭС – ретикуло-эндотелиальная система; СВР – системная воспалительная реакция.

Иммунная система слизистых оболочек как эффективный первичный индуктивный сайт гуморального и клеточного ответа является ключевой в формировании состава микробиоценоза региона и во многом определяет как поддержание гомеостаза, так и возникновение инфекционного-воспалительного процесса биотопа.

При контакте с патологическим агентом основной ролью слизистых оболочек является защита организма от инфекции - запуск последовательного каскада реакций единого функционального протективного комплекса, к которому относятся различные структуры и звенья иммунитета: гликокаликс, СО, лимфоидно-лимфатическая и микроциркуляционная система эпителиальных органов, лимфоидные органы, циркуляционная система и ретикулоэндотелиальная система всего организма с его регуляторной системой (цитокины и сигнальные молекулы) [3].

В связи с этим ЭЭДС можно рассматривать в виде комплексного системного сосудистого ответа организма на микробную инвазию (ЛПС грам-отрицательных бактерий- эндотоксин), которая является важным иницирующим фактором всех реакций организма, как физиологических так и патологических и проявляется в виде патологической триады эндотелиальной дисфункции: *нарушение равновесия противоположно действующих начал; нарушение противостояния в системе регуляции субстанций; возникновение «порочных кругов», нарушающих гомеостаз и функции клетки, органа, системы и организма в целом.*

Эндотоксинемия и формирование хронической эндотоксиновой агрессии (ХЭА) - наиболее важная причина системной эндотелиальной дисфункции и инициируется при истощении гуморальных систем, которые являются ключевым фактором поддержания физиологической системной эндотоксинемии, а также при депрессии эндотоксиннейтрализующих систем-РЭС организма и эндотоксинвыделительных систем организма [4].

Реакция слизистых оболочек при остром и хроническом воспалении различна. При прекращении патогенстимуляции в первом случае гиперпродукция и гиперсекреция слизистого эпителия заканчивается возвращением к физиологическим параметрам, в отличие от хронического, когда формируется необратимое ремоделирование слизистого эпителия с нарушением физиологии мукоцилиарного транспорта, атрофией эпителия и снижением синтеза муцина [5]. Воспаление органов слизистых оболочек сопровождается связанными, но самостоятельными основными типовыми биологическими процессами: лимфангиогенезом и ангионеогенезом и обратными процессами антиремоделирования, которые зависят от уровня эндотоксина, и реализуются сбалансированными продуцентами премированных В-лимфоцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Эти сложные единые, динамические, контекстные биологические реакции изменяют естественный ход воспалительной реакции и/или восстанавливают поражённые ткани. «Сохраняющаяся» лимфатическая эндотелиальная дисфункция – это уже готовое условие к возможному новому эпизоду воспалительной реакции даже без видимого бактериального стимула. Этот механизм важен при формировании хронического воспаления [6].

Лимфатический коллектор является основным маршрутом липополисахарида грамотрицательных микроор-

ганизм от места инфицирования в системный кровоток и важнейшим стратегическим барьером для инфекции в виде иммунокомпетентного ответа. Повышенная концентрация эндотоксина вызывает депрессию макрофагов лимфатического узла и РЭС организма и становится системным триггером генерализованной воспалительной реакции и системной дисфункции сосудистого эндотелия, которая развивается вторично [7, 8].

Предотвращение генерализации воспалительного процесса связано в большей степени с иммунным ответом организма, который в своём арсенале имеет много непересекающихся, последовательно включающихся механизмов контроля потенциальных вредных последствий иммунного ответа на инфекцию. К механизмам предотвращения избыточного иммунного ответа (иммунного молчания), прогрессирования воспаления относятся: «сброс» макрофагов со свободными и фагоцитированными бактериями в ЛУ; блокирование Toll-4 рецепторов органа антагонистическими изоформами эндотоксина комменсальной флоры (Bacteroidaceae – доминирующие грам-отрицательные комменсалы) [9]; архивирование антигена в ЛУ и ограничение воспаления в перинодулярной ткани [10], система Fas-FasL паракортикальных венул с метаболически – активным эндотелием ЛУ, вызывающая апоптоз премированных Т-лимфоцитов, что предотвращает попадание этих «перенасыщенных» иммунных клеток в паренхиму ЛУ и в системную циркуляцию организма [11].

Одним из перспективных направлений современной медицинской науки является изучение механизмов обеспечения микробиомом (МБ) гомеостаза и поддержания здоровья, а также его участия в системном воспалении и обусловленных им дисметаболических заболеваниях [12,13], которые характеризуются воспалением «низкой степени злокачественности» или хроническим воспалением [14]. Микробиоценозы ротоглотки и кишечника, обладающие наибольшим видовым и численным многообразием (ротоглотка содержит ~ 10<sup>10-12</sup>, кишечник ~10<sup>14-15</sup> КОЕ/мл [15]), оказывают существенное взаимовлияние и влияние на здоровье человека [16,17].

Микробиоценозы ротоглотки содержит 707 видов (28% из них некультивируемые) проکاریот и формируется в опосредованном адгезией взаимодействии между различными видами микроорганизмов и компонентами слюны в виде биоплёнки [18,19]. Тесная близость и возможность физического контакта между двумя нишами микробиома могут существенно изменять физиологию бактерий или резко менять их метаболизм [20]. Это обстоятельство является крайне важным в отношении микробиома полости рта, глотки и других регионарных экосистем организма [21]. Бактерии слюны представляют 99,9% всех бактерий биотопа, что является «отпечатком» биоплёнки орального микробиоценоза [22]. При исследовании микробиоценоза миндалин не выявлено каких-либо образцов микробиоты на уровне рода, характерных только для этого биотопа. Слюна, отражающая в своём составе планктонные формы биотопа, является интегративной структурой региона [23]. Микроорганизмы, претендующие на роль ведущего этиологического фактора ХТ, представлены большим списком возбудителей, большей частью некультивируемых [24,25], перечисление которых в настоящее время не вполне корректно.

Воспалительные заболевания слизистых оболочек

органов возникают в результате действия спектров полимикробных сообществ, функционирующих синергично для разрушения гомеостаза системы «микро – макроорганизм», а также гомеостаза самого биоценоза, изменяя при этом свою функциональную пластичность от состояния комменсализма до патогенности [26]. Классическое бактериологическое исследование в клинической практике до сих пор остается основным методом изучения состояния микробиоценоза ротоглотки, но позволяет определить не более 1% всех возможных микроорганизмов. Для системной оценки состояния микробиоценоза и микробиом ассоциированной метабономики используются газожидкостная хроматография и газожидкостная масс-спектрометрия.

**Целью нашего исследования** является расширение представлений о системных этиопатогенетических [27] механизмах развития ХТ, а также повышение достоверности критериев диагностики и эффективности профилактики и лечения ХТ определением критериев интегральной оценки микробиоценозов ротоглотки, кишечника и инициированного системного вялотекущего воспаления с помощью технологии микробиом-ассоциированной метабономики и метаэкспозиции [28,29,30,31].

**Материалы и методы.** Нами обследовано 60 пациентов с разными формами ХТ, обратившиеся в ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ. Все пациенты были разделены на три группы: простая форма ХТ (n=20); ХТ токсико-аллергическая форма (ТАФІ) (n=20); ХТ ТАФІІ (n=20). При обследовании пациентов помимо сбора анамнеза и осмотра ЛОР органов были

проведены следующие лабораторные исследования.

1. Биохимический анализ слюны и копрофильтрага на содержание и спектр летучих жирных кислот (ЛЖК) - бактериальных метаболитов методом газожидкостной хроматографии с программным обеспечением, предоставленным производителем хроматографа «Кристалл 5000.2» (выполнено в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского).

2. Определение состава компонентов клеточной стенке (плазмалогена и ЭТ) в слюне и в крови методом газожидкостной масс-спектрометрии. (выполнено в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского).

3. Определение хемилуминесцентным методом показателей системной воспалительной реакции интерлейкина-6 (ИЛ6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а).

4. Определение методом иммунотурбидиметрии уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Показатель СРБ используется в частности в практике кардиологов как подтвержденный системный чувствительный маркер вялотекущего воспаления, прогностическое значение которого доказано в большой, случайно выбранной когорте пациентов и оценивается по следующей шкале: менее 1,0 мг/л – низкий уровень, 1-3 мг/л – средний, более 3 мг/л – высокий уровень [32].

**Результаты и обсуждение.**

1. Для оценки функционального состояния МБЦ ротоглотки использовались суммарные концентрации ЛЖК, структурный индекс (СИ), с помощью которого оценивается вклад в метаболизм индигенной анаэробной микробиоты, а также индекс изокислот (ИИ) – для оценки протеолитически активных анаэробов, табл. 2.

Таблица 2

**Биохимические показатели метаболизма МБЦ ротоглотки при ХТ**

Формы ХТ	Ротоглотка			Кишечник		
	Суммарный уровень ЛЖК (N>7,8 ммоль/г)	СИ (N>0,44 ед)	ИИ (N<1,58 ед)	Суммарный уровень ЛЖК (N>59,74 ммоль/г)	СИ (N>0,5 ед)	ИИ (N<0,66 ед)
Простая	23,58±7,3	0,30±0,09	1,10±0,45	83,9±21,96	0,67±0,09	0,60±0,21
ТАФІ	22,43±5,95	0,29±0,11	0,95±0,14	84,17±13,95	0,75±0,17	0,71±0,18
ТАФІІ	21,2±5,44	0,24±0,05	0,90±0,19	73,94±10,98	0,64±0,07	0,75±0,11

В таблице 2 показано, что суммарный уровень ЛЖК в ротоглотке и кишечнике указывает на нормальную метаболическую активность микробиоценоза. Сниженный результат СИ микробиоценоза ротоглотки показывает недостаточную активность анаэробной микробиоты ротоглотки и смещение равновесия в сторону функциональной активности аэробной микробиоты. Для микробиоценоза кишечника СИ находится в рамках референсных

значений. Нормальное значение ИИ микробиоценоза ротоглотки указывает на отсутствие агрессивной, протеолитически активной микробиоты в этом биотопе. ИИ кишечной микробиоты превышает значения для групп ТАФІ и ТАФІІ, что указывает на появление протеолитически активных штаммов в микробиоценозе кишечника.

Построенная модель линейного дискриминантного анализа дифференцирующая группы простой, ТАФІ и

Таблица 3

**Построенная модель для дифференцировки всех форм ХТ по концентрациям ЛЖК в слюне.**

Группы	простая	ТАФІ	ТАФІІ
простая	0,00	0,11	0,98*
ТАФІ	0,11	0,00	0,44
ТАФІІ	0,98*	0,44	0,00

Примечание: \* - обозначены статистически значимые различия расстояния между группами по критерию Фишера (p<0,05)

Таблица 4

Построенная модель для определения статистически значимого критерия, отличающего формы ХТ друг от друга, по концентрациям ЛЖК в слюне.

Группы	Задано в исходной выборке	Количество результатов, классифицированных моделью			
		Корректность, %	простая	ТАФИ	ТАФИИ
простая	20	33,3	7	8	5
ТАФИ	20	17,6	9	4	7
ТАФИИ	20	42,9	0	11	9
Всего	60	30,4	16	23	21

ТАФИИ форм ХТ по концентрациям ЛЖК в слюне показала, что статистическую значимость имеет дискриминация групп простая форма и ТАФИИ ( $p=0,011$ ), табл.3. Корректно определены моделью для простой/ТАФИ/ТАФИИ форм ХТ 33%/18%/43% результатов соответственно, что составляет 30,4% прогностической точности, табл.4.

Определение статистически значимого метаболомного отпечатка, отличающего формы ХТ друг от друга на данной выборке, возможно только для дифференциации групп простой формы и ТАФИИ. Построенная модель на выборке из этих групп имеет статистическую значимость ( $p=0,0051$ ), прогностическую точность

79%, чувствительность 93% (по ТАФИИ) и специфичность 67% (по простой форме).

Итак, тенденции, отмеченные для перехода ХТ от простой формы к ТАФИ и ТАФИИ, характеризуются подавлением функциональной активности анаэробной части микробиоты ротоглотки и увеличению протеолитической активности микробиоты кишечника.

2. При определении состава компонентов клеточной стенки микроорганизмов в слюне и в крови методом газожидкостной масс-спектрометрии было получено во всех группах повышение концентрации эндотоксина и значение плазмалогена в пределах референсных значений, табл. 5.

Таблица 5

Содержание микробных метаболитов в слюне и в плазме крови пациентов ХТ

Формы ХТ	Слюна		Кровь	
	Эндотоксин (N<0,5 наномоль/мл)	Плазмалоген (N<50 наномоль/мл)	Эндотоксин (N<0,5 наномоль/мл)	Плазмалоген (N<50 наномоль/мл)
Простая	11,45±5,07	25,22±8,86	2,07±1,75	42,37 ±13,89
ТАФИ	8,37 ±4,25	34,39 ± 14,44	1,6±0,51	47,32±10,23
ТАФИИ	14,12±6,60	49,36 ± 22,85	3,59±3,1	49,36±22,85

Повышение уровня эндотоксина в слюне и крови свидетельствует об увеличении содержания метаболитов анаэробной грамотрицательной микробиоты в биотопе ротоглотки, что инициирует и поддерживает эндотоксиновую хроническую агрессию, хроническое системное воспаление.

Исследование экспосомных отпечатков в слюне характеризует изменения МБЦ ротоглотки, которое приводит к появлению компонентов клеточной стенки микроорганизмов в слюне. Экспосомные отпечатки в крови характеризуют состояние всего МБ человека с учетом факторов особенностей и интенсивности работы иммунной системы, наличия оксидативного стресса, проницаемости слизистых оболочек и других факторов влияния на концентрации компонентов клеточ-

ной стенки микроорганизмов в крови.

Анализ экспосомных отпечатков в слюне позволил разделить исследуемые группы кроме ТАФИ – ТАФИИ, различия между которыми не имели статистической значимости. Исследование экспосомных отпечатков проводилось с введением еще одной (контрольной) группы пациентов в систему для оценки степени уникальности соотношения компонентов клеточной стенки микроорганизмов, соответствующие формам ХТ. Результат этого сравнения показал, что ТАФИ и ТАФИИ имеют менее значительные изменения соотношений концентраций, чем простая форма ХТ. Точность определения модели для простой/ТАФИ/ТАФИИ форм тонзиллита показал 40%/35%/35% соответственно. Интегральная точность модели 82,6%, табл.6.

Таблица 6

Построенная модель по соотношению концентраций клеточной стенки микроорганизмов в слюне

Группы	Задано в исходной выборке	Количество результатов, классифицированных моделью				
		Корректность, %	простая	ТАФИ	ТАФИИ	Контроль
Простая	20	40,0	8	2	3	7
ТАФИ	20	35,29	3	7	4	6
ТАФИИ	20	35,71	3	3	7	7
Контроль	121	100,0	0	0	0	121
Всего	181	82,63	14	12	14	141

3. Показатели системного воспаления ИЛ6 и ФНО-а у пациентов всех 3-х групп находились в пределах референсных значений, табл.7.

Иммунологический метод исследования показателей ИЛ-6 и ФНО нельзя отнести к чувствительным методам диагностики системного вялотекущего воспаления вследствие возможной малой концентрации этих цитокинов. Полученные результаты исследований

цитокинов воспаления могут быть объяснены феноменом альтернативного сплайсинга РНК - альтернативного процесса сплайсинга во время экспрессии гена, позволяющего одному гену кодировать несколько белков, чем значительно расширяется регуляторный потенциал [33]. При этом идентификация всех альтернативных белков воспаления иммунологическими методами не всегда возможна.

Таблица 7

Показатели системного воспаления при ХТ

Формы ХТ	ИЛ-6 (N < 5,9 пг/мл)	ФНО (N < 6,0 пг/мл)	СРБ (N < 1 мг/л)
Простая	4,98±3,84	1,56±0,43	1,99±0,97
ТАФИ	2,67 ±0,59	1,43±0,44	2,09±0,86
ТАФИИ	4,35±1,55	1,3±0,34	3,41 ±1,6

4. Результаты показателей СРБ у пациентов с ХТ представлены в табл.3. У пациентов с простой формой ХТ уровень СРБ составил 1,99±0,97 мг/л; при ТАФИ величина СРБ равнялась 2,09±0,86 мг/л, что соответствует среднему уровню шкалы, у пациентов с ТАФИИ концентрация СРБ достигала 3,41 ±1,6мг/л, что демонстрирует высокий риск развития системного вялотекущего воспаления.

**Выводы.** На данном этапе исследования определено снижение функциональной активности анаэробного сегмента микробиоценоза ротоглотки при всех формах ХТ, со значимым различием функциональной активности анаэробов в исследуемых группах между простой формой и ТАФ II.

Установлено повышение уровня эндотоксина в слюне и в крови у всех пациентов исследуемых групп, что инициирует эндотоксинемию, эндотоксиновую хроническую агрессию и системную воспалительную реакцию.

Обнаружено у пациентов с простой формой ХТ и ХТ, ТАФИ повышение концентрации С-реактивного белка соответственно группам: 1,99±0,97 мг/л, и 2,09±0,86 мг/л, что свидетельствует о среднем риске развития хронического системного воспаления. У пациентов с ХТ, ТАФ II С-реактивный белок достиг уровня 3,41 ±1,6 мг/л, что демонстрирует высокий риск развития системного вялотекущего воспаления.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 5, 8-11, 14-23, 26, 32 см. REFERENCES)

30. Затевалов А.М. Интегральная оценка состояния микробиоценозов биотопов желудочно-кишечного тракта и методы коррекции их нарушений. Дисс. д-ра биол. наук. М.; 2016.  
 31. Гудова Н.В. Изучение микробиоценоза ротоглотки у детей методом микробиом-ассоциированной метаболомики. Дисс. канд. биол. наук. М.; 2023.  
 33. Силков А.Н. Экспрессия сплайс-вариантов мРНК генов ИЛ-4 и ИЛ-6 в эритроидных клетках человека. *Бюллетень СО РАМН*, 2007; 126(4):129-31.

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Chronic tonsillitis. Approved by the Ministry

of Health of the Russian Federation 28.09.2021. (in Russian)  
 2. Kryukov A.I., Petukhova N.A. Epithelial-endothelial distress syndrome - the evolution of Savelyev's LDS. Chapter 11. In: Savelyev's Lipid Distress Syndrome, Moscow: Borges; 2018. (in Russian)  
 3. Petukhova N.A. Epithelial-endothelial dysfunction and epithelial-endothelial distress syndrome: a general pathological theory of the etiopathogenesis of acute and chronic human diseases. The manuscript was deposited in RAO, certificate No. 23450 dated January 25, 2016. (in Russian)  
 4. Savelyev V.S., Petukhov V.A. Peritonitis and endotoxin aggression. Moscow: Borges, 2013. (in Russian)  
 5. Rose M.C., Voynov J.A. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol. Rev.* 2006 Jan; 86(1):245-78. DOI: 10.1152/physrev.00010.2005. PMID: 16371599.  
 6. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell.* 2010 Feb 19; 140(4):460-76. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.045. PMID: 20178740.  
 7. Mayansky D.N., Wisse E., Decker K. New frontiers of hepatology. Novosibirsk: Sibirskoye otdeleniye RAMN; 1992. (in Russian)  
 8. Mebius R.E., Bauer J., Twisk A.J. The functional activity of high endothelial venules: a role for the subcapsular sinus macrophages in the lymph node. *Immunobiology.* 1991 Jun; 182(3-4): 277-91.  
 9. Shinae Kang, Seung-Pyo Lee, Kyung Eun Kim, Hak-Zoo Kim, Sylvie Mémét, Gou Young Koh. Toll-like receptor 4 in lymphatic endothelial cells contributes to LPS-induced lymphangiogenesis by chemotactic recruitment of macrophages. *Blood.* 2009; 113(11):2605-13. DOI: 10.1182/blood-2008-07-166934.  
 10. Emma L. Kuan, Stoyan Ivanov, Eric A. Bridenbaugh, Gabriel Victora, Wei Wang, Ed W. Childs et al. Collecting lymphatic vessel permeability facilitates adipose tissue inflammation and distribution of antigen to lymph node-homing adipose tissue dendritic cells. *J. Immunol.* 2015; 194(11):5200-10. DOI: 10.4049/jimmunol.1500221.  
 11. Yamada A., Arakaki R., Saito M., Kudo Y., Ishimaru N. Dual role of Fas/FasL-mediated signal in peripheral immune tolerance. *Front. Immunol.* 2017; 8:403. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00403.  
 12. Petukhova N.A. Epithelial dysfunction associated with pyoinflammatory diseases of the ENT organs. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2017; 82(5):64-70. DOI: 10.17116/otorino201782564-70. (in Russian)  
 13. Yudin S.M., Egorova A.M., Makarov V.V. Analysis of human microbiota. Russian and foreign experience. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2018; 11(1): 175-80. (in Russian)  
 14. Burcelin R., Serino M., Chabo C. et al. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011; 48: 257. DOI: 10.1007/s00592-011-0333-6.  
 15. Proctor L.M. The National Institutes of Health Human Microbiome Project. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 21(6): 368-72. DOI: 10.1016/j.siny.2016.05.002. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27350143.  
 16. Tierney B.T., Jan Z., Lubert J.M. Landscape genetic content in the microbiome of the intestine and oral cavity of a person. *Host. Cell*

