© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Степанова М.М.[1], Товмасян А.С. [1], Петухова Н.А.[1] , Затевалов А.М. [2]

# ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛИТ И ЭПИТЕЛИАЛЬНО–ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

https://elibrary.ru/fovaxf

[1]ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, 117152, Москва, Россия;
[2] ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия

*Теория эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома («ЭЭДС-НИКИО») предложена в качестве системного решения актуального вопроса хронического тонзиллита в спектре патологии ЛОР-органов. Положения этой теории позволяют выделить важные этиопатогенетические механизмы развития хронического воспаления в небных миндалинах, а также системные воспалительные метаболические параллели с развитием эндотоксинемии и хронической эндотоксиновой агрессии. Последнее определяет системное хроническое воспаление, поддерживающее регионарное воспаление миндалин. Все эти процессы происходят в результате формирования несостоятельности первого рубежа защиты – слизистой оболочки с ассоциированной регионарной лимфоидной тканью. Существенным, если не определяющим, при этом является развитие несбалансированности микробиоценозов ротоглотки и кишечника. Исследование механизмов хронического воспаления в небных миндалинах, основанное на теории «ЭЭДС-НИКИО», демонстрирует, что развитие эпителиально-эндотелиальной дисфункции, как местной, так и системной, приводит по мере истощения защитных сил организма к прогрессированию в виде эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома. Данный подход является фундаментальной базой решения проблемы хронического тонзиллита, а также сопутствующих и сопряженных с ним заболеваний.*

***Ключевые слова:*** *хронический тонзиллит; эпителиально-эндотелиальный дистресс-синдром; микробиоценоз; эндотоксин; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*

**Для цитирования.** Степанова М.М., Товмасян А.С., Петухова Н.А., Затевалов А.М. Хронический тонзиллит и эпителиально–эндотелиальный дистресс-синдром: клинические и этиопатогенетические параллели. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 2: 107 – 114.

DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-2-107-114
EDN: FOVAXF

**Для корреспонденции.** *Затевалов Александр Михайлович*, вед. науч. сотр. лаб. системной биологии старения и геропротекторных технологий, e-mail: a_zatevalov@oparina4.ru

**Финансирование.** *Работа выполнена в рамках диссертационной работы Степановой М.М.*

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

Поступила 11.02.2025
Принята к печати 18.05.2025

*Petukhova N.A.[1], Tovmasyan A.S.[1], Stepanova M.M.[1], Zatevalov A.M.[2]*

# CHRONIC TONSILLITIS AND EPITHELIAL-ENDOTHELIAL DISTRESS SYNDROME: CLINICAL AND ETIOPATHOGENETIC PARALLELS

[1] Sverzhevky Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology, 117152, Moscow, Russia;

[2] Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N.Gabrichevsky, Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia

*The definition of epithelial-endothelial distress syndrome (EEDS-NIKIO) is proposed as a systemic solution to the urgent issue of chronic tonsillitis in the spectrum of ENT pathology. The provisions of this theory allow us to identify important etiopathogenetic mechanisms for the development of chronic inflammation in the palatine tonsils, as well as systemic inflammatory metabolic parallels with the development of endotoxinemia and chronic endotoxin aggression. The latter determines systemic chronic inflammation that supports regional inflammation of the tonsils. All these processes occur as a result of the failure of the first line of defense - the mucous membrane with associated regional lymphoid tissue. Significant, if not decisive, is the establishment of an imbalance in the microbiocenoses of the oropharynx and intestines. Thus, the study and investigation of the mechanisms of formation of chronic inflammation in the palatine tonsils in the logic of the theory "EEDS-NIKIO" with the development of epithelial-endothelial dysfunction, both regional and systemic, which, as the body's protective forces are exhausted, progresses in the form of epithelial-endothelial distress syndrome. This approach is the fundamental basis for solving the problem of chronic tonsillitis, as well as concomitant and associated diseases.*

***Key words:*** *chronic tonsillitis; epithelial-endothelial distress syndrome; microbiocenosis; endotoxin; gastroesophageal reflux disease*

**For citation:** Petukhova N.A., Tovmasyan A.S., Stepanova M.M., Zatevalov A.M. Chronic Tonsillitis and Epithelial-Endothelial Distress Syndrome: Clinical and Etiopathogenetic Parallels. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases).* 2025; 30; 2: 107–114.
DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-2-107-114
EDN: FOVAXF

**For correspondence.** *Aleksandr M. Zatevalov*, Leading Researcher, Laboratory of Systemic Biology of Aging and Geroprotective Technologies, e-mail: a_zatevalov@oparina4.ru

**Funding.** *The work was carried out as part of the dissertation research of Stepanova M.M.*
**Conflict of interest.** *The authors declare the absence of conflict of interest.*
**Information about authors:**
Tovmasyan A.S., https://orcid.org/0000-0002-1214-4939;
Zatevalov A.M. https://orcid.org/0000-0002-1460-4361.
Received 11.02.2025
Accepted 18.05.2025

Хронический тонзиллит (ХТ) остается одним из основных заболеваний в области ЛОР-патологии, составляя 22–40 % среди всех хронических болезней данной области, с распространенностью от 6 % до 37 % среди взрослого населения [1, 2, 3]. Несмотря на достижения фармакологии, заболеваемость ХТ значительно возросла по сравнению с началом XX века, когда она составляла 4–10 %, а также отмечается тенденция увеличения частоты тонзиллогенных осложнений. [4, 5, 6]. Внимание к данной патологии обусловлено не только большой его распространенностью среди пациентов трудоспособного возраста, но и многочисленными сопряженными с ним заболеваниями [7].

Хроническое воспаление небных миндалин (НМ) рассматривается как полиэтиологическое заболевание, в развитии которого участвуют стрептококки, стафилококки, неферментирующие бактерии, грибы рода *Candida,* лимфотропные вирусы, анаэробы и др. [3, 8].

Особое внимание уделяется β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА), выявляемому у 10–28,3 % взрослых пациентов [3, 9, 10]. Этот факультативно-анаэробный грамположительный кокк обладает множеством факторов патогенности [11, 12], среди которых одним из наиболее исследованных является антигенный М-белок [13]. Данный микроорганизм вырабатывает многие различные, обеспечивающие его жизнедеятельность, биологические активные вещества, показатели которых пытаются использовать в качестве диагностики ХТ [14, 15, 16].

Диагностика и лечение пациентов с ХТ традиционно основывается на анамнестических и клинических данных, большая часть которых не обладает достаточно объективной и патогномоничной характеристикой [17]. Одной из главных причин неудовлетворительных результатов лечения ХТ, несмотря на множество предложенных способов профилактики и лечения, как консервативных, так и хирургических, является отсутствие интегрального подхода к данной проблеме с позиции всего организма.

Основой для системного научно-обоснованного подхода к возможному решению проблемы ХТ служит вышедшая в свет в 2016 году из стен НИКИО им. Л.И. Свержевского унитарная теория эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома «ЭЭДС-НИКИО» – результат более чем 30-ти летнего периода поиска и активных исследований [18].

***Эпителиально-эндотелиальный дистресс-синдром (ЭЭДС) – это 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***.

Согласно этой теории, выделяют патофизиологические механизмы, точками приложения которых являются эпителий и эндотелий. Модели здоровья и болезни человека рассматриваются как результат сложных, нелинейных, многофакторных взаимоотношений между двумя экосистемами микро- и макрооорганизма. Результатом этих связей может быть как поддержание гомеостаза организма, так и возникновение инфекционного воспалительного процесса.

Теория «ЭЭДС-НИКИО» обосновывает патогенез воспалительных заболеваний ЛОР-органов развитием эпителиально-эндотелиальной дисфункции, подчеркивая при этом роль регионарных механизмов с адаптивным ремоделированием лимфатической системы и микроциркуляторной. А также рассматривает механизмы формирования и прогрессирования хронического системного воспаления [18].

Эпителиально-эндотелиальный дистресс-синдром имеет четыре стадии, каждая из которых определяет соответствующий оборонительный рубеж – от органа до организма в целом (табл. 1). Первые три стадии можно

Таблица 1

**Стадии эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома**

| Стадия ЭЭДС-НИКИО | 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 |
| **IY** | **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 венулы; ЛУ – лимфатический узел; АГ – антиген; РЭС – ретикуло-эндотелиальная система; СВР– системная воспалительная реакция.

определить эпителиально-эндотелиальной дисфункцией (ЭЭД) и лишь четвертая, при которой вовлечен весь организм, характеризует формирование эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома. Триггером развития этих процессов является несбалансированность микробима организма [18].

Развитие хронического воспаления НМ связано с нарушением морфо-функциональной состоятельности слизистой оболочки, регионарной лимфоидной ткани, ремоделированием микроциркуляторного русла и регионарным лимфангиогенезом. НМ относятся к носоглоточно-ассоциированной лимфоретикулярной ткани – *nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissues* (NALT), которая входит в состав мукозальной иммунной системы – *mucosaassociated lymphoid tissue* (MALT). Данная автономная подсистема иммунитета распространяется на все эпителиальные барьерные ткани организма. НМ относятся к вторичным субэпителиальным лимфоидным фолликулярным органам с множеством крипт, окруженных лимфофолликулярными зонами (В-области), и с диффузной лимфоидной тканью (Т-области). В отличие от других вторичных лимфоидных органов, НМ имеют несколько уникальных характеристик: они не герметичны, не обладают афферентными лимфатическими сосудами, являются лимфоэпителиальным органом (имеют свойства слизистой оболочки и лимфоидной ткани) и играют существенную роль в механизмах гуморального и местного иммунитета [19].

Эпителий не только защищает миндалины, но и проникает в крипты, образуя в них многочисленные эпителиальные складки, широко анастомозирующие между собой. Такая особенность является важной морфологической особенностью органа со своей собственной экосистемой [20]. В результате увеличивается площадь соприкосновения слизистой оболочки (СО) с микроорганизмами, что является важнейшим аспектом формирования иммунитета [21]. -

Эпителий крипт отличается от эпителия свободной поверхности НМ следующими особенностями: значительно большим количеством М-клеток, располагающихся в местах «разрывов» СО, многочисленными капиллярами в этих локусах и нарушением целостности базальной мембраны. Эта конструкция продиктована функциональными задачами: для обеспечения тесного контакта между эффекторными клетками для иммунных реакций с прямым транспортом антигенов и для непрерывного синтеза секреторного компонента и иммуноглобулинов [22, 23, 24].

При хроническом воспалении эпителий крипт НМ претерпевает структурные изменения в виде истончения, атрофии и изъязвления, что приводит к нарушению их архитектоники. Формирование кистозо-подобных, рубцовых крипт является существенным препятствием оттоку содержимого лакун, а также увеличивает время контакта микроорганизмов с иммунными клетками [25]. Длительное воздействие токсинов микроорганизмов приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта вследствие снижения синтеза муцина [26].

Ремоделирование паренхиматозной ткани миндалин при ХТ выражается нарушением структуры герминативных центров и межфолликулярных зон. Этот процесс происходит в результате склерозирования стромы вследствие апоптоза и аноикоза лимфоэпителия [18, 27].

Микроциркуляционная система НМ представлена не только сложной и лабильной ангиоархитектоникой кровеносного и лимфатического русла, но и включает функционально активный эндотелий высоких посткапиллярных венул. Посредством этого эндотелия в миндалину мигрирует 90 % В-лимфоцитов, являющихся по функциональной активности клетками памяти с повышенной антигенпрезентирующей способностью [19], а также поступает до 82 % иммуноцитов, способствующих повышенному синтезу иммуноглобулинов: 55 % – IgM, 36 % – IgG и 29 % – IgA [28].

Транспорт антигенов к лимфоцитам в НМ осуществляется прямой доставкой через стенку капилляров, через высокие посткапиллярные венулы и через поврежденную базальную мембрану [19, 24].

Кроме того, через высокие венулы в зону крипты поставляется значительное количество макрофагов. Таким образом, миндалины лимфоглоточного кольца Пирогова-Вальдейера являются своеобразными функционально-важными регионарными представителями единой ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) организма, т. к. высокий эндотелий посткапиллярных венул с первых мгновений антигенной атаки участвует в иммунном ответе.

При воспалении СО наблюдаются два основных биологических процесса – лимфангиогенез и ремоделирование лимфатических сосудов, которые составляют единую биологическую реакцию. Это осуществляется с помощью сосудистой перестройки, реакции лейкоцитов и лимфоцитов [29, 30, 31].

В этой связи лимфангиогенез надо рассматривать как динамическую, контекстно-зависимую реакцию, изменяющую естественный ход воспалительной реакции и/или восстанавливающую пораженные ткани [32, 33]. Сложные механизмы равновесия пролимфангиогенеза и антилимфангиогенеза определяются продуцентами внеузелковых В-лимфоцитов [34] и Т-лимфоцитов, которые тонко реагируют на изменение концентрации липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий [35].

Хроническое воспаление СО любого органа и регионарная адаптивная перестройка артериальных и лимфатических капилляров, помимо нарушения транспорта лимфы, характеризуются нарушением артериального кровоснабжения, связанного с шунтированием артериальной крови и ишемическим потенцированием повреждения [36].

Патофизиологический фенотип сосудистых и лимфатических капилляров при эндотелиальной дисфункции можно охарактеризовать как нарушение проницаемости эндотелия, активизацию хемокинов, цитокинокинез и воспалительный неоангиогенез [37].

К настоящему времени фундаментальная биология располагает обширной информационной доказательной базой о механизмах обеспечения гомеостаза и поддержания здоровья микробиомом (МБ), а также его активного участия в воспалении и обусловленных им заболеваниях [38].

Микробиоценоз является весьма чувствительным индикатором, реагирующим количественными и качественными изменениями на многие сдвиги внешней и внутренней среды [39]. Спектры метаболитов микро-

биоценоза являются отражением его метаболомного профиля и зависят от сбалансированности биотопа [40].

Для системной оценки состояния микробиоценоза и микробиом-ассоциированной метаболомики в настоящее время используются газожидкостная хроматография и газожидкостная масс-спектрометрия с применением методов математического моделирования [41, 42, 43].

Гетеротипические сдвиги могут потенциально способствовать росту патогенов и нарушать симбиотическую микробиоту, приводя в итоге к локальному или распространенному дисбиозу, что выражается в снижении плотности и видового разнообразия биотопа, а также к воспалению. Таким образом, расширение патобионтов представляет собой потенциальную точку перелома в развитии нозосимбиозности (греч. *νόσος* – «болезнь»; *συμ-βίωσις* – «совместная жизнь»), в том числе в НМ [44, 45].

Нарушение естественного микробиоценоза ротоглотки с образованием биопленок (БП) является важным фактором патогенеза ХТ [46].

По данным современных исследований трудно переоценить роль феномена образования БП в патогенезе ХТ. Представленные сообщества микроорганизмов не конкурируют в самоорганизации, а сотрудничают, используя механизм «чувство кворума» (*quorum sensing, QS*) и сохраняя при этом способность активно продуцировать токсины и вырабатывать устойчивость к антибиотикам. Особым свойством БП является возможность этого сообщества при ухудшающихся условиях жизнедеятельности мигрировать в состав планктонных микроорганизмов. На это в значительной степени влияет использование субингибирующих концентраций антибиотиков, к которым появляется особая устойчивость у клеток – персистентов внутри зрелых БП [47, 48].

Так бактериологические исследования НМ установили в них зрелые биопленки с большим разнообразием видов со значительной долей анаэробной бактериальной флоры. А также показали отсутствие существенных изменений в оральном МБ после операции тонзиллэктомии, выполненной по поводу ХТ [49].

Микробиоценозы (МБЦ) ротоглотки и кишечника, являясь одними из самых разнообразных по видовому и количественному составу биотопов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), оказывают наибольшее взаимовлияние и влияние на состояние здоровья человека. Ротоглотка содержит около $10^{10–12}$, а кишечник ~ $10^{14–15}$ КОЕ/мл [50].

В современных многочисленных работах подробно рассматривается участие МБЦ полости рта в этиопатогенезе системных заболеваний: сердечно-сосудистых [51], ревматоидного артрита [52], нефропатии IgA [53] и многих других. Исследования сложных динамичных взаимоотношений в микробиоме человека позволили выявить взаимозависимость микробиоценоза ротоглотки с другими биотопами и метаболическим состоянием практически всех органов и систем организма [54].

Порядка $8 \times 10^{11}$ микроорганизмов в сутки поступает изо рта в пищеварительный тракт. Установлены факты ассоциации микробов [54] и возможность взаимной транслокации микроорганизмов этих биотопов, участвующих в передаче генов антибиотикорезистентности и генов ответственных за антилизоцимную, антиинтерфероновую и антицитокиновую активность [55]. Тесная анатомическая близость и возможность физического контакта между нишами МБ могут резко трансформировать метаболизм и физиологию бактерий, например, придать анаэробу способность выживать в аэробной среде и наоборот [56].

Анализом многочисленных полных последовательностей бактериального генома в настоящее время было продемонстрировано, что основным механизмом эволюции и адаптации микроорганизмов является феномен горизонтального переноса генов (ГПГ). [57, 58, 59]. Также верифицирован и изучен уникальный протективный для всех биотопов организма механизм МБЦ кишечника MATE (*microbial adhesion – triggered endocytosis*), обусловленный адгезией комменсальных бактерий к энтероциту, с везикуляцией секретируемого белка P3340, стимулирующего дифференцировку Т-хелперов (Th17) всех биотопов [60].

Таким образом, биотопы ЖКТ, включая орофарингельный геомикробиом, состав которых может широко варьировать по непрерывному градиенту с тесным нелинейным взаимодействием, имеют анатомо-функциональные связи и активный генный обмен. Особенным агрессивным механизмом проникновения и сохранения в ткани НМ обладают грамотрицательные бактерии пародонта, избегающие иммунного надзора, индуцирующие локальное воспаление и системные цитокиновые эффекты. В результате этого в биотопе повышается уровень эндотоксина (ЭТ), или липополисахарида (ЛПС), способствующего развитию хронического воспаления в НМ и проявляющего мощную ЛПС-индукцию ЭЭД и ЭЭДС [61, 62, 18].

У пациентов с ХТ нередко диагностируют сопутствующую патологию ЖКТ – гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), которая среди взрослого населения составляет 8,8–33,1 % с выраженной тенденцией увеличения распространенности во всем мире. В основе патогенеза ГЭРБ с клиническими пищеводными и внепищеводными проявлениями лежит патологический заброс содержимого желудка в пищевод вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера. Согласно Монреальской классификации ГЭРБ, среди экстрапищеводных симптомов выделяют стоматологические, респираторные, абдоминальные, псевдокардиальные, а также оториноларингологические проявления, доля последних составляет 25 % [63, 64]. Эффекты рефлюкса связаны не только с прямым травмирующим воздействием, но и с цитокин-опосредованным воспалением слизистой оболочки органов [65].

По данным исследований, у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом в ротоглотке обнаружены представители кишечной микробиоты преимущественно за счет грамотрицательных микроорганизмов [66].

Результаты исследований популяции пищеводных бактерий установили сдвиг микробиоты в сторону увеличения грамотрицательных микроорганизмов по мере прогрессирования ГЭРБ. Это позволяет предполагать иммуно-опосредованное воспаление СО пищевода, обусловленное дисбиозом с повышением концентрации ЛПС [67].

ЛПС, или эндотоксин, представляет собой основной структурный компонент внешней стенки грамотрицательных бактерий, который является наиболее часто применяемым триггером воспаления в эксперимен-

тальных работах. Состоит ЛПС из ядра, полисахаридной боковой цепи О и липида А, который относится к самой консервативной структуре ЭТ. Способность ЛПС вызывать дозозависимый сигнальный цитокинокенез макрофагов (в том числе клеток Купфера в печени) зависит от типа липида А [68]. Грамотрицательная инфекция является наиболее неблагополучным фоном для развития любой патологии. В организме человека функционирует множество регионарных и системных механизмов гомеостаза эндотоксинемии для предотвращения развития хронической эндотоксиновой агрессии (ХЭА) и неуправляемой системной воспалительной реакции [69;70].

Главный принцип «взаимоотношений» организма человека с ЭТ состоит в следующем: реакция на ЭТ должна быть очень чувствительной, но дозированной [71, 72]. Управление и контроль грамотрицательной инфекцией должны быть особой, специальной частью стандартного лечения пациентов с хроническими очагами воспаления [73, 74]. Любой стимул, поступающий от бактериального агента в клетки СО, воспринимается особой структурой – мультипротеиновым комплексом (инфламмасомой). Вследствие этого активируются цистеиновые протеазы семейства каспаз, непосредственно разворачивающие последующий цитокиновый каскад вплоть до апоптоза [75].

От сбалансированности и активности Толл-подобных рецепторов (TLR) и концентрации ЛПС зависит исход инфекции – выздоровление или осложнение. Повышенный эндотоксиновый фон «блокирует» свободные рецепторы и нарушает адекватную реакцию СО на инфекцию, изменяя баланс TLR-регуляторных белков и формируя реакцию гиперчувствительности [76].

Эндотоксинемия является основной причиной дозозависимой инициации эпителиально-эндотелиальной дисфункции и эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома и может вызвать в зависимости от уровня концентрации эндотоксина: а) «низкий коэффициент усиления» (цитопротективный ответ), б) «средний коэффициент усиления» (воспалительная реакция) и в) «высокий коэффициент усиления» цитокинокинеза (апоптоз) [77].

Гетеротипический микробиом и длительно сохраняющееся повышение концентрации системного эндотоксина (в 2–3 раза), что определяется как ХЭА, являются основой дисметаболических заболеваний и характеризуются хроническим системным воспалением [78]. Так экспериментальный грамотрицательный дисбиоз *P. gingivalis* кишечника вызвал снижение экспрессии генов белков плотных контактов кишечника, провоспалительный цитокинокинез, а также повышение уровня системного ЭТ с потенциальными предиктивными маркерами развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [79].

Сценарий хронического регионарного воспалительного цикла, в том числе в тонзиллофарингеальном локусе, в значительной степени зависит от продолжающейся циркуляции и уровня концентрации системных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП). Наиболее изученным из них является ЭТ [80], повышенная концентрация которого, то есть состояние ХЭА, запускает каскад провоспалительного цитокинокинеза и поддерживает как системную воспалительную реакцию, так и регионарное воспаление любой локализации [81]. В этой модели патологический цикл существенно поддерживается продолжающимся воздействием системных ПАМП, а не присущим воспалительным потенциалом ПАМП или аларминов региона [80, 81].

Основным источником и одновременно одним из главных органов-мишеней ХЭА является СО. Молекулярные механизмы воспаления СО любого региона подробно изложены в теории «ЭЭДС-НИКИО», рассматривающей микробиом, гликокаликс, слизистую оболочку с ассоциированной лимфоидной тканью, эндотелий артериальных, лимфатических капилляров и венул, а также эндотелий общей циркуляционной системы организма с его протективными органами и структурами в виде ***единого морфо-функционального модуля*** [18]. Такая концептуальная модель имеет большое значение и позволяет системно изучить этиопатогенетические механизмы ХТ и ХТ в ассоциации с ГЭРБ. А также обуславливает целесообразность углубленного исследования этой клинической темы с перспективным подходом для разработки инновационных предиктивных терапевтических стратегий хронического тонзиллярного воспаления с привлечением современных технологий различных биологических и медицинских научных направлений, в том числе фундаментальной микробиологии.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 12-16, 19-20, 22-24, 26, 28-37, 44-62, 66-81 см. REFERENCES)

1. Борисова О.Ю., Алешкин В.А., Пименова А.С., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В. и др. Микробный состав микрофлоры ротоглотки у больных с тонзиллярной патологией. *Инфекция и иммунитет.* 2015; 5(3): 225–232. DOI:10.15789/2220-7619-2015-3-225-232.
2. Цыркунов В.М., Рыбак Н.А., Васильев А.В., Рыбак Р.Ф. Микробиологические и морфологические аспекты хронического тонзиллита. *Ифекционные болезни*. 2016; 14(1): 42–47. DOI:10.20953/1729-9225-2016-1-42-47.
3. Хронический тонзиллит Клинические рекомендации. М: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021.
4. Давыдовский А.Г., Песоцкая М.В. Гипотеза функциональной системы хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии. *Мед. Журн*. 2011; 2: 138-141.
5. Каспранская Г.Р., Лопатин А.С. Хронический тонзиллит: разные взгляды на старую проблему. *Медицинский Совет*. 2013; (5-6): 69-71. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-5-6-69-71.
6. Бабияк В.И., Накатис Я.А. Клиническая оториноларингология: руководство для врачей. СПб.: Гиппократ, 2005.
7. Шостак Н.А., Клименко А.А., Новиков И.В., Андрияшкина Д.Ю., Чурилова М.С. Ревматическая лихорадка неисчезающее заболевание: состояние вопроса, клинические наблюдения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6(3): 349-358.
8. Дюков Л.А., Шульга И.А., Скачков М.В. Оценка состояния микробиоценоза кишечника как способ диагностики хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2009; 6: 40-45.
9. Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
10. Крюков А.И., Аксенова А.В., Захарова А.Ф. Особенности эпидемиологии хронического тонзиллита в современных условиях оказания специализированной ЛОР-помощи. *Вестник оториноларингологии.* 2013; 3: 4-7.
11. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции Клинические рекомендации. – М: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013.
17. Косяков С.Я., Анготоева И.Б., Поляков Д.П., Мулдашева А.А. Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзиллита. *Consilium Medicum*. 2016;18 (12), 92-95.

18. Крюков А.И., Петухова Н.А. Эпителиально-эндотелиальный дистресс-синдром – эволюция ЛДС Савельева. Глава 11 в монографии «Липидный дистресс-синдром Савельева». Москва: Боргес, 2018.
21. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Гусева О.А. Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии. Вестник оториноларингологии. 2018; 83(2): 30-33. DOI:10.17116/otorino201883230-33.
25. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г. Небные миндалины: физиология и патология. *Вестник оториноларингологии*. 2019; 84(6): 11-16. DOI:10.17116/otorino20198406111.
27. Рыбак Н.А., Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Зубрицкий М.Г., Рыбак Р.Ф. Морфологические критерии активности и стадии хронического тонзиллита . *Здравоохранение (Минск)*. 2015; 11: 36–42.
38. Петухова Н.А. Эпителиальная дисфункция при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5):64-70.
39. Грачев С.В., Несвижский Ю.В., В.А. и др. Способ прогнозирования дестабилизации микробиоценоза организма млекопитающего. Пат. №2377311 РФ. Зарегистрирован 27.12.2009.
40. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологиию*. 2014;2:85-91.
41. Затевалов А. М. Интегральная оценка состояния микробиоценозов биотопов желудочно-кишечного тракта и методы коррекции их нарушений: специальность 03.02.03 "Микробиология": автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук /Затевалов Александр Михайлович. Москва, 2016. EDN ZQCGHN.
42. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023663960 Российская Федерация. Скрининг респираторных инфекций : № 2023662554 : заявл. 15.06.2023 : опубл. 28.06.2023 / Е. Б. Мануйлова, А. М. Затевалов, М. В. Самойлова [и др.] ; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. EDN YXWHCM.
43. Гудова Н.В. Изучение микробиоценоза ротоглотки у детей методом микробиом-ассоциированной метаболомики : специальность 03.02.03 "Микробиология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Гудова Наталия Владимировна. Москва, 2023.
63. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(4): 70-97. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
64. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л., Ханакаева З.К. Клинико-патологические варианты поражения верхнего отдела респираторного тракта при ГЭРБ. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2006; 24: 43-44.
65. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Филиппова В.Н. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и патология билиарного тракта. *Фарматека*. 2021; 28(2): 54-59. DOI 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59.

## REFERENCES

1. Borisova O.Yu., Aleshkin V.A., Pimenova A.S., Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Shadrin G.B., Tovmasyan A.S., Efimov B.A., Kafarskaya L.I. Microbial composition of the oropharyngeal microflora in patients with tonsillar pathology. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5(3): 225–232. DOI:10.15789/2220-7619-2015-3-225-232 (in Russian)
2. Tsyrkunov V.M., Rybak N.A., Vasiliev A.V., Rybak R.F. Microbiological and morphological aspects of chronic tonsillitis. *Ifektsionnye bolezni*. 2016; 14(1): 42–47. DOI:10.20953/1729-9225-2016-1-42-47 (in Russian)
3. Chronic Tonsillitis Clinical Guidelines. – M: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (in Russian)
4. Davydovsky A.G., Pesotskaya M.V. Hypothesis of the functional system of chronic tonsillar and metatonsillar pathology. *Med. Zhurn*. 2011; 2: 138-141 (in Russian)
5. Kasprianskaya G.R., Lopatin A.S. Chronic tonsillitis: different perspectives on an old problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(5-6):69-71. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-5-6-69-71 (in Russian)
6. Babiyak V.I., Nakatis Ya.A. Clinical Otorhinolaryngology: a guide for doctors. SPb.: Gippokrat, 2005. (in Russian)
7. Shostak N.A., Klimenko A.A., Novikov I.V., Andriyashkina D.Yu., Churilova M.S. Rheumatic fever: a persistent disease – state of the issue, clinical observations. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2010; 6(3): 349-358 (in Russian)
8. Dyukov L.A., Shulga I.A., Skachkov M.V. Assessment of the intestinal microbiocenosis as a method for diagnosing chronic tonsillitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* 2009; 6: 40-45 (in Russian)
9. Palchun V.T. Otorhinolaryngology: national guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian)
10. Kryukov A.I., Aksenova A.V., Zakharova A.F. Features of the epidemiology of chronic tonsillitis under modern conditions of specialized ENT care. *Vestnik otorinolaringologii.* 2013;3:4-7 (in Russian)
11. Prevention of streptococcal (group A) infection Clinical Guidelines. – M: Ministry of Health of the Russian Federation, 2013. (in Russian)
12. Park H.S., Francis K.P., Yu J., Cleary P.P. Membranous cells in nasal-associated lymphoid tissue: A portal of entry for the respiratory mucosal pathogen group A streptococcus. *Journal of Immunology*. 2003; 171(5): 2532-2537. DOI:10.4049/jimmunol.171.5.2532.
13. Friães A., Melo-Cristino J., Ramirez M. Changes in emm types and superantigen gene content of Streptococcus pyogenes causing invasive infections in Portugal. *Scientific Reports.* 2019; 9(1): 18051. DOI:10.1038/s41598-019-54409-2.
14. Karmarkar M.G., Venugopal V., Joshi L., Kamboj R. Evaluation & revaluation of upper limits of normal values of anti-streptolysin O & anti-deoxyribonuclease B in Mumbai. *Indian J Med Res*. 2004; 119: 26-28.
15. Hembrom R., Roychaudhuri B.K., Saha A.K., Roychowdhury A., Ghosh S., Gon S., Mandal K. Evaluation of the Validity of High Serum Antistreptolysin O Titre Only, as an Indication for Tonsillectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 66(3): 232- 236. DOI:10.1007/s12070-012-0579-5.
16. Pribuišienė R, Kuzminienė A, Sarauskas V, Saferis V, Pribuišis K, Rastenienė I. The most important throat-related symptoms suggestive of chronic tonsillitis as the main indication for adult tonsillectomy. *Medicina (Kaunas)*. 2013; 49(5): 219-222.
17. Kosyakov S.Ya., Angotoeva I.B., Polyakov D.P., Muldasheva A.A. Contradictory aspects of modern concepts about the problem of chronic tonsillitis. *Consilium Medicum*. 2016;18 (12), 92-95. (in Russian)
18. Kryukov A.I., Petukhova N.A. Epithelial-endothelial distress syndrome - evolution of Saveliev's LDS. Chapter 11 in the monograph "Savel'ev's lipid distress syndrome". Moscow: Borges, 2018. (in Russian)
19. Perry M.E., Whyte A. Immunology of the tonsils. I*mmunol. Today*. 1998; 19(9): 414–421.
20. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 7(3): 155-160. DOI:10.1016/j.wjorl.2021.04.003.
21. Palchun V.T., Gurov A.V., Guseva O.A. Pathogenetic features of the formation of chronic tonsillar pathology. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018; 83 (2): 30-33. DOI:10.17116/otorino201883230-33. (in Russian)
22. Gebert A. Identification of M-cells in the rabbit tonsil by vimentin immunohistochemistry and in vivo protein transport. *Histochem. Cell. Biol.* 1995; 104: 211–220.
23. Gebert A. M-cells in the rabbit tonsil exhibit distinctive glycoconjugates in their apical membranes. *J. Histochem. Cytochem*. 1996; 44: 1033–1042.
24. Perry M.E. The specialised structure of crypt epithelium in the human palatine tonsil and its functional significance. *J. Anat.* 1994; 185: 111–127.
25. Palchun V.T., Kryukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G. Palatine tonsils: physiology and pathology. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019; 84(6): 11-16. DOI:10.17116/otorino20198406111. (in Russian)
26. Evans CM, Williams OW, Tuvim MJ, Nigam R, Mixides GP, Blackburn MR, et al. Mucin is produced by clara cells in the proximal airways of antigen-challenged mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 31(4): 382-394. DOI:10.1165/rcmb.2004-0060OC.
27. Rybak N.A., Tsyrkunov V.M., Prokopchik N.I., Zubritsky M.G., Rybak R.F. Morphological criteria for the activity and stage of chronic tonsillitis. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2015; 11: 36–42. (in Russian)
28. Heike N., Andreas G., Reinhard P. Morphology and immunology of the

human palatine tonsil. *Anat. Embryol*. 2001; 204: 367–373.
29. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat. Med*. 2011; 17(11): 1371–1380.
30. Kim H., Kataru R.P., Koh G.Y. Regulation and implications of inflammatory lymphangiogenesis. *Trends Immunol*. 2012; 33(7): 350–356.
31. Tammela T., Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010; 140(4): 460–476.
32. Avraham T., Clavin N.W., Daluvoy S.V., Fernandez J., Soares M.A., Cordeiro A.P., Mehrara B.J. Fibrosis is a key inhibitor of lymphatic regeneration. *Plast. Reconstr. Surg*. 2009; 124(2): 438–450.
33. Paupert J., Sounni N.E., Noel A. Lymphangiogenesis in post-natal tissue remodeling: lymphatic endothelial cell connection with its environment. *Mol. Aspects Med.* 2011; 32(2): 146–158.
34. Angeli V., Ginhoux F., Llodrà J., Quemeneur L., Frenette P.S., Skobe M., Jessberger R., Merad M., Randolph G.J. B cell-driven lymphangiogenesis in inflamed lymph nodes enhances dendritic cell mobilization. *Immunity.* 2006; 24(2): 203–215.
35. Kataru R.P. T-lymphocytes negatively regulate lymph node lymphatic vessel formation. *Immunity.* 2011; 34(1): 96–107.
36. Hatoum O.A., Binion D.G., Gutterman D.D. Paradox of simultaneous intestinal ischaemia and hyperaemia in inflammatory bowel disease. *Eur. J. Clin. Invest*. 2005; 35(10): 599–609.
37. Deban L., Correale C., Vetrano S. Multiple pathogenic roles of microvasculature in inflammatory bowel disease: a Jack of all trades. *Am. J. Pathol.* 2008; 172(6): 1457–1466.
38. Petukhova N.A. Epithelial dysfunction in purulent-inflammatory diseases of the ENT organs. *Vestnik otorinolaringologii.* 2017;82(5):64-70 (in Russian)
39. Grachev SV, Nesvizhsky Yu.V., VA et al. Method for predicting destabilization of the microbiocenosis of a mammalian organism. Patent. No. 2377311 RF. Registered on 27.12.2009. (in Russian)
40. Poluektova EA, Lyashenko OS, Shifrin OS, Sheptulin AA, Ivashkin VT Modern methods for studying the microflora of the human gastrointestinal tract. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologiiyu*. 2014;2:85-91. (in Russian)
41. Zatevalov A. M. Integral assessment of the state of microbiocenoses of gastrointestinal tract biotopes and methods for correcting their disorders: specialty 03.02.03 "Microbiology": abstract of a dissertation for the degree of Doctor of Biological Sciences / Zatevalov Aleksandr Mikhailovich. Moscow, 2016. EDN ZQCGHN. (in Russian)
42. Certificate of state registration of a computer program No. 2023663960 Russian Federation. Screening of respiratory infections: No. 2023662554: declared. 15.06.2023: published. 28.06.2023 / E. B. Manuilova, A. M. Zatevalov, M. V. Samoilova [et al.]; applicant Federal Budgetary Scientific Institution "Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. EDN YXWHCM. (in Russian)
43. Gudova N.V. Study of the oropharyngeal microbiocenosis in children using the microbiome-associated metabolomics method: specialty 03.02.03 "Microbiology": abstract of a dissertation for the degree of candidate of biological sciences. Gudova Natalia Vladimirovna. Moscow, 2023. (in Russian)
44. Gadzhishengalis D., Lamont R.D. Dancing with the stars: how choreographic interactions of bacteria dictate nosymbiosis and give rise to the main pathogens, auxiliary pathogens and pathobionts. T*rends Microbiol.* 2016; 24 (6): 477–489. DOI: 10.1016 / j.tim.2016.02.010.
45. Takiishi T, Fenero CIM, Camara NOS. Intestinal barrier and intestinal microbiota: the formation of our immune responses throughout life. *Fabric barriers.* 2017; 5 (4): e1373208. DOI: 10,1080 / 21688370.2017.1373208.
46. Cho S.W., Yang S.K. What Does the Microbiome in the Tonsil Tell Us? *Clin. Exp. Otorhinolaryngol*. 2021; 14(3): 247–248. DOI: 10.21053/ceo.2021.01074.
47. Landini P., Antoniani D., Burgess J.G., Nijland R. Molecular mechanisms of compounds affecting bacterial biofilm formation and dispersal. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010; 86: 813–823. DOI: 10.1007/s00253-010-2468-8.
48. Lebeaux D., Ghigo JM., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014; 78(3): 510-43. DOI:10.1128/MMBR.00013-14.
49. Diener, V.N., Gay, A., Soyka, M.B. Attin T., Schmidlin P.R., Sahramann P. What is the influence of tonsillectomy on the level of periodontal pathogens on the tongue dorsum and in periodontal pockets. *BMC Oral Health*. 2018; 18(1): 62. DOI:10.1186/s12903-018-0521-7.
50. Human Microbiome Project. URL: http://www.hmpdacc.org
51. Figuero E., Sánchez-Beltrán M., Cuesta-Frechoso S., Tejerina JM., del Castro J.A., Gutiérrez JM., Herrera D., Sanz M. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol.* 2011; 82(10): 1469-1477. DOI: 10.1902/jop.2011.100719.
52. Chen B., Zhao Y., Li S., Yang L., Wang H., Wang T. et al. Variations in oral microbiome profiles in rheumatoid arthritis and osteoarthritis with potential biomarkers for arthritis screening. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 17126. DOI: 10.1038/s41598-018-35473-6.
53. Khasnobish A., Takayasu L., Watanabe KI., Nguyen TTT., Arakawa K., Hotta O. et al. Dysbiosis in the Salivary Microbiome Associated with IgA Nephropathy-Cohort Study. *Microbes Environ.* 2021; 36(2): ME21006. DOI: 10.1264/jsme2.ME21006.
54. Gao L., Xu T., Huang G., Jiang S., Gu Y., Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell.* 2018 ; 9(5): 488-500. DOI: 10.1007/s13238-018-0548-1.
55. Callewaert L., Aertsen A., Deckers D., Vanoirbeek KG., Vanderkelen L., Van Herreweghe JM. et al. A new family of lysozyme inhibitors contributing to lysozyme tolerance in gram-negative bacteria. *PLoS Pathog*. 2008;4(3):e1000019. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000019.
56. Mahowald MA., Rey FE., Seedorf H., Turnbaugh PJ., Fulton RS., Wollam A., Shah N., Wang C., Magrini V., Wilson RK., Cantarel BL., Coutinho PM., Henrissat B., Crock LW., Russell A., Verberkmoes NC., Hettich RL., Gordon JI. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(14): 5859-5864. DOI:10.1073/pnas.0901529106.
57. Tierney BT., Jan Z., Luber JM. Landscape genetic content in the microbiome of the intestine and oral cavity of a person. *Host Cell Microbe*. 2019; 26(2): 283-295. DOI: 10.1016/j.chom.2019.07.07.008.
58. Seville LA., Patterson AJ., Scott KP., Mullany P., Quail MA., Parkhill J. et al. Distribution of tetracycline and erythromycin resistance genes among human oral and fecal metagenomic DNA. *Microb Drug Resist.* 2009; 15(3): 159-166. DOI: 10.1089/mdr.2009.0916.
59. Li Y., Ismail AI., Ge Y., Tellez M., Sohn W. Similarity of bacterial populations in saliva from African-American mother-child dyads. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(9): 3082-5. DOI: 10.1128/JCM.00771-07.
60. Ladinsky MS., Araujo LP., Zhang X., Veltri J., Galan-Diez M., Soualhi S. et al. Endocytosis of commensal antigens by intestinal epithelial cells regulates mucosal T cell homeostasis. *Science.* 2019; 363(6431): 4042. DOI:10.1126/science.aat4042.
61. Han YW., Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res.* 2013; 92(6): 485–491. DOI:10.1177/0022034513487559.
62. Chole R. A., Faddis B.T. Anatomical Evidence of Microbial Biofilms in Tonsillar Tissues. A Possible Mechanism to Explain Chronicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129(6): 634-636. DOI:10.1001/archotol.129.6.634.
63. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zairatyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2020; 30(4): 70-97. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. (in Russian)
64. Maev I.V., Burkov S.G., Yurenev G.L., Khanakaeva Z.K. Clinical and pathological variants of upper respiratory tract lesions in GERD. News of higher educational institutions. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. *Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye nauki.* 2006; 24: 43-44. (in Russian)
65. Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Filippova V.N. Duodenogastroesophageal reflux and biliary tract pathology. *Farmateka.* 2021; 28(2): 54-59. DOI 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59. (in Russian)
66. Mozheiko T.V., Ilchenko S.I., Fialkovska A.O., Koreniuk O.S. Specific features of the oral microbiome in young children with laryngopharyngeal reflux and its role the development of recurrent respiratory diseases. *Wiad Lek.* 2023; 76(1): 58-64. DOI: 10.36740/WLek202301108.
67. D'Souza S.M., Cundra L.B., Yoo B.S., Parekh P.J., Johnson D.A. Microbiome and gastroesophageal disease: pathogenesis and implications for therapy. *Ann Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 4: 20-33.
68. Mohammad S., Thiemermann C. Role of Metabolic Endotoxemia in

Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Front Immunol.* 2021; 11: 594150. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594150.
69. Fujihara M., Muroi M., Tanamoto K. Molecular mechanisms of macrophage activation and deactivation by lipopolysaccharide: roles of the receptor complex. *Pharmacol. Ther.* 2003; 100(2): 171–194.
70. Munford R.S. Detoxifying endotoxin: time, place, person. *J. Endotoxin Res.* 2005; 11: 69–84.
71. Ann N.Y. Targeting bacterial endotoxin: two sides of a coin. *Acad Sci.* 2007 Jan; 1096: 1–17.
72. Gioannini T.L., Weiss J.P. Regulation of interactions of Gram-negative bacterial endotoxins with mammalian cells. *Immunol. Res.* 2007; 39(1–3): 249–260.
73. Harrison C.J. Past, present, and future: an overview of the microbiology of acute otitis media. *Postgrad. Med*. 2005; 118(6 Suppl. Emerging): 13–23, 32, 33.
74. Mbawuike I.N., Zhang Y., Couch R.B. Control of mucosal virus infection by influenza nucleoprotein-specific CD8+ cytotoxic T lymhocytes. *Respir. Res*. 2007; 8: 44.
75. Pedra J.H., Cassel S.L., Sutterwala F.S. Sensing pathogens and danger signals by the inflam- masome. *Curr. Opin. Immunol.* 2009; 21(1): 10–16.
76. Starkhammar M., Larsson O., Kumlien S.G. Toll-like receptor ligands LPS and poly (I:C) exacer-bate airway hyperresponsiveness in a model of airway allergy in mice, independently of inflammation. *PLoS One.* 2014; 9(8): e104114. DOI:10.1371/journal.pone.0104114.
77. Cani P.D., Delzenne N.M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10(6): 729-734. DOI:10.1097/MCO.0b013e3282efdebb.
78. Burcelin R., Serino M., Chabo C., Blasco-Baque V., Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 2011;48(4):257-273. DOI: 10.1007/s00592-011-0333-6.
79. Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023; 59: 273-280. DOI:10.1016/j.jdsr.2023.08.003.
80. Erridge Clett. Endogenous ligands of TLR2 and TLR4: agonists or assistants? *Journal of Leukocyte Biology.* 2010; 87: 989-999. DOI: 10.1189/jlb.1209775.
81. Kramer C.D. and Genco C.A. Microbiota, Immune Subversion, and Chronic Inflammation. *Front. Immunol.* 2017; 8:255. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00255.