

Е.П. Карпова¹, д-р. мед. наук, профессор, В.А. Белов^{1,2}, канд. мед. наук

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА ЭКЗОГЕННЫХ ЦИТОКИНОВ И ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: хронический тонзиллит, цитокины, цитокиноterapia, противомикробные пептиды, протегрины, дефенсины, лечение, дети, «Суперлимф»

Keywords: chronic tonsillitis, cytokines, cytokine therapy, antimicrobial peptides, protegrines, defensins, treatment, children, Superlimph

Резюме. Одной из актуальных проблем оториноларингологии остается поиск патогенетически обоснованных, эффективных и безопасных методов лечения хронического тонзиллита. В статье на основании клинических рекомендаций представлены современные показания к консервативной терапии и хирургическому лечению. Описана роль цитокиновой системы в патогенезе локальных и системных реакций в процессе формирования хронического тонзиллита. Проанализированы научные источники, свидетельствующие о клинической эффективности и безопасности цитокинотерапии хронического тонзиллита. Приводятся данные о противовоспалительной, антибактериальной и противовирусной активности комплекса природных цитокинов «Суперлимф» при хроническом тонзиллите.

Summary. One of the urgent problems of otorhinolaryngology remains the search for pathogenetically sound, effective and safe methods of treating chronic tonsillitis. The article presents modern indications for conservative therapy and surgical treatment based on clinical recommendations. The data on the role of the cytokine system in the pathogenesis of local and systemic reactions during the formation of chronic tonsillitis are presented. The article presents an analysis of the literature data on the possibility, validity, clinical efficacy and safety of cytokine therapy in chronic tonsillitis. The data on the anti-inflammatory, antibacterial and antiviral activity of the complex of natural cytokines Superlimph in chronic tonsillitis are presented.

Для цитирования: .

For citation: (In Russ.)

Хронический тонзиллит (ХТ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний дыхательных путей у детей. Заболеваемость хроническими болезнями миндалин и аденоидов в возрасте 0–14 лет по данным Минздрава России составила в 2000 г. 2976,8 случая на 100 тыс. детей [1].

При анализе данных мониторинга диспансеризации российских детей в течение 5 лет (2005–2009 гг.) на всей территории Российской Федерации выявлена общая распространенность ХТ, которая варьирует у детей в возрасте от 1 года до 17 лет включительно от 15,0 до 19,5% [2].

Небные миндалины, являясь лимфоэпителиальным органом, входят в состав кольца Пирогова – Вальдейера. Каждый структурный компонент лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками (mucosa

associated lymphoid tissue), играет определенную роль в осуществлении иммунного ответа [3–6].

Наука располагает новейшими данными о функции и строении тонзиллярного аппарата, которые способны осветить вопросы возникновения и развития ХТ с учетом богатого и разнообразного клинического материала, накопленного современной медициной.

С учетом этиологии и патогенеза заболевания в настоящее время в России используются две клинические классификации ХТ. Классификация, предложенная акад. И.Б. Солдатовым, предусматривает выделение компенсированной и декомпенсированной форм ХТ. При компенсированной форме у пациента наблюдаются видимые местные признаки ХТ, но клиническая симптоматика нечеткая, нерезко выражена и может даже отсутствовать. Декомпенсированная форма ХТ характеризуется тем,

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

что наряду с наличием местных признаков ХТ имеют признаки состояний и/или заболеваний, патогенетически связанных с ХТ, что проявляется различными видами декомпенсации. Вид декомпенсации указывается в полном клиническом диагнозе и имеет существенное значение для выбора лечения больного. Акад. Б.С. Преображенский и чл.-корр. РАН В.Т. Пальчун в своей классификации ХТ выделяют простую и токсико-аллергическую формы заболевания; последняя имеет I и II степени тяжести. Лечебная тактика при использовании этой классификации также зависит от формы ХТ [3].

Наиболее радикальный метод лечения ХТ – хирургический (двусторонняя экстракапсулярная тонзиллэктомия). В соответствии с клиническими классификациями тонзиллэктомия больным ХТ рекомендована в межрецидивный период с целью радикального удаления хронического очага инфекции в небных миндалинах.

Согласно классификации, предложенной акад. И.Б. Солдатовым, показаниями к тонзиллэктомии являются:

1. Все виды декомпенсации ХТ, кроме рецидивов острого тонзиллита (ангин), если пациентам с рецидивами острого тонзиллита не проводилось консервативное противорецидивное лечение в период между рецидивами.
2. Декомпенсация в виде рецидивов острого тонзиллита (ангин), если консервативное лечение оказалось неэффективным и несмотря на его проведение продолжают возникать острые тонзиллиты либо возникает другой вид декомпенсации [3].

Показания к назначению двусторонней тонзиллэктомии больным ХТ согласно классификации акад. Б.С. Преображенского и чл.-корр. РАН В.Т. Пальчуна:

1. Токсико-аллергическая форма ХТ II степени тяжести.
2. Неэффективность повторных (2–3 раза в год) тщательно проведенных курсов консервативного лечения у больных ХТ простой формы и токсико-аллергической формы I степени тяжести [3].

В патогенезе ХТ существенную роль играют микроорганизмы, их ассоциации между собой, поэтому все первоначальные попытки оценить тяжесть процесса в миндалинах, вероятность совпадения с клиническими признаками и спрогнозировать возможные осложнения были связаны с бактериологическими исследованиями и серологическими тестами на наличие антител к микробным антигенам.

Вызванный β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) тонзиллит имеет наиболее неблагоприятное хроническое течение, сопровождается частыми рецидивами и тяжелыми осложнениями, развивающимися уже с первых дней (паратонзиллярным абсцессом, гнойным лимфаденитом и др.), а также БГСА-обусловленными заболеваниями (гломерулонефритом, ревматической лихорадкой и др.), возникающими спустя несколько недель после завершения рецидива острого тонзиллита.

Как правило, у больного ХТ в анамнезе уже имели место многократные курсы антибактериальной терапии, во время ремиссии патогены находятся в составе биопленок или персистируют внутриклеточно [3].

При консервативном лечении ХТ системная антибактериальная терапия в период ремиссии рекомендована в следующих ситуациях:

- БГСА-инфекция, подтвержденная по результатам бактериологического посева (назначаются бета-лактамы антибактериальные препараты),
- повышенный и длительно не снижающийся уровень антител к стептолизину при отрицательных результатах посевов на БГСА (предпочтение отдается макролидам) [3].

Целью консервативного лечения является санация небных миндалин, восстановление их функции путем использования патогенетически обоснованных методов лечения и медикаментозных препаратов.

Консервативное лечение показано пациентам с клиническими диагнозами:

- «хронический тонзиллит, компенсированная форма», «хронический тонзиллит, простая форма» (курсовое лечение – 2 раза в год весной и осенью);
- «хронический тонзиллит, декомпенсированная форма – рецидивы ангин», «хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма I степени» (курсовое лечение – до 4 раз в год, осуществляется за 4–6 нед до ожидаемого рецидива острого тонзиллита),
- «хронический тонзиллит, декомпенсированная форма» с другими видами декомпенсации, «хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма II степени», если имеются противопоказания к хирургическому лечению.

Консервативное лечение проводится в плановом порядке курсами в период между рецидивами острого тонзиллита/тонзиллофарингита. Непременное условие эффективности консервативного лечения – дренирование лакун небных миндалин, очищение тонзиллярных складок, карманов от патологического экссудата и детрита [3].

Наряду с инфекционными факторами в основе развития болезни лежит измененная иммунологическая реактивность, способствующая хроническому течению процесса [5, 7].

У больных ХТ выявляются различные нарушения в клеточном и гуморальных звеньях иммунитета, а также особенности функционирования факторов неспецифической защиты.

Это могут быть генетически предопределенные особенности функционирования защитной системы организма, обуславливающие как популяционную, так и индивидуальную устойчивость организма к инфекционным агентам, в частности обусловленную действием противомикробных пептидов дефензинов [8].

Исследования генетических механизмов синтеза в организме человека этих ключевых антимикробных

пептидов врожденного иммунитета выявили вариативность в количестве копий специфических генов, контролирующих их выработку, что непосредственно определяет уровень дефензинов в нейтрофилах [9].

Это, в свою очередь, может обуславливать различия в частоте и тяжести развития инфекционных заболеваний у конкретного человека [10].

Нарушения иммунитета могут быть обусловлены длительной персистенцией инфекции в миндалинах, способствующей снижению их барьерной и иммунорегуляторной функций.

Так, в исследовании экспрессии генов Toll-подобных рецепторов *TLR2*, *TLR4*, *TLR9* и генов противомикробных пептидов *HBD1*, *HBD2* и *HNPI1*, участвующих в реализации врожденного иммунитета, у детей с гипертрофией аденоидных вегетаций II и III степени (39 пациентов с начальной стадией развития гипертрофии – 1-я группа; 38 детей с блоком глоточных устьев слуховых труб, средними отитами и снижением слуха – 2-я группа) и 33 здоровых детей (контрольная группа) был выявлен дисбаланс уровней экспрессии генов распознающих рецепторов (*TLR2*, *TLR4*, *TLR9*) и противомикробных пептидов (альфа-дефензина – *HBD1* и бета-дефензинов – *HBD2* и *HNPI1*) [11].

Во 2-й группе было отмечено статистически значимое усиление экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* (в 15,4 и 10,3 раза соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, при этом уровень экспрессии гена *TLR9* оказался ниже в 5 раз, *HBD1* – в 33,4 раза, *HBD2* – в 21 раз, *HNPI1* – в 3,4 раза. Это может быть причиной дефектов в механизмах защиты слизистой оболочки носоглотки у детей 2-й группы, гипертрофии лимфоидной ткани и вовлечения органов слуха в воспалительный процесс.

Аналогичные данные о снижении экспрессии генов антимикробных пептидов *HBD1* и *HBD2* у 63% детей с гипертрофией небных миндалин по сравнению со здоровыми детьми были продемонстрированы в группе из 70 детей в возрасте 3–7 лет [12]. При этом после хирургического, медикаментозного и комбинированного лечения наблюдался рост экспрессии данных генов.

Необходимо отметить, что патологические процессы, в том числе инфекции, всегда сопровождаются дисбалансом продукции цитокинов, в первую очередь на уровне поврежденного органа.

В последние десятилетия все чаще внимание исследователей и клиницистов как в нашей стране, так и за ее пределами сосредотачивается на роли цитокиновой системы в патогенезе ряда заболеваний внутренних органов и механизме ее воздействия на другие регуляторные системы организма [13].

Цитокины – это низкомолекулярные регуляторные вещества белковой природы (в основном гликопротеины), продуцируемые клетками и способные модулировать их функциональную активность. Они являются специализированными сигнальными молекулами,

которые обеспечивают межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, играют важнейшую связующую роль между нервной, эндокринной системами, тканями и клетками макроорганизма и действуют в очень низких концентрациях. Большинство цитокинов действует местно, но некоторые могут действовать системно, как плейотропные гормоны с частично перекрывающимися друг друга функциями [12]. Эти медиаторы играют важную роль в гемопоэзе, противовирусном иммунитете, гомеостазе, репарации тканей, дифференцировке и росте клеток, регуляции сосудистого тонуса. Столь широкий спектр биологического действия цитокинов обуславливает их участие в патогенезе различных заболеваний, в том числе воспалительной лимфоэпителиальной глоточной кольцевой патологии [14].

Небные миндалины – парные лимфатические органы, которые расположены в начале верхних дыхательных путей и отвечают за иммунную защиту от проглатываемых и вдыхаемых патогенов. Ключевую роль в регуляции иммунного ответа играют тонзиллярные Т-клетки, расположенные преимущественно в межфолликулярных пространствах [15]. Цитокины в подавляющем большинстве вырабатываются именно иммунокомпетентными клетками.

По доминирующему биологическому эффекту цитокины делят на пять классов: воспалительные, противовоспалительные, факторы, вызывающие рост и дифференцировку лимфоцитов, гемопоэтические колониестимулирующие факторы, факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток. Так, выделяют подлинно провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor, TNF α), интерферон γ (IFN γ), интерлейкины (IL-2, IL-6, IL-17A) и в основном противовоспалительные цитокины, такие как IL-4 и IL-10 [16–19].

В зависимости от воспалительного сценария Т-клетки могут дифференцироваться в различные субпопуляции, включая Th1, Th2, Th3 и Th17.

Th1-хелперные клетки 1-го типа продуцируют большое количество IFN- γ , IL-2 и TNF β , фактор роста лейкоцитов CM-CSF, которые запускают макрофаги и важны для клеточно-опосредованного иммунитета и фагоцитарно-зависимых иммунных реакций. Они усиливают воспалительный процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа путем активации макрофагов, что обеспечивает уничтожение внутриклеточных патогенов.

Th2-клетки продуцируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13, которые способствуют выработке антител, активации эозинофилов и ингибированию нескольких функций макрофагов. Таким образом, Th2 ответственны за развитие гуморального иммунитета. Th2 играют основную роль в регуляции синтеза IgE и в защите от паразитарных инфекций.

Th3 регулируют иммунный ответ посредством трансформирующего фактора роста β . Это противо-

воспалительный цитокин, опосредующий иммунологическую активность регуляторных лимфоцитов и участвующий в подавлении противоопухолевого иммунитета и ограничении иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях.

Th17 и их эффекторные цитокины IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 опосредуют механизмы защиты организма от различных инфекций, особенно бактериального происхождения, и, кроме того, участвуют в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний [20]. Эта субпопуляция лимфоцитов играет уникальную роль в интеграции врожденного и адаптивного иммунитета.

Исследования показали, что антигенная стимуляция интраэпителиальных Т-лимфоцитов в эпителии миндалин ведет к продукции провоспалительных цитокинов Th1 – IL-2, IFN γ , TNF α и противовоспалительных цитокинов Th2 – IL-4, IL-5, IL-6, IL-13. Продукция цитокинов Th1 является доминирующей [20]. При тонзиллите выработка цитокинов начинается с Th1, включая IFN γ и TNF α , а затем происходит секреция цитокинов Th2 [21–23]. Повышенная концентрация TNF α , IL-1 и IL-6 в ткани является результатом местного перепроизводства из-за активации моноцитов-макрофагов, вызванной повторной стимуляцией патогенными агентами [21, 25].

Таким образом, определение уровня провоспалительных цитокинов имеет диагностическое и прогностическое значение и используется для оценки эффективности терапии.

В последние годы большое значение придается поиску и применению в комплексной терапии ХТ у детей эффективных и безопасных иммуномодулирующих средств, в том числе препаратов топической цитокинотерапии [13].

Сильной стороной применения цитокинотерапии является физиологичность действия на патогенез различных заболеваний. Ярким примером может служить иммуномодулирующее действие данных пептидов: в случае недостаточных механизмов активации клеток, которая может быть обусловлена дисбалансом выработки цитокинов, применение цитокинов приводит к усилению функциональной активности клеток иммунной системы, и наоборот, при гиперактивности этих клеток дополнительная доза цитокинов вызывает нормализацию их деятельности [26].

На кафедре иммунологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова разработан иммуностропный препарат «Суперлимф», представляющий собой стандартизированный комплекс противомикробных пептидов и цитокинов, среди которых определена активность IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов, трансформирующего фактора роста β . Комплексный состав препарата не только позволяет расширить область его применения, но и максимально приближает его действие к физиологи-

ческому, так как в организме регулирующее действие цитокинов на клетки-мишени определяется не индивидуальной молекулой, а их композицией [27–29].

Основной механизм действия «Суперлимфа» состоит в активации клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усилении взаимодействий между этими клеточными элементами. Препарат стимулирует процесс фагоцитоза макрофагов и нейтрофилов, выработку ими активных форм кислорода и азота, продукцию клетками собственных цитокинов, регулирует их миграцию, активизирует противоопухолевую цитотоксичность и способствует гибели внутриклеточных паразитов. В то же время «Суперлимф» влияет на функциональную активность фибробластов, синтез ими коллагена [30, 31].

В настоящее время установлено прямое антибактериальное действие препарата. «Суперлимф» оказывал бактерицидное действие на рост *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Эффект зависел от дозы препарата [32, 33]. Это обусловлено, по-видимому, присутствием противомикробных пептидов – протегринов. Являясь катионными пептидами, они нарушают целостность мембраны микробной клетки, процессы клеточного дыхания, синтеза белка, что в конечном счете приводит к ее гибели. Известно также опосредованное действие «Суперлимфа» на рост микробов через активацию выхода лизосомальных ферментов лейкоцитов, в частности катепсина G [32].

Представлены данные о противомикробном действии *in vitro* комплекса природных цитокинов на музейные (коллекционные) и клинические штаммы *Streptococcus pyogenes*, устойчивые к антибиотикам [34].

Бактерицидное действие комплекса природных цитокинов обусловлено наличием в нем проинтегриноподобных противомикробных пептидов – эндогенных антибиотиков. Эти пептиды синтезируются в клетках млекопитающих и некоторых других животных, широко распространены в природе и высокоактивны в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, грибов и простейших. Для проявления противомикробного действия таких пептидов необходимо наличие Ca²⁺ и Mg²⁺ в среде. Антибактериальные пептиды несут положительный заряд, что определяет их высокое сродство к отрицательно заряженным компонентам клеточной оболочки микроорганизмов. Благодаря электростатическому взаимодействию происходит адсорбция антибактериальных пептидов на поверхности бактерий, образование мультимерных пор и прохождение катионных веществ через плазматическую мембрану внутрь микробной клетки. Внедрение и прохождение антибактериальных пептидов через мембрану микроорганизмов нарушает ее целостность, способствует выходу жизненно важных компонентов и, следовательно, приводит к подавлению дыхания, репликации, транскрипции и к гибели микробов [34].


Противовирусный эффект «Суперлимфа» обусловлен как прямым ингибирующим действием препарата на репликацию вируса простого герпеса 1-го типа, так и опосредованным – через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (макрофагов, естественных киллеров и др.) [31, 35].

Таким образом, применение иммуномодулятора «Суперлимф» с противомикробным действием в терапии воспалительных заболеваний лор-органов, особенно сопровождающихся иммунодефицитом, как системным, так и на уровне слизистой оболочки, представляется патогенетически обоснованным [31, 36]. «Суперлимф» активирует локальные иммунные механизмы, запускает естественную санацию воспалительного очага, стимулирует репаративные процессы. При топической цитокинотерапии «Суперлимфом» применение синтетических антибиотиков, обладающих побочными действиями, сокращается до минимума или полностью исключается [38, 39].

У пациентов, получавших «Суперлимф», при лечении шейной лимфаденопатии у детей с разными формами ХТ нормализация клинической картины наступала в более ранние сроки – к 3-м суткам от начала лечения. Отмечалось значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, чувства першения и сухости в горле при глотании, ощущения неприятного запаха изо рта, а также гиперемии слизистой оболочки миндалин, отечности и воспалительной инфильтрации ткани миндалин. К 5-м суткам наблюдались изменения формы миндалин – уменьшение бугристости и деформированности их ткани, сокращение размеров лакун, а также отсутствие в них содержимого; к 10-м суткам – купирование болевого синдрома при глотании, исчезновение отечности и инфильтрации ткани миндалин и небных дужек, побледнение последних. Происходило дальнейшее сокращение размеров лакун, содержимое в них отсутствовало. При последующем наблюдении отмечалось сокращение частоты рецидивов заболевания при значительном уменьшении степени обсемененности слизистой оболочки полости рта; нормализовалась эхографическая картина шейных лимфоузлов, достоверно увеличивалась концентрация TNF α и IL-10 в отпечатках со слизистой оболочки миндалин [39].

В исследовании Е.С. Маляровой применялся электрофорез препарата «Суперлимф», что обеспечивало уменьшение частоты рецидивов и выраженности его локальных симптомов, восстановление микробиотоза лакун небных миндалин. Клинически это выразилось в уменьшении неприятного запаха изо рта, сокращении или полном отсутствии застойной гиперемии небных дужек, явном уменьшении отечности миндалин (усилении рельефности поверхности при сокращении размера), изменении характера микрофлоры в мазке со слизистой оболочки задней стенки глотки. До лечения в мазках у 92,31% больных выде-

лены патогенные штаммы стафилококка и стрептококка, грибки рода *Candida*, отмечен умеренный и/или обильный рост. После лечения патогенные штаммы кокков выделены у 26,9% больных, при этом рост был скудным или умеренным. Грибковая микрофлора сразу после лечения не выделена. Возрастало число лимфоцитов с преобладанием Т-клеток [40].

Таким образом, цитокины действуют на все звенья иммунной системы в ходе иммунного ответа. В последние годы большое значение придается поиску и применению в комплексной терапии ХТ эффективных и безопасных иммуномодулирующих средств, в том числе препаратов для локальной цитокинотерапии. Клинические исследования показали, что эффективность консервативного лечения ХТ при добавлении местной цитокинотерапии препаратом «Суперлимф» достоверно повышалась. Отмечен противовоспалительный, антибактериальный, антимикотический и противовирусный эффект препарата, подтверждена безопасность его применения. Результаты исследований подтверждают участие цитокинов в развитии ХТ и открывают новые перспективы в лечении этой категории больных. 

Литература

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 году (статистические материалы) // Здравоохранение Российской Федерации. 2002. № 1. С. 44.
2. Белов В.А., Воропаева Я.В. Распространенность хронического тонзиллита у детей по данным Всероссийской диспансеризации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 1(57). С. 85–89.
3. Хронический тонзиллит : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М., 2021. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
4. Быкова В.П. Отчет о работе международного симпозиума по проблеме «Миндалины и аденоиды» // Вестник оториноларингологии. 2001. № 1. С. 62–63.
5. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова [и др.]. 2-е изд. СПб. : Диалог, 2010. С. 224.
6. Brandtzaeg P., Johansen F.E. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties // Immunological Reviews. 2005. Vol. 206, No. 8. P. 32–63.
7. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Вагина Е.Е. Возможности профилактики и лечения лимфаденотонзиллярной патологии // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22, № 25. С. 1842–1845.
8. Мамчур В.И., Левых А.Э. Дефензины — пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами // Болезни и антибиотики. 2012. № 2 (7). С. 27–39.
9. Linzemeier R.M., Ganz T. Human defensin gene copy number polymorphisms: comprehensive analysis of independent variation in α - and β - defensin regions at 8p22-23 // Genomics. 2005. Vol. 86. P. 423–430.

10. Budikhina A.S., Pinegin B.V. Defensins – multifunctional cations peptides of human // *Immunopathology, allergology, infectology*. 2008. Vol. 2. P. 31–40.
11. Особенности врожденного иммунитета у здоровых детей и у детей с гипертрофией аденоидных вегетаций / М.Р. Богомильский, О.А. Свитич, В.А. Ганковский, И.В. Рахманова // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2015. № 4. С. 24–27.
12. Гипертрофия небных миндалин — возможные подходы в лечении / Е.П. Карпова [и др.] // *Вестник оториноларингологии*. 2020. Т. 85, № 3. С. 57–63.
13. Проблемы цитокинотерапии инфекционных заболеваний / Ю. Е. Серебрянский [и др.] ; под ред. С.С. Афанасьева [и др.]. М., 1999. 106 с.
14. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей / А.М. Земсков [и др.]. М. : Триада-Х, 2011.
15. Nave H., Gebert A., Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil // *Anatomy and Embryology*. 2001. Vol. 204. P. 367–373.
16. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2003. Vol. 14. P. 185–191.
17. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions / K. Schroder, P.J. Hertzog, T. Ravasi, D.A. Hume // *Journal of Leukocyte Biology*. 2004. Vol. 75. P. 163–189.
18. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor b, and TNF-a: receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. Vol. 138. P. 984–1010.
19. Cytokine production in patients with recurrent acute tonsillitis: analysis of tonsil samples and blood / K. Geißler [et al.] // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, No. 1. P. 13006.
20. Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation // *Immunity*. 2008. Vol. 28. P. 454–467.
21. Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood / D. Passali [et al.] // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2004. Vol. 11, No. 6. P. 1154–1157.
22. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils / A. Komorowska [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005. Vol. 69, No. 7. P. 937–941.
23. Nave H., Gebert A., Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil // *Anatomy and Embryology (Berl)*. 2001. Vol. 204, No. 5. P. 367–373.
24. Increased cellular proliferation and inflammatory cytokines in tonsils derived from children with obstructive sleep apnea / J. Kim [et al.] // *Pediatric Research*. 2009. Vol. 66, No. 4. P. 423–428.
25. Todorović M.M., Zvrko E.Z. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2013. Vol. 13, No. 4. P. 230–236.
26. Топическая цитокинотерапия в оториноларингологии. Методические рекомендации для врачей / Л.В. Ковальчук [и др.]. М., 2020.
27. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. Локальная цитокинотерапия: от механизма в клинику // *Российская иммунология*. 1999. Т. 4, № 1. С. 62.
28. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Природная композиция цитокинов (суперлимф) в топической иммунокоррекции // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000. № 7. С. 25–28.
29. Клиническая эффективность препаратов цитокинов в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух / С.М. Юдина, И.А. Снимщикова, С.З. Пискунов, В.Н. Коршиков // *Российская ринология*. 1999. № 1. С. 52–53.
30. Ганковская Л.В. Иммуноцитокينات: регуляция функций макрофагов, локальная иммунокоррекция : дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.
31. От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов – Суперлимфу / Л.В. Ковальчук [и др.] // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2001. № 6. С. 28–33.
32. Подходы к разработке нового лекарственного препарата на основе противомикробных пептидов и цитокинов / П.В. Ковальчук [и др.] // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2003. № 4. С. 27–32.
33. Юдина С.М., Снимщикова И.А., Архипова А.В. Микробиологические аспекты антибактериальной активности препарата Суперлимф // *Медицинская иммунология*. 2001. Т. 3, № 4. С. 239–240.
34. Бактерицидное действие комплекса природных цитокинов на *Streptococcus pyogenes in vitro* / Л.В. Ковальчук [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006. № 3. С. 57–60.
35. Иммуномодулирующее действие естественного комплекса цитокинов на пролиферацию лимфоцитов и активность киллеров человека *in vitro* / Л.В. Ковальчук [и др.] // *Иммунология*. 2000. № 2. С. 32–36.
36. Экспериментальное обоснование применения препаратов цитокинов при апоптотических иммунодефицитах / С.М. Юдина [и др.] // *Научно-практический вестник «Человек и здоровье»*. 1998. № 1. С. 74–77.
37. Иммуномодулирующая терапия препаратом «Суперлимф» при лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов / Н.А. Дайхес [и др.] // *Актуальные вопросы клинической медицины : сборник научных трудов, посвященный 45-летию городской клинической больницы № 67 Департамента здравоохранения города Москвы* / под ред. А.М. Адаменко. М., 2004. С. 155.
38. Галкина Т.А. Цитокинотерапия у больных острыми и хроническими средними отитами : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 22 с.
39. Шейные лимфаденопатии при хронических воспалительных процессах лимфоглоточного кольца у детей. Локальная цитокинотерапия / С.В. Пчеленок [и др.] // *Детская больница*. 2007. № 2. С. 24–29.
40. Малярова Е.С., Рымша М.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита у больных ревматоидным артритом // *Медицинская наука и образование Урала*. 2007. № 5. С. 120–123.