

Микробиом лимфатического глоточного кольца и пробиотики

С. В. Орлова^{1,3}, Е. В. Прокопенко², И. В. Подопригра¹, Е. А. Никитина^{1,3,4}, В. И. Попадюк¹,
И. М. Кириченко¹, Н. В. Кузнецова¹, А. А. Орлова¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Кольцо Пирогова–Вальдейера содержит сложный и динамичный микробиом, баланс в котором имеет ключевое значение для местного и, возможно, системного здоровья. Различные заболевания миндалин, такие как рецидивирующий нёбный тонзиллит, аденоидит, в том числе с сопутствующим средним отитом, характеризуются специфическими дисбиотическими процессами с участием бактерий, грибов и вирусов. Перорально принимаемые пробиотики, особенно такие специфические штаммы, как *Streptococcus salivarius* K12 и некоторые виды *Lactobacillus* (например, *L. rhamnosus* GG, *L. helveticus* MIMLh5), демонстрируют высокий потенциал в модулировании экосистемы лимфатического глоточного кольца. Механизмы их действия многогранны и включают прямое ингибирование патогенов с помощью бактериоцинов, конкурентное исключение путем адгезии и колонизации поверхностей ЛГК, а также сложную модуляцию местных иммунных реакций, выработку цитокинов и повышение уровня IgA. Эффективность этих вмешательств зависит от выбора оптимальных пробиотических штаммов, дозировок и способов доставки для различных заболеваний, связанных с ЛГК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кольцо Пирогова–Вальдейера, микробиом лимфатического глоточного кольца, дисбиоз, рецидивирующий тонзиллит, аденоидит, пробиотики, *Streptococcus salivarius* K12, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus helveticus*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Microbiome of the lymphatic pharyngeal ring and probiotics

S. V. Orlova^{1,3}, E. V. Prokopenko², I. V. Podoprigha¹, E. A. Nikitina^{1,3,4}, V. I. Popadyuk¹,
I. M. Kirichenko¹, N. V. Kuznetsova¹, A. A. Orlova¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Invitro LLC, Moscow, Russia

³ Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

SUMMARY

The Waldeyer ring contains a complex and dynamic microbiome, the balance of which is of key importance for local and, possibly, systemic health. Various diseases of tonsils, such as recurrent palatine tonsillitis, adenoiditis, including with concomitant otitis media, are characterized by specific dysbiotic processes involving bacteria, fungi and viruses. Orally administered probiotics, especially such specific strains as *Streptococcus salivarius* K12 and some *Lactobacillus* species (e.g., *L. rhamnosus* GG, *L. helveticus* MIMLh5), demonstrate high potential in modulating the ecosystem of the lymphatic pharyngeal ring. Their mechanisms of action are multifaceted and include direct inhibition of pathogens by bacteriocins, competitive exclusion by adhesion and colonization of LHG surfaces, as well as complex modulation of local immune responses, cytokine production and increased IgA levels. The effectiveness of these interventions depends on the choice of optimal probiotic strains, dosages and delivery methods for various diseases associated with LHK.

KEYWORDS: Pirogov – Waldeyer ring, microbiome of the lymphatic pharyngeal ring, dysbiosis, recurrent tonsillitis, adenoiditis, probiotics, *Streptococcus salivarius* K12, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus helveticus*.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Кольцо Пирогова – Вальдейера представляет собой скопление лимфоидной ткани и относится к периферическим органам иммунной системы, расположенным в слизистой оболочке на границе ротовой и носовой полостей, глотки и гортани. Лимфатическое глоточное кольцо (ЛГК) появляется на пятом месяце беременно-

сти и слабо выражено у новорожденного; наибольшего развития достигает в детском и подростковом возрасте, далее с возрастом подвергается постепенной инволюции, заменяясь соединительной и жировой тканью. Наиболее крупные скопления лимфоидной ткани – парные миндалины: нёбные (традиционно называют миндалинами)

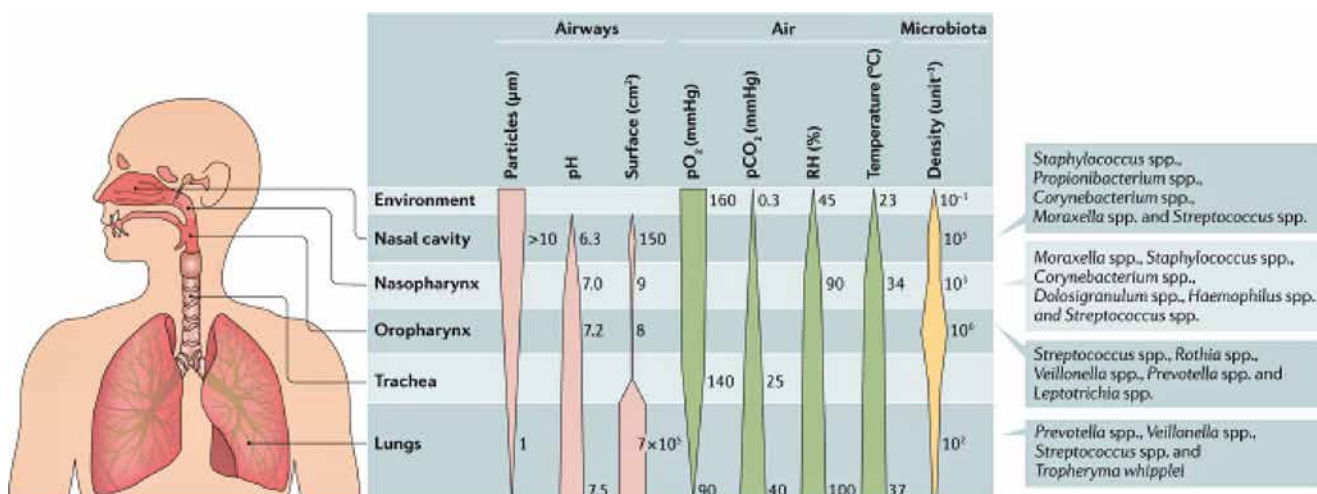


Рисунок. Микробиота дыхательных путей и градиенты физиологических параметров

и трубные; непарные: глоточная («аденоиды») и язычная миндалины. Их дополняют более мелкие диффузные скопления лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми (MALT), разбросанные по всей слизистой оболочке глотки, гортани, носа [1–4]. Функционально эти структуры работают как вторичные лимфоидные органы, формируя начальную линию защиты хозяина от непрерывно проглатываемых и вдыхаемых патогенов, антигенов и аллергенов окружающей среды [5].

Слизистая оболочка ЛГК, как и другие слизистые оболочки тела, не стерильна, на ней обитает сложная и динамичная микробная экосистема – микробиом, включающий огромное количество бактерий, грибов и вирусов [6]. Эта резидентная микробиота играет важную роль в «воспитании» и «созревании» местной иммунной системы, способствуя поддержанию иммунного гомеостаза и обеспечивая важнейшую первую линию защиты против чрезмерного роста потенциальных патогенов, известную как колонизационная резистентность [7].

Носоглотка, включающая аденоиды и трубные миндалины, обычно колонизирована такими родами, как *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Dolosigranulum*, *Haemophilus*, *Streptococcus*. В ротоглотке (нёбные и язычная миндалины) обычно доминируют различные виды стрептококков, *Neisseria* spp., *Rothia* spp., присутствуют анаэробные бактерии, включая *Veillonella* spp., *Prevotella* spp. и *Leptotrichia* spp. (puc.) [8].

Исследование Del Chierico F. и соавт. по изучению состава микробиоты глотки и носа у детей с аденоидной гипертрофией показало увеличение родов *Rothia*, *Granulicatella*, *Streptococcus*, *Neisseria* и *Haemophilus*, а также снижение *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и *Moraxella* в микробиоте пациентов с аденоидной гипертрофией по сравнению с группой контроля – здоровыми детьми [9]. Исследования с культивированием микроорганизмов показали, что потенциально патогенные бактерии, такие как *Neisseria*, *Streptococcus* sp, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococci* и *Fusobacterium* sp., часто выделяются из носоглотки и миндалин как у здоровых детей, так и у детей с больными миндалинами [10].

Ротовая полость и связанные с ней области носоглотки создают идеальную среду для роста микроорганизмов. Нормальная температура полости рта в среднем составляет 37°C и не подвержена существенным колебаниям, обеспечивая бактериям стабильную среду для выживания. Слюна также имеет стабильный pH 6,5–7, благоприятный pH для большинства видов бактерий. Такая среда благоприятна также для транспортировки питательных веществ к микроорганизмам [11]. Микробиота полости рта демонстрирует значительную меж- и внутрииндивидуальную вариативность и формируется под влиянием многочисленных факторов, таких как диета, возраст, особенности гигиены полости рта и др. [12]. Филотипы полости рта включают *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chloroflexi*, *Spirochaetes*, *SR1*, *Synergistetes*, *Saccharibacteria* (TM7) и *Gracilibacteria* (GN02) [13]. В полости рта обитают и другие микроорганизмы, простейшие, грибы и вирусы. *Entamoeba gingivalis* и *Trichomonas tenax*, наиболее часто встречающиеся простейшие, в основном являются сапрофитами. Виды *Candida* – наиболее распространенные грибы. Ghannoum и соавт. в своем исследовании сообщили о 85 родах грибов, обитающих в здоровой полости рта, среди них основные виды принадлежат к *Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium* и *Cryptococcus* [14].

Миндалины известны как резервуар, где могут обитать персистирующие или латентные вирусные инфекции. В частности, аденовирус человека (HAdV), герпесвирус человека 7 (HHV-7) и вирус Эпштейна – Барр (EBV) часто обнаруживаются в аденоидной ткани детей без острых респираторных симптомов [15]. Этот феномен «нормальной вирусной флоры» или «латентного вируса» усложняет интерпретацию обнаружения патогенов при острых инфекциях, поскольку простое присутствие вирусной ДНК или РНК не всегда указывает на активную болезнь [16].

Концепция «колонизационной резистентности» подразумевает, что здоровый, сбалансированный микробиом ЛГК активно препятствует появлению или росту более вирулентных патогенов. Поэтому «здоровое» состояние

микробиома ЛГК лучше понимать как состояние контролируемой и сбалансированной колонизации, а не как полное отсутствие потенциальных патогенов. Этот скрытый патогенный потенциал, присущий нормальной флоре, особенно в отношении таких вирусов, как HAdV, которые могут быть реактивированы под воздействием факторов, включая окружающую бактериальную микробиоту, позволяет предположить, что многие патологии ЛГК могут возникать не только в результате инфекций *de novo*. Напротив, они могут быть результатом нарушения этого хрупкого баланса – дисбиоза, приводящего к реактивации или чрезмерному росту уже живущих микробов. Такая перспектива имеет глубокие последствия как для диагностики, ставя цель отличать доброкачественное носительство от активной инфекции, так и для стратегий лечения, которые могут быть более эффективно направлены на восстановление микробного баланса, а не только на уничтожение патогенов.

Дисбаланс в составе и функциях резидентной микробиоты все чаще признается ключевым фактором в патогенезе различных заболеваний ЛГК. Патогенные бактерии, ассоциированные с аденоидами и миндалинами, вызывают большую заболеваемость среди детского населения. Гиперплазия аденоидов связана со средним отитом, а гиперплазия небных миндалин связана как с рецидивирующим тонзиллитом (РТ), так и с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [17].

Пациенты с СОАС или гипертрофией миндалин имеют более высокую относительную распространенность *Haemophilus* и *Streptococcus*, чем пациенты с РТ [18, 19]. Основные виды *Moraxella* и *Neisseria* также доказали положительную корреляцию с возникновением гипертрофии миндалин [20, 21]. При хроническом тонзиллите встречаются в большем количестве такие роды, как *Dialister*, *Parvimonas*, *Bacteroidales* [G-2], *Aggregatibacter* и *Atopobium*. Такие роды, как *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Capnocytophaga*, *Kingella*, *Moraxella* и *Lachnospiraceae* [G-2], часто более распространены у пациентов с гипертрофией миндалин, что говорит о другом микробном ландшафте при гипертрофии, вызванной неинфекционными или менее выраженными патогенными стимулами [22]. *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes* чаще наблюдались среди пациентов с гипертрофией миндалин, чем у пациентов с хроническим тонзиллитом [23]. Представленные бактерии служат биомаркерами для идентификации гипертрофии миндалин и хронического тонзиллита.

В исследовании Kim и Min были проанализированы микробиомы аденоидных тканей у детей, страдающих храпом. Образцы ткани миндалин в основном состояли из *Proteobacteria* (в основном рода *Haemophilus*), *Firmicutes* (в основном рода *Streptococcus*) и *Bacteroidetes* (преобладал род *Prevotella*). В образцах аденоидной ткани преобладали *Proteobacteria* (в основном рода *Haemophilus*), *Firmicutes* (в основном рода *Streptococcus*) и *Fusobacteria* (преобладал род *Fusobacterium*) [24]. При РТ у взрослых была обнаружена значительная связь с анаэробными или факультативно-анаэробными бактериями, такими как *Fusobacterium necrophorum*, *Streptococcus intermedius* и *Prevotella melaninogenica/histicola* [25]. Традиционное

представление о том, что хронический аденоидит вызывается исключительно одним видом бактерий, колонизирующим поверхность ткани, подвергается сомнению. На гиперплазию тканей могут влиять различные условно-патогенные, комменсальные и патогенные микроорганизмы, а также реакция иммунной системы на них [26].

РТ также рассматривается как полимикробная инфекция, при которой в развитии заболевания участвует не один патоген, а сложные сообщества микроорганизмов. Критической особенностью хронического течения и терапевтических проблем РТ является образование биопленок в тонзиллярных криптах. Эти крипты с их глубокой и разветвленной архитектурой обеспечивают идеальную микросреду для развития биопленок, служа постоянным резервуаром для смешанных бактериальных колоний. Биопленки представляют собой структурированные сообщества микроорганизмов, заключенные в самовоспроизводящуюся внеклеточную полимерную субстанцию, которая обеспечивает защиту от иммунных защитных механизмов хозяина (таких как фагоцитоз и антитела) и значительно снижает восприимчивость к антимикробным препаратам. Эта врожденная устойчивость вносит существенный вклад в рецидивирующий характер РТ и частые неудачи традиционной антибиотикотерапии [27]. *Staphylococcus aureus* часто выделяется при РТ и известен своей способностью образовывать биопленки [28].

В то время как **бактериальный дисбиоз** при РТ относительно хорошо задокументирован, вклад грибковых и вирусных компонентов микробиома является новой областью исследования. Виды *Candida*, известные прежде всего как возбудители оппортунистических инфекций, являются наиболее распространенными грибами, выделенными от пациентов с перитонзиллярным абсцессом, тяжелым осложнением тонзиллита, что предполагает потенциальную роль *Candida* в усилении воспаления или создании благоприятной среды для бактериальных патогенов [29].

Вирусные инфекции часто предшествуют или сопутствуют бактериальному тонзиллиту. Высокая распространенность латентных вирусов, таких как HAdV, в тканях миндалин и появляющиеся данные о том, что на их реактивацию может влиять местная бактериальная среда, позволяют предположить, что вирусные кофакторы могут играть решающую роль в цикличности РТ. Это означает, что терапевтические стратегии при РТ в идеале должны выходить за рамки воздействия только на планктонные бактерии или на одного предполагаемого патогена. Подходы, направленные на разрушение биопленок, модуляцию полимикробного сообщества и потенциальную реактивацию вирусов, могут оказаться более эффективными в лечении этого сложного заболевания.

Аденоиды представляют собой первичные места микробной колонизации в верхних дыхательных путях и могут служить значительным резервуаром для потенциальных отопатогенов, особенно у детей [30]. У пациентов со средним отитом с выпотом микробиота на поверхности аденоидов заметно отличается по сравнению с детьми со здоровым средним ухом. Хотя такие

роды, как *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Moraxella* и *Peptostreptococcus*, обычно обнаруживаются в обеих группах, средний отит с выпотом часто ассоциируется с более высоким содержанием *Fusobacterium* и *Peptostreptococcus*. Кроме того, на поверхности аденоидов у детей со средним отитом с выпотом были обнаружены значительно повышенные уровни *Alloprevotella*, *Porphyromonas*, *Johnsonella*, *Parvimonas* и *Bordetella*. И наоборот, поверхность аденоидов у детей со здоровыми ушами, как правило, колонизирована преимущественно *Haemophilus* и *Streptococcus* [30]. В другом исследовании, проведенном на китайских детях со средним отитом с выпотом, было обнаружено, что в их аденоидах преобладали *Haemophilus* (21,87%), *Streptococcus* (19,65%) и *Neisseria* (5,8%), тогда как у контрольной группы детей без заболеваний уха в микробиоте аденоидов преобладали *Haemophilus* (15,96%), *Streptococcus* (13,33%) и *Moraxella*. Это же исследование опровергло общепринятую теорию о том, что аденоиды служат прямым резервуаром микроорганизмов для выпотов из среднего уха при среднем отите с выпотом, поскольку структура микробиома выпота оказалась несхожей с микробиотой поверхности аденоидов у пациентов [31]. Альтернативная или дополнительная гипотеза заключается в том, что дисбиотический микробиом аденоидов вносит вклад в патогенез острого среднего отита, прежде всего поддерживая хроническое воспалительное состояние в носоглотке. Это локализованное воспаление, часто усугубляемое вирусными инфекциями, может привести к гипертрофии аденоидов. Увеличенные аденоиды, в свою очередь, могут вызвать дисфункцию евстахиевой трубы, критический фактор в развитии острого среднего отита, нарушая вентиляцию и дренаж среднего уха, независимо от прямого микробного переноса.

Вирусные инфекции верхних дыхательных путей часто предшествуют началу острого среднего отита, создавая воспалительную среду, способствующую бактериальной колонизации и последующей инфекции среднего уха. К числу распространенных вирусов, выявляемых в этом контексте, относятся аденовирус, бокавирус, респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и риновирус. Высокая вирусная нагрузка RSV, в частности, ассоциируется с повышенным риском развития острого среднего отита, особенно при наличии *Streptococcus pneumoniae* или *Haemophilus influenzae* [32]. Данные пандемии COVID-19 показали, что миндалины и аденоиды могут служить значимыми участками заражения SARS-CoV-2 у бессимптомных детей [33].

Хроническое воспаление, характерное для патологии ЛГК, таких как РТ, сопровождается значительными изменениями маркеров как местного, так и системного иммунитета. В системном плане часто наблюдается состояние подавленной иммунологической реактивности, что проявляется в снижении количества циркулирующих CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов, снижении иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ и повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Гуморальный иммунитет также может быть затронут: в некоторых сообщениях отмечается повышение уровня IgM и IgG в сыворотке

крови и снижение концентрации IgA в крови и ротоглоточном секрете, что часто сопровождается дефицитом важного антимикробного фермента – лизоцима. Местные и системные провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерферон-гамма (IFN- γ), часто обнаруживаются повышенными у людей с хроническим воспалением миндалин [34].

Гипертрофия миндалин, особенно в контексте детского СОАС, которое часто связано с гипертрофией аденоидно-tonsиллярной ткани, может характеризоваться более активным врожденным иммунитетом и воспалительными реакциями по сравнению с миндалинами, пораженными только рецидивирующим воспалением. В частности, считается, что в гипертрофированных миндалинах детей с СОАС резидентные провоспалительные В-клетки, продуцирующие TNF- α , и Т-клетки, продуцирующие IL-17, играют решающую роль в поддержании увеличения ткани и хронического воспаления. Гипертрофия аденоидов также связана с дисбалансом подмножеств Т-хелперных клеток, например, соотношением Th1/Th2 [35]. Специфика микробного дисбиоза при различных патологиях ЛГК, вероятно, определяет тип и интенсивность местного иммунного ответа (например, преимущественно Th1, Th2 или Th17-воспалительная среда). Такой локальный иммунный перекос, если он становится хроническим, может не только «увечивать» само заболевание ЛГК, но и «обучить» или стимулировать системные иммунные реакции. Например, устойчивая активация Th17 в миндалинах под воздействием постоянного специфического микробного консорциума может привести к генерации и миграции патогенных Th17-клеток в отдаленные анатомические области, способствуя тем самым развитию или обострению аутоиммунных заболеваний. Даже незначительные сдвиги в микробиоме ЛГК, потенциально происходящие до начала явного местного заболевания, могут влиять на восприимчивость или устойчивость хозяина к системным воспалительным заболеваниям или аутоиммунным состояниям. Потенциальные механизмы, опосредующие эти отдаленные связи, включают микробную транслокацию, прямой иммунный прайминг в ЛГК с последующей системной транспортировкой иммунных клеток или медиаторов, а также сложные взаимодействия в рамках оси «рот – кишечник – ЛГК».

Дисбиоз в полости рта, который неизменно затрагивает ЛГК, связан с целым рядом системных заболеваний через механизмы, включающие микробную транслокацию. Патогены или продукты их жизнедеятельности могут транслоцироваться из полости рта (и соответственно ЛГК) в отдаленные участки, такие как кишечник, или непосредственно в кровоток, влияя на заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания, на восприимчивость к респираторным инфекциям или их тяжесть [36]. Бактерии ротовой полости, включая бактерии, выделяемые из ЛГК, постоянно проглатываются и таким образом могут попасть в кишечник. Транслокации и эктопической колонизации оральных бактерий в кишечнике могут способствовать факторы, нарушающие слизистый барьер полости рта

(например, хроническое воспаление при пародонтите или тонзиллите), или условия, изменяющие среду кишечника (например, пониженная кислотность желудка, применение антибиотиков).

Ось «рот – кишечник – ЛГК» является двунаправленной и включает в себя сложную сеть иммунных взаимодействий слизистой оболочки. Известно, что дисбиоз кишечника модулирует системный иммунный тонус и воспалительный статус, что, в свою очередь, может влиять на иммунную реактивность ЖКТ и его восприимчивость к местному дисбиозу и патологии [37]. И наоборот, хроническое воспаление и дисбиоз в ЛГК могут привести к постоянному заглатыванию медиаторов воспаления, микробных продуктов и даже интактных микробов, что впоследствии может повлиять на здоровье и проницаемость кишечника. Эта взаимосвязь подразумевает, что терапевтические мероприятия, направленные на один участок (например, пероральные пробиотики для здоровья ЖКТ или пробиотики, направленные на кишечник, для лечения системных заболеваний), могут оказывать взаимное влияние на другой. Понимание этой двунаправленной взаимосвязи имеет решающее значение для разработки целостных терапевтических подходов к патологиям ЛГК и связанным с ними системным заболеваниям.

Концепция тонзил-индуцированного аутоиммунного/воспалительного синдрома (ТИАС) была предложена для описания группы заболеваний, в которых хроническое воспаление и иммунная дисрегуляция, происходящие из миндалин, предположительно играют патогенную роль. В рамках этого синдрома рассматриваются такие заболевания, как IgA-нефропатия (IgAN), псориаз и, возможно, ревматоидный артрит (РА), а в основе гипотезы часто лежит нарушение иммунной толерантности к микроорганизмам, обитающим в миндалинах [38].

Предполагается, что распространенный гломерулонефрит, IgAN, возникает в результате aberrантного иммунного ответа слизистой оболочки, особенно миндалин, против комменсальных бактерий. Исследования, сравнивающие микробиомы крипт миндалин пациентов с IgAN и тех, кто страдает от РТ, но не имеет заболевания почек, обнаружили заметное сходство, что позволяет предположить наличие общего микробного триггера или предрасположенности. У пациентов с IgAN в тканях миндалин часто наблюдается преобладание определенных бактериальных родов, таких как *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Sphingomonas* и *Treponema*. Более того, IgA-антитела пациентов с IgAN демонстрируют преимущественное связывание с бактериями из филума *Bacteroidetes* в миндалинах по сравнению с пациентами с РТ [39].

Микробиота миндалин у больных РА характеризуется дисбиозом, в частности, обогащением патогенными видами стрептококков, включая *S. pyogenes*, *S. dysgalactiae* и *S. agalactiae*. Было показано, что колонизация этими специфическими штаммами стрептококков значительно усугубляет тяжесть артрита и усиливает аутоиммунные реакции в животных моделях РА (коллаген-индуцированный артрит) [40]. Изменения в тонзиллярной микробиоте также связаны с системным воспалением при псориазе.

Пациенты с псориазом демонстрируют особый тонзиллярный микробный профиль, включая повышенную распространенность *Bacteroidales* и снижение *Rothia mucilaginosa*. Эти микробные сдвиги связаны с нарушениями в местных тонзиллярных метаболических путях, имеющих решающее значение для производства короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), что, в свою очередь, коррелирует с более низкими уровнями КЦЖК в сыворотке крови и системными маркерами воспаления у этих пациентов [41].

С гипертрофией аденоидов у детей часто ассоциируется аллергический ринит (АР). Исследования показали, что гипертрофированные аденоиды у детей-аллергиков демонстрируют типичные иммунологические реакции при воздействии специфических аллергенов. Хотя прямые причинно-следственные связи между конкретными дисбиотическими состояниями ЛГК и возникновением аллергии еще не до конца выяснены, не вызывает сомнений основная функция ЛГК по отбору аллергенов из воздуха [42].

Применение пероральных пробиотиков при патологиях ЛГК направлено на восстановление микробного баланса, подавление патогенов и модуляцию местных иммунных реакций. *Streptococcus salivarius K12* – один из наиболее подробно изученных пероральных пробиотиков для здоровья верхних дыхательных путей. Многочисленные метаанализы и клинические исследования подтвердили его эффективность в профилактике фарингита, фаринготонзиллита (бактериального или вирусного происхождения) и острого среднего отита как у детей, так и у взрослых [43]. *Lactobacillus rhamnosus GG (L.GG)* – еще один хорошо изученный пробиотик, известный прежде всего своей пользой для здоровья кишечника. Однако имеются данные о его способности после перорального применения достигать аденоидов и миндалин и восстанавливаться в их тканях [44].

Основной механизм, с помощью которого некоторые пероральные пробиотики оказывают защитное действие, – это выработка антимикробных веществ, в частности бактериоцинов. Такие штаммы, как *Streptococcus salivarius K12* (известный под названием «BLIS K12») и *Streptococcus salivarius 24SMB*, являются хорошо задокументированными производителями бактериоцинов, включая саливарицин A2, саливарицин В и blpU. Эти пептиды проявляют прямую ингибирующую активность против ряда ключевых патогенов ЛГК, таких как *Streptococcus pyogenes* (стрептококк группы А), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Воздействуя непосредственно на эти патогены, такие пробиотики могут помочь справиться и предотвратить инфекции в полости рта и верхних дыхательных путях, способствуя оздоровлению местного микробного баланса [45].

Для того чтобы пробиотики оказывали устойчивое благоприятное воздействие в ЛГК, важна их способность прикрепляться к поверхностям слизистой оболочки и создавать хотя бы преходящую колонизацию [46]. *Streptococcus salivarius K12* продемонстрировал способность колонизировать носоглотку и аденоидную ткань, причем эта способность сохранялась даже после прекращения его приема [47]. Аналогичным образом, *L.GG*

был успешно извлечен из тканей аденоидов и миндалин после перорального употребления, что указывает на его способность достигать этих компонентов ЛГК и обитать в них [48]. *L.GG* характеризуется сильной адгезией к эпителиальным клеткам, выживанием в кислой желудочной среде и производством биопленок [49]. Эта колонизация имеет решающее значение, поскольку позволяет пробиотикам эффективно конкурировать с патогенными микроорганизмами за важные места связывания на слизистой и за доступные питательные вещества – механизм, известный как конкурентное исключение [50].

Помимо прямого антимикробного действия и конкуренции, **пероральные пробиотики могут существенно модулировать местные иммунные реакции в ЛГК.** Например, было показано, что *Streptococcus salivarius K12* влияет на местную цитокиновую среду, повышая в слюне уровень IFN- γ , важного противовирусного цитокина, и снижая высвобождение провоспалительного хемокина IL-8. Эти действия указывают на противовирусный и противовоспалительный потенциал. Кроме того, *S. salivarius K12* может усиливать слюнные IgA-ответы, которые имеют решающее значение для защиты слизистой оболочки от патогенов в «воротах» дыхательных и пищеварительных путей [51].

Штаммы *Lactobacillus*, включая хорошо изученные *L.GG* и *Lactobacillus helveticus*, также известны своими иммуномодулирующими способностями. Они могут стимулировать иммунный ответ 1-го типа, увеличивать выработку регуляторных цитокинов, таких как IL-10, и стимулировать выработку макрофагами других цитокинов, таких как IL-12 и TNF- α . Они также играют роль в стимулировании выработки IgA, что способствует дальнейшему укреплению мукозального иммунитета [52]. Иммуоиндуктивные участки внутри ЖКТ, богатые дендритными клетками и Т-лимфоцитами, являются ключевыми мишенями для этих иммуномодулирующих действий, позволяя пробиотикам не только «общаться» с местным иммунитетом хозяина, но и формировать его [53]. При выборе пробиотических штаммов для лечения заболеваний ЛГК следует учитывать не только их антимикробный спектр против конкретных патогенов, но и их специфические иммуномодулирующие профили и их соответствие конкретной иммунной дисрегуляции, присутствующей при данной патологии ЛГК.

Метаанализ, опубликованный в апреле 2025 г., показал, что одноштабные пробиотики были более эффективны, чем многоштабные для профилактики острого среднего отита [54], что еще раз говорит о том, что целенаправленное действие хорошо охарактеризованного штамма с известными механизмами может быть лучше, чем более широкий, менее специфичный подход. Эффективность пероральных пробиотиков при патологиях ЛГК, по-видимому, в значительной степени зависит от специфичности штамма и способа местной доставки. Хотя системные эффекты пробиотиков, действующих на кишечник, вполне вероятны и признаны, для достижения прямого и значительного влияния на состояние ЛГК, вероятно, **требуются пробиотики, способные эффективно колонизировать**

и выполнять свои функции в рото- и носоглотке. Для этого необходимо использовать штаммы, адаптированные к этой специфической нише, такие как некоторые виды *Streptococcus salivarius*, которые естественным образом обитают в ротовой полости и оказывают локальные эффекты. Поэтому очень важны методы доставки, обеспечивающие длительный местный контакт и жизнеспособность пробиотика в целевом месте, такие как пастилки или спрей для полости рта/глотки [55].

В продольном исследовании, в котором изучался спрей для полости рта, содержащий *Streptococcus salivarius 24SMBc* и *Streptococcus oralis 89a*, у детей с аденоидной гипертрофией было отмечено несколько положительных результатов: снижение частоты инфекций верхних дыхательных путей и уменьшение количества потенциальных патогенов, таких как *Haemophilus spp.*, *Streptococcus mitis* и *Gemella haemolysans* в фарингеальной и назальной микробиоте. Одновременно с этим в микробиоте глотки детей, прошедших лечение, наблюдалось увеличение количества полезных микроорганизмов [56]. Аналогичным образом, использование пастилок *Lactobacillus helveticus MIMLh5* у детей с рецидивирующими инфекциями горла и миндалин привело к значительному снижению количества положительных посевов из горла, что свидетельствует о благоприятном изменении микробной среды ротоглотки [57].

Хотя исследования, например использования спрея *S. salivarius 24SMBc* и *S. oralis 89a* для лечения аденоидной гипертрофии и пастилки *L. helveticus MIMLh5* для лечения рецидивирующих инфекций горла, показывают многообещающие результаты, существует необходимость в проведении более крупных, хорошо спланированных плацебо-контролируемых продольных исследований. Эти исследования должны не только оценивать клинические конечные точки (например, частоту и тяжесть инфекций, необходимость хирургического вмешательства, качество жизни), но и включать комплексный анализ (метагеномику, метатранскриптомику, метаболомику, протеомику) образцов ЛГК в нескольких временных точках. Такие исследования крайне важны для понимания динамики вызванных пробиотиками изменений во всей экосистеме ЛГК (бактерии, грибы и вирусы) и для соотнесения этих изменений с местным и системным иммунным ответом и устойчивым клиническим эффектом. Такая глубина данных необходима для перехода от эмпирического использования пробиотиков к научно обоснованным, целенаправленным вмешательствам.

В настоящее время проводится клиническое исследование 3 кафедр Медицинского института РУДН (оториноларингологии, микробиологии им. В.С. Киктенко и диетологии и клинической нутрициологии) по изучению сравнительной эффективности двух биотических препаратов (синбиотика и метапробиотика) при стандартной терапии хронического тонзиллита. Оба препарата представлены в форме порошка для рассасывания. Метапробиотик содержит лактат кальция и полифруктозаны («Стим», ООО «В-МИН+»).

Синбиотик («Флориза», «Farmaceutici Procemsa S.p.A.», Италия) содержит пробиотические штаммы бифидобактерий *Bifidobacterium lactis* BI-04, лактобактерий *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *Lactobacillus rhamnosus*

Lr-32, предназначен для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры. Кроме того, австралийские ученые в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показали, что пробиотический прием *B. lactis B1-04* снижает заболеваемость верхних дыхательных путей (ОР 0,73; 95% доверительный интервал 0,55–0,95; $p=0,022$), а результаты *in vitro* подтвердили, что B1-04 модулирует противовирусные иммунные ответы и усиливает выработку цитокинов во время имитации вирусной нагрузки в иммунных клетках [58].

Пробиотикам, входящим в состав синбиотика «Флориоза», не требуется защитная капсула, так как отличием этих штаммов является высокая кислото-, пепсино- и желчустойчивость. Содержимое пакета-саше полностью растворяется в полости рта. Поэтому данная комбинация штаммов действует не только в кишечнике, но и благодаря выраженной экспозиции местного действия способствует нормализации микрофлоры начиная с полости рта.

Синбиотик «Флориоза» содержит в одном саше 800 мг инулина, включение которого создает питательную среду для лактобактерий и бифидобактерий. Кроме того, в процессе метаболизма из инулина в кишечнике образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые улучшают защитную функцию кишечника и иммунный ответ организма. В состав Флориозы также входят витамины группы В: B_1 (1,1 мг), B_2 (1,4 мг), B_6 (1,4 мг), B_{12} (2,5 мкг). При нарушении микробиоценоза важно компенсировать недостаток витаминов, в частности группы В, которые играют важную роль в обмене веществ. [59, 60].

Комплексное обследование включает оценку влияния местных биотических препаратов на воспаление, показатели иммунитета и микробиоценоз полости рта в дополнение к стандартной терапии. В случае успеха это исследование станет основой для новой стратегии профилактики и терапии тонзиллита и заболеваний полости рта.

Заключение

Конечной целью всех исследований является переход к персонализированным пробиотическим стратегиям для лечения заболеваний ЛГК. Этот подход признает, что «универсальные» пробиотические вмешательства вряд ли будут универсально эффективными из-за значительной межиндивидуальной вариативности исходного микробиома ЛГК, генетики хозяина, иммунного статуса и факторов образа жизни. Создание более целенаправленных терапевтических стратегий, включая разработку пробиотиков нового поколения, специально предназначенных для восстановления функциональных нарушений в ЛГК или для модуляции специфических иммунных путей, научно обоснованный выбор оптимальных пробиотических штаммов, дозировок и способов доставки для различных заболеваний, связанных с ЛГК, позволит разработать персонализированные пробиотические стратегии с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Список литературы /References

1. Von Waldeyer-Hartz H.W.G. Über den lymphatischen Apparat des Pharynx. Dtsch. Med. Wochenschr. 1884; 10: 313.
2. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека. Т. 3: Учение о сосудах и лимфоидных органах / 7-е изд., перераб. В 4 т. М.: Новая волна, 2009. 216 с. ISBN 978-5-7864-0201-9. С. 170–171, 196.

3. Sinelnikov R.D., Sinelnikov Ya.R., Sinelnikov A.Ya. Atlas of Human Anatomy. Vol. 3: Theory of Vessels and Lymphoid Organs / 7th ed., revised. In 4 volumes. Moscow: Novaya Volna, 2009. 216 p. (In Russ.). ISBN 978-5-7864-0201-9. Pp. 170–171, 196.
4. Анатомия человека / под ред. М.Р. Сапина. 5-е изд., перераб. и доп. В 2 т. М.: Медицина, 2001. 640 с. ISBN 5-225-04585-5 / ISBN 5-225-04586-3. С. 503–511 (т. 1), 97, 102–107 (т. 2). Human Anatomy / edited by M.R. Sapin. 5th ed., revised, and enlarged. In 2 volumes. Moscow: Meditsina, 2001. 640 p. (In Russ.). ISBN 5-225-04585-5 / ISBN 5-225-04586-3. pp. 503–511 (vol. 1), 97, 102–107 (vol. 2).
5. Study of "Waldeyer's ring" in Human Anatomy and its importance - A Literature Review". International Journal of Emerging Technologies and Innovative Research (www.jetir.org). ISSN: 2349-5162. 2023 May; 10 (5): d692-d695. Available: <http://www.jetir.org/papers/JETIR2305391.pdf>
6. Masieri S., Trabattani D., Incorvaia C., De Luca M.C., Dell'Albani I., Leo G., Frati F. (2013). A role for Waldeyer's ring in immunological response to allergens. Current Medical Research and Opinion. 30 (2): 203–205. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.855185>
7. Man WH, de Steenhuijsen Pijters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. Nat Rev Microbiol. 2017 May; 15 (5): 259–270. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28316330; PMCID: PMC7097736.
8. Masieri S., Trabattani D., Incorvaia C., De Luca MC, Dell'Albani I, Leo G, Frati F. A role for Waldeyer's ring in immunological response to allergens. Curr Med Res Opin. 2011 Feb; 30 (2): 203–5. Doi: 10.1185/03007995.2013.855185. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24127824.
9. Man WH, de Steenhuijsen Pijters WA, Bogaert D. Микробиота дыхательных путей: привратник здоровья дыхательных путей. Nat Rev Microbiol. май 2017; 15 (5): 259–270. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14. Epub 2017 20 марта. PMID: 28316330; PMCID: PMC7097736.
10. Del Chierico F, Piazzesi A, Ficarelli EV, Ristori MV, Pironi I, Russo A, Citerà N, Macari G, Santariero S, Bianco F, Antenucci V, Damiani V, Mercuri L, De Vincentis GC, Putignani L. 2024. Changes in the pharyngeal and nasal microbiota in pediatric patients with adenotonsillar hypertrophy. Microbiol Spectr 12: e00728–24. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00728-24>
11. Johnston JJ, Douglas R. Adenotonsillar microbiome: an update. Postgrad Med J. 2018 Jul; 94 (1113): 398–403. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-135602. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29884749.
12. Lim Y, Totiska M, Morrison M, Punyadeera C. Oral microbiome: A New biomarker reservoir for oral and oropharyngeal cancers. Theranostics. 2017; 7: 4313–21. DOI: 10.7150/thno.21804
13. Belvancikova P, Splichalova P, Videnska P, Gardlik R. The Human Mycobiome: Colonization, Composition and the Role in Health and Disease. Journal of Fungi. 2022; 8 (10): 1046. <https://doi.org/10.3390/jof8101046>
14. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. J Oral Maxillofac Pathol. 2019 Jan-Apr; 23 (1): 122–128. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18. PMID: 31110428; PMCID: PMC6503789.
15. Sharma N, Bhatia S, Sodhi AS, Batra N. Oral microbiome and health. AIMS Microbiol. 2018; 4: 42–66. DOI: 10.3934/microbiol.2018.1.42
16. Wang L, Xu D, Huang Q, Yang G, Zhang M, Bi J, Shan J, Li E, He S. Characterization of Tonsil Microbiota and Their Effect on Adenovirus Reactivation in Tonsillectomy Samples. Microbiol Spectr. 2021 Oct 31; 9 (2): e0124621. DOI: 10.1128/Spectrum.01246-21. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34668748; PMCID: PMC8528100.
17. Sato M, Li H, Kizler MR, Werhagen JA, Williams JV, Chappell JD, Tang YW, Wright PF. Detection of viruses in human adenoid tissues by use of multiplex PCR. J Clin Microbiol. 2009 Mar; 47 (3): 771–3. DOI: 10.1128/JCM.02331-08. Epub 2008 Dec 30. PMID: 19116356; PMCID: PMC2650959.
18. Johnston JJ, Douglas R. Adenotonsillar microbiome: an update. Postgrad Med J. 2018 Jul; 94 (1113): 398–403. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-135602. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29884749.
19. Wang Q, Du J, Jie C, Qiyang H, Luo R, Li W. Bacteriology and antibiotic sensitivity of tonsillar diseases in Chinese children. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274: 3153–3159. DOI: 10.1007/s00405-017-4603-y
20. Pontin IPO, Sanchez DCJ, Di Francesco R. Asymptomatic group A streptococcus carriage in children with recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016; 86: 57–59. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.03.044
21. Protes M, Tamashiro E, Proenca-Modena JL, Criado MF, Saturno TH, Oliveira AS, Buzatto GP, Jesus BLS, Jacob MG, Carezzi LR, Demarco RC, Massuda ET, Aragon D, Valera FCP, Arruda E, Anselmo-Lima WT. 2018. The relationship between colonization by Moraxella catarrhalis and tonsillar hypertrophy. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2018; 5406467. DOI: 10.1155/2018/5406467
22. Jensen A, Fagø-Olsen H, Sørensen CH, Kilian M. Molecular mapping to species level of the tonsillar crypt microbiota associated with health and recurrent tonsillitis. PLoS One. 2013; 8: e56418. DOI: 10.1371/journal.pone.0056418
23. Wu S, Hammarstedt-Nordenvall L, Jangard M, Cheng L, Radu SA, Angelidou P, Zha Y, Hamsten M, Engstrand L, Du J, Ternhag A. Tonsillar Microbiota: a Cross-Sectional Study of Patients with Chronic Tonsillitis or Tonsillar Hypertrophy. mSystems. 2021 Mar 9; 6 (2): e01302–20. DOI: 10.1128/mSystems.01302-20. PMID: 33688019; PMCID: PMC8547005.
24. Jeong JH, Lee DW, Ryu RA, Lee YS, Lee SH, Kang JO, Tae K. Bacteriologic comparison of tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. Laryngoscope. 2007; 117: 2146–2151. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31814543c8
25. Kim K.S., Min H.J. Correlations Between the Adenotonsillar Microbiome and Clinical Characteristics of Pediatric Patients with Snoring. Clin. Exp. Otorhinolaryngol. 2021; 14: 295–302. DOI: 10.21053/ceo.2020.01634
26. Jensen A, Fagø-Olsen H, Sørensen CH, Kilian M. Molecular mapping to species level of the tonsillar crypt microbiota associated with health and recurrent tonsillitis. PLoS One. 2013; 8 (2): e56418. DOI: 10.1371/journal.pone.0056418. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23437130; PMCID: PMC3578847.
27. Kostić M., Ivanov M., Babić S.S., Tepavčević Z., Radanović O., Soković M., Čirić A. Analysis of tonsil tissues from patients diagnosed with chronic tonsillitis-microbiological profile, biofilm-forming capacity and histology. Antibiotics. 2022; 11: 1747. DOI: 10.3390/antibiotics11121747
28. Denton O, Wan Y, Beattie L, Jack T, McGoldrick P, McAllister H, Mullan C, Douglas CM, Shu W. Understanding the Role of Biofilms in Acute Recurrent Tonsillitis through 3D Bioprinting of a Novel Gelatin-PEGDA Hydrogel. Bioengineering. 2024; 11 (3): 202. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11030202>
29. Klagisa R, Racaenik K, Broks R, Balode AO, Kise L, Kroica J. Analysis of Microorganism Colonization, Biofilm Production, and Antibacterial Susceptibility in Recurrent Tonsillitis and Peritonsillar Abscess Patients. Int J Mol Sci. 2022 Sep 7; 23 (18): 10273. DOI: 10.3390/ijms231810273. PMID: 36142185; PMCID: PMC9499404.
30. Klagisa R, Racaenik K, Broks R, Balode AO, Kise L, Kroica J. Analysis of Microorganism Colonization, Biofilm Production, and Antibacterial Susceptibility in Recurrent Tonsillitis and Peritonsillar Abscess Patients. Int J Mol Sci. 2022 Sep 7; 23 (18): 10273. DOI: 10.3390/ijms231810273. PMID: 36142185; PMCID: PMC9499404.
31. Sokolovs-Karijs O, Brīvība M, Saksis R, Rozenberga M, Bunka L, Grotto F, Ošīte J, Reinis A, Sumerauga G, Krūmiņa A. Comparing the Microbiome of the Adenoids in Children with Secretory Otitis Media and Children without Middle Ear Effusion. Microorganisms. 2024; 12 (8): 1523. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12081523>
32. Xu J, Dai W, Liang Q, Ren D. The microbiomes of adenoid and middle ear in children with otitis media with effusion and hypertrophy from a tertiary hospital in China. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020 Jul; 134: 110058. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110058. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32388082.
33. Pettigrew MM, Gent JF, Pyles RB, Miller AL, Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T. Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. J Clin Microbiol. 2011 Nov; 49 (11): 3750–5. DOI: 10.1128/JCM.01186-11. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21900518; PMCID: PMC3209086.

33. Miura C.S., Lima T.M., Martins R.B., Jorge D.M.M., Tamashiro E., Anselmo-Lima W.T., Arruda E., Valerab F.C.P. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in children's tonsils. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2022; 88: 9. DOI: 10.1016/j.bjorl.2022.10.016
34. Bezega M., Zachejylo S., Polianska V., Podovzhni O.: Current views on the functional status of the palatine tonsils in chronic tonsillitis and alternatives in treatment strategies [literature review]. *Pol Otorhino Rev.* 2023; 12 (1): 26–34. DOI: 10.5604/01.3001.0016.3166
35. Zhou X, Wu Y, Zhu Z, Lu C, Zhang C, Zeng L, Xie F, Zhang L, Zhou F. Mucosal immune response in biology, disease prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Jan 8; 10 (1): 7. DOI: 10.1038/s41392-024-02043-4. PMID: 39774607; PMCID: PMC 11707400.
36. Bourgeois Denis, Orsini Giovanna, Carrouel Florence. Editorial: Exploring oral microbiota dysbiosis as a risk factor for oral and non-communicable diseases. *Frontiers in Oral Health.* 2025; 6. DOI: 10.3389/froh.2025.1611120
37. Hmrcir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms.* 2022 Mar 7; 10 (3): 578. DOI: 10.3390/microorganisms10030578. PMID: 35336153; PMCID: PMC 8954387.
38. Li J, Li S, Jin J, Guo R, Jin Y, Cao L, Cai X, Rao P, Zhong Y, Xiang X, Sun X, Guo J, Hu F, Ye H, Jia Y, Xiao W, An Y, Zhang X, Xia B, Yang R, Zhou Y, Wu L, Qin J, He J, Wang J, Li Z. The aberrant tonsillar microbiota modulates autoimmune responses in rheumatoid arthritis. *JCI Insight.* 2024 Aug 20; 9 (18): e175916. DOI: 10.1172/jci.insight.175916. PMID: 39163137; PMCID: PMC 11457857.
39. Hirofumi Watanabe, Shin Goto, Hiroshi Mori, Koichi Higashi, Kazuyoshi Hosomichi, Naotaka Aizawa, Na Takahashi, Masafumi Tsuchida, Yusuke Suzuki, Takuji Yamada, Arata Hori, Iltoro Inoue, Ken Kurokawa, Ichiei Narita, Comprehensive microbiome analysis of tonsillar crypts in IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* Volume 32, Issue 12, Dec 2017; 32 (12): 2072–2079. https://doi.org/10.1093/ndt/gfw343
40. Li J, Li S, Jin J, Guo R, Jin Y, Cao L, Cai X, Rao P, Zhong Y, Xiang X, Sun X, Guo J, Hu F, Ye H, Jia Y, Xiao W, An Y, Zhang X, Xia B, Yang R, Zhou Y, Wu L, Qin J, He J, Wang J, Li Z. The aberrant tonsillar microbiota modulates autoimmune responses in rheumatoid arthritis. *JCI Insight.* 2024 Aug 20; 9 (18): e175916. DOI: 10.1172/jci.insight.175916. PMID: 39163137; PMCID: PMC 11457857.
41. Jiaoling Chen, Xuan Liu, Yaxing Bai, Xin Tang, Ke Xue, Zhenlai Zhu, Wanting Liu, Jiaqi Wang, Caiyu Wang, Hongjiang Qiao, Erle Dang, Wen Yin, Gang Wang, Shuai Shao. Tonsillar microbiota alterations contribute to immune responses in psoriasis by skewing aged neutrophils. *British Journal of Dermatology.* 2025; 191(134). https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf134
42. Masieri S, Trabattoni D, Incorvaia C, De Luca MC, Dell'Albani I, Leo G, Frati F. A role for Waldeyer's ring in immunological response to allergens. *Curr Med Res Opin.* 2014 Feb; 30 (2): 203–5. DOI: 10.1185/03007795.2013.855185. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24127824.
43. Tagg JR, Harold LK, Hale JDF. Review of *Streptococcus salivarius* BLS K12 in the Prevention and Modulation of Viral Infections. *Applied Microbiology.* 2025; 5 (1): 7. https://doi.org/10.3390/applmicrobiol5010007
44. Swanljung E, Tapiovaara L, Lehtoranta L, Mäkiuokko H, Roivainen M, Korpela R, Pitkäranta A. *Lactobacillus rhamnosus* GG in adenoid tissue: Double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Otolaryngol.* 2015 Aug; 135 (8): 824–30. DOI: 10.3109/00016489.2015.1027412. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25813240.
45. Tagg JR, Harold LK, Hale JDF. Review of *Streptococcus salivarius* BLS K12 in the Prevention and Modulation of Viral Infections. *Applied Microbiology.* 2025; 5 (1): 7. https://doi.org/10.3390/applmicrobiol5010007
46. Power D.A., Burton J.P., Chilcott C.N., Dawes P.J., Tagg J.R. Preliminary investigations of the colonization of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 1261–1263. DOI: 10.1007/s10096-008-0569-4
47. Alexander Bertuccioli, Marco Rocchi, Ilaria Morganti, Giorgia Vici, Marco Gervasi, Stefano Amatori, Davide Sisti. *Streptococcus salivarius* K12 in pharyngotonsillitis and otitis media – a meta-analysis. *Nutraceuticals.* 2019; 2: 80–88. DOI: 10.17470/NF-019-0011
48. Swanljung E, Tapiovaara L, Lehtoranta L, Mäkiuokko H, Roivainen M, Korpela R, Pitkäranta A. *Lactobacillus rhamnosus* GG in adenoid tissue: Double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Otolaryngol.* 2015 Aug; 135 (8): 824–30. DOI: 10.3109/00016489.2015.1027412. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25813240.
49. Lucio Capurso, MD. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG. A Review. *J Clin Gastroenterol.* March 2019; 53: 1.
50. Harini Priya Vishnu (2012). *Probiotics and Oral Health, Oral Health Care – Pediatric, Research, Epidemiology and Clinical Practices*, Prof. Mandeep Viri (Ed.), ISBN: 978-953-51-0133-8, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/oral-health-care-pediatric-research-epidemiology-and-clinical-practices/probiotics-oral-health>.
51. Tagg JR, Harold LK, Hale JDF. Review of *Streptococcus salivarius* BLS K12 in the Prevention and Modulation of Viral Infections. *Applied Microbiology.* 2025; 5 (1): 7. https://doi.org/10.3390/applmicrobiol5010007
52. Masieri S, Trabattoni D, Incorvaia C, De Luca MC, Dell'Albani I, Leo G, Frati F. A role for Waldeyer's ring in immunological response to allergens. *Curr Med Res Opin.* 2014 Feb; 30 (2): 203–5. DOI: 10.1185/03007795.2013.855185. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24127824.
53. Harini Priya Vishnu (2012). *Probiotics and Oral Health, Oral Health Care – Pediatric, Research, Epidemiology and Clinical Practices*, Prof. Mandeep Viri (Ed.), ISBN: 978-953-51-0133-8, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/oral-health-care-pediatric-research-epidemiology-and-clinical-practices/probiotics-oral-health>.
54. Mosquera FEC, de la Rosa Caldas M, Naranjo Rojas A, Perla CL, Liscano Y. Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Supplementation for the Prevention and Treatment of Acute Otitis Media: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children.* 2025; 12 (5): 591. https://doi.org/10.3390/children12050591
55. Federica Del Chierico, Antonia Piazzesi, Ersilia Vita Fiscarelli et al. Changes in the pharyngeal and nasal microbiota in pediatric patients with adenotonsillar hypertrophy. *Microbiology Spectrum.* Sept 2024; 12 (10): e0072824. DOI: 10.1128/spectrum.00728-24
56. Del Chierico F, Piazzesi A, Fiscarelli EV, Rivori MV, Pironi I, Russo A, Ciferri N, Macari G, Santariero S, Bianco F, Antenucci V, Damiani V, Mercuri L, De Vincentis GC, Putignani L. Changes in the pharyngeal and nasal microbiota in pediatric patients with adenotonsillar hypertrophy. *Microbiol Spectr.* 2024; 12: e00728-24. https://doi.org/10.1128/spectrum.00728-24
57. Baljosević I, Šubarević V, Stanković K, Bajec Opancić A, Novković M, Petrović M. The Efficacy of Paraprobiotic Lozenges (*Lactobacillus helveticus* MIMH5) for the Prevention of Acute and Chronic Nose and Throat Infections in Children. *Medicina (Kaunas).* 2024 Jul 30; 60 (8): 1235. DOI: 10.3390/medicina60081235. PMID: 39202516; PMCID: PMC 11356307.
58. Latvala S, Lehtinen MJ, Mäkelä SM, Nedveck D, Zabel B, Ahonen I, Lehtoranta L, Turner RB, Liljavirta J. The effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* B-04 on innate antiviral responses in vitro. *Heliyon.* 2024 Apr 15; 10 (8): e29588. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29588. PMID: 38665561; PMCID: PMC 11043947.
59. Wan Z, Zheng J, Zhu Z, Sang L, Zhu J, Luo S, Zhao Y, Wang R, Zhang Y, Hao K, Chen L, Du J, Kan J and He H. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health. *Front. Nutr.* 2022; 9: 1031502. DOI: 10.3389/fnut.2022.1031502
60. Осадчук А.М., Осадчук М.М. Перспективные направления применения пробиотической терапии в гастроэнтерологии. *Поликлиника.* 2025; 3: 18–22. Osadchuk A.M., Osadchuk M.M. Promising directions for the use of probiotic therapy in gastroenterology. *Clinic.* 2025; 3:18–22. (In Russ.).

Статья поступила / Received 09.06.26
Получена после рецензирования / Revised 21.06.2025
Принята в печать / Accepted 30.06.2025

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹, главный научный сотрудник³.
E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Прокопенко Елена Валерьевна, руководитель отдела развития и сопровождения МИС и сервисов департамента по развитию медицинской деятельности ООО «Инвитро»². E-mail: elvprokopenko@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-3811-9459

Подопригора Ирина Викторовна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой микробиологии им. В. С. Киктенко Медицинского факультета¹.
E-mail: podoprigora-iv@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4099-2967

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник³, эксперт Методического аккредитационно-симуляционного центра⁴. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru.
ORCID: 0000-0003-3220-0333

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., проф., декан факультета непрерывного медицинского образования (ФНМО), зав. кафедрой оториноларингологии МИ¹.
E-mail: lrvval04@mail.ru. ORCID 0000-0003-3309-4683

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии Медицинского института¹, главный оториноларинголог Международного медицинского центра «Он клиник». E-mail: loriirina@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-6966-8656

Кузнецова Надежда Владимировна, аспирант кафедры оториноларингологии Медицинского института¹. E-mail: 1142230493@rudn.ru.
ORCID: 0009-0007-5460-5178

Орлова Анастасия Алексеевна, студентка Медицинского института².
E-mail: 1032202909@rudn.ru. ORCID: 0009-0004-1157-8622

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

³ БУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: orlova-sv@rudn.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Прокопенко Е.В., Подопригора И.В., Никитина Е.А., Попадюк В.И., Кириченко И.М., Кузнецова Н.В., Орлова А.А. Микробиом лимфатического глоточного кольца и пробиотики. *Медицинский алфавит.* 2025; (19): 72–79. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-72-79

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, chief researcher³. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Prokopenko Elena V., head of Dept of Development and Support of MIS and Services of the Dept for the Development of Medical Activities of Invitro LLC². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Podoprigora Irina V., PhD Med, associate professor, head of Dept of Microbiology named after V. S. Kiktenko of the Faculty of Medicine¹.
E-mail: podoprigora-iv@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4099-2967

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, researcher³, expert of the Methodological Accreditation and Simulation Center⁴. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Popadyuk Valentin I., DM Sci (habil.), professor, dean of Faculty of Continuing Medical Education Faculty, head of Dept of Otorhinolaryngology MI¹.
E-mail: lrvval04@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3309-4683

Kirichenko Irina M., DM Sci (habil.), professor at Dept of Otorhinolaryngology of the Medical Institute¹. Head of the Dept of Otorhinolaryngology of the International Medical Center On Clinics. E-mail: loriirina@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6966-8656

Kuznetsova Nadezhda V., postgraduate student at Dept of Otorhinolaryngology of the Medical Institute¹. E-mail: 1142230493@rudn.ru. ORCID: 0009-0007-5460-5178

Orlova Anastasia A., student at Institute of Medicine². E-mail: 1032202909@rudn.ru. ORCID: 0009-0004-1157-8622

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: orlova-sv@rudn.ru

For citation: Orlova S.V., Prokopenko E.V., Podoprigora I.V., Nikitina E.A., Popadyuk V.I., Kirichenko I.M., Kuznetsova N.V., Orlova A.A. Microbiome of the lymphatic pharyngeal ring and probiotics. *Medical alphabet.* 2025; (19): 72–79. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-72-79

