**ANATASİYA**

|  |  |
| --- | --- |
| ***Təşkilatın adı*** | Azərbaycan Respublikası Səhiyyə NazirliyiAzərbaycan Tibb Universiteti |
| ***Sənədin növü*** | Tibb üzrə Fəlsəfə Doktoru adını almaq üçünDissertasiya işinin**ANNOTASİYASI** |
| ***Tədqiqat işinin adı*** | Uşaqlarda kəskin övrə zamanı bağırsaq mikroflorasının immun sistemlə əlaqəsi və korreksiyası  |
| ***Tədqiqat mövzusunun aid olduğu elmi problemin adı*** | Uşaqlarda kəskin övrə zamanı bağırsaq mikrobiyotlarının immun sistemlə əlaqəsi |
| ***Qeydiyyata alındığı Elmi Şuranın adı*** |  ATU-nun II müalicə-profilaktika fakültəsinin Elmi Şurası |
| ***Qeydiyyat tarixi*** | 3 dekabr 2018-ci il(2 saylı) |
| ***İxtisas şifri*** | 3220.01 |
| ***İxtisasın adı*** | Pediatriya |
| ***İcraçının statusu*** | Doktorant |
| ***İcraçı*** | Şixəmmədova Aysel Camaləddin qızı |
| ***Təvəllüdü*** | 13.02.1987 |
| ***Cinsi*** | Qadın |
| ***İş yeri və vəzifəsi*** | II müalicə profilaktika fakultəsinin II Uşaq xəstəlikləri kafedrasının doktorantı |
| ***Əlaqə*** | Tel: 994 51 441 44 22, e-mail: ayselshikhammadova87@gmail.com |
| ***Elmi rəhbər*** | Tibb üzrə elmlər doktoru, professor Sultanova Nailə Həsən qızı, II müalicə-profilaktika fakultəsinin II Uşaq xəstəlikləri kafedrası, tel: 994 50 790 46 96, e-mail: nailasultanova069@gmail.com |
| ***Elmi məsləhətçi*** | Yoxdur |
| ***Sponsor*** | Tədqiqatçının özü |
| ***Tədiqiatın yerinə yetiriləcəyi yerli təşkilat*** | Azərbaycan Tibb Universiteti Tədris-Terapevtik klinika, Bakı şəhəri, Mərdanov qardaşları küç. 100, Tel: (+99412) 441-33-18, (+99412) 441-33-48 6 saylı Uşaq klinik xəstəxanası, Bakı, Nərimanov rayonu, Koroğlu Rəhimov küçəsi, 29, **Tel:** (+99412) 567-95-89, (+99412) 566-33-15Azərbaycan Tibb Universiteti Elmi-Tədqiqat İmmunologiya laboratoriyası, Bakı şəhəri, Səməd Vurğun küç.167, **Tel:** (+99412) 597-37-06, (+99412) 597-38-88Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzi,Bakı şəhəri,Mirəli Qaşqay 145, Tel: (+99412) 440 53 18 |
| ***Tədiqiatın yerinə yetiriləcəyi xarici təşkilat (lar)*** | Yoxdur |
| ***Şəhər və il*** | Bakı, 2018 |
| ***Maraqların toqquşması*** | Yoxdur  |

**TƏDQİQATIN MƏZMUNU**

|  |  |
| --- | --- |
| ***İşin adı*** | Uşaqlarda kəskin övrə zamanı bağırsaq mikroflorasının immun sistemlə əlaqəsi və korreksiyası. |
| ***Problem*** | Kəskin övrənin müalicəsində müasir aspektlərin axtarışı.  |
| ***Məqsəd*** | Uşaqlarda kəskin övrə zamanı bağırsaq mikrobiyotasının immun sistem ilə qarşılıqlı əlaqəsini öyrənməklə yanaşı onların müalicəsində aparılan farmakokorreksiyanın klinik-immunoloji xüsusiyyətlərinin qiymətləndirilməsindən ibarətdir. |
| ***Obyekt və müdaxilələr – (xəstə qrupları və müdaxilələr/proseduralar)*** | Qarşiya qoyulan vəzifələrin həlli üçün 80-ı xəstə,20-i praktik sağlam uşaq nəzarət qrupu olmaqla,100 uşaq tədqiqata cəlb olunacaqdır. Tədqiqatın vəzifələrinə uyğun olaraq,aparılan müalicəyə əsasən xəstələri 3 qrupa ayıracaqlar: I qrup simbiotik müalicəsi alan 50 xəstə. II qrup müalicədən sonrakı 30 xəstə.  III qrup sağlam uşaqlardan ibarət nəzarət qrupu 20 nəfər.Bütün uşaqlarda kəskin övrə üçün tövsiyə edilən standart klinik müayinə keçiriləcəkdir.Laboratoriya tədqiqatında qanın ümumi analizi göstəricilərinin, bir sıra sitokinlərin (interleykin 9, interleykin 17 və TNF β) konsentrasiyalarının tədqiqi,agız boşluğunda sekretor Ig A təyin edilməsi və bağırsaq mikrobiyotlarının (Bifidobacterium spp, E.coli, C.diffıcile, B fragilis group, Lactobacillus spp, Total count) polimeraz zəncir reaksiya (PCR) metodu ilə müəyyən edilməsi daxildir.Tədqiqat xəstəliyin kəskinləşmə və remissiya dövründə aparılacaqdır. |
| ***Əsas qiymətləndirmə kriteriyası və onun ölçmə metodu*** | Xəstəliyin xronik hala keçməsinin qarşısının alınması və onun gedişinin yüngülləşdirilməsi məqsədi ilə tətbiq olunan dərman preparatının tövsiyə edilməsi. |
| ***Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları və onların ölçmə metodları*** | Qan zərdabında interleykinlərin ( İL-9, İL-17, TNF β), ağız boşluğunda sekretor Ig A təyini,bağırsaq mikrobiyotlarının (Bifidobacterium spp, E.coli, C.diffıcile, B fragilis group, Lactobacillus spp, Total count) polimeraz zəncir reaksiyası (PCR) metod ilə təyin edilməsi. |
| ***Açar sözlər*** | Kəskin övrə,mikrobiyota,interleykinlər |
| ***Obyektinə görə işin növü*** | Klinik  |
| ***Məqsədinə görə işin növü*** | Müalicə, profilaktika və elmi-nəzəri  |
| ***Vaxta görə işin növü*** | Prospektiv  |
| ***Klinik tədqiqatın modeli*** | Kliniksınaq  |
| ***Obyekt – xəstələr (material)*** | Kəskin övrə diaqnozu qoyulan oğlan və qızlardan ibarət 80 uşaq müayinəyə cəlb olunacaqdır. |
| ***Daxil etmə kriteriyaları*** | Tədqiqat üçün kəskin övrəli xəstələrin daxil edilməsi planlaşdırılır. |
| ***Çıxarma kriteriyaları*** | -Xronik övrə diaqnozu qoyulan xəstələr |
| ***Randomizasiya üsulu*** | Olmayacaq. |
| ***Müdaxilənin növü*** |  * Dərman – Probiocsin kids
* Diaqnostik test -interleykinlər və sekretor İgA Medispec 6000 M aparatında,bağırsaq mikrobiyotları isə CFX-96 aparatında təyin ediləcəkdir.
 |
| ***Müdaxilənin açıqlaması*** | İnterleykinlər və sekretor İgA Medispec 6000 M aparatında,bağırsaq mikrobiyotları isə CFX-96 aparatında təyin ediləcəkdir.  |
| ***Statistik və riyazi işləmlər*** | Statistik analiz variasiya, diskriminant, dispersiya və korrelyasiya üsulları ilə, hesablamalar EXCEL-2013 elektron cədvəlində və SPSS-20 paket proqramında aparılacaqdır.  |
| ***Aktuallığı*** |  Xronik gedişli xəstəliklər içərisində allergik xəstəliklər xüsusi yer tutur. Uşaqlar arasında allergik xəstəliklərin ildən ilə artması onun patogenezinin heterogen xarakter olması ilə səciyələnir (1,2). Müasir dövrdə allerqologiya və pediatriyada kəskin övrə xəstəliyinin uşaqlar arasında geniş yayılması onun aktuallığını açıqlayır (3).Uşaqlarda kəskin övrə zamanı əsas rol İgE-dən asılı allergik reaksiyalar təşkil etməsi, onun gedişatına allergik iltihabı prosesdə iştirak edən mediatorların hipersekrasiyası nəticəsində hüceyrə biomembranlarınındakı yaranmış struktur - funksional dəyişkənliklər təsir göstərir. (4,5). Bu tip, tosqun hüceyrələrin, bazofillərin allergen və reaginlərin təsiri altında deqranulyasiyası ilə səciyələnir. Bu hüceyrələrin mediatorları xəstəliyin əsas simptomlarının əmələ gəlməsinə səbəb olur (6,7). Dəridə hemoattraktantların (LTB4, İnterleykin 5;8;9;17 qranulositar – makrofaqal koloniyastimuləedici faktor, RANTES) təsiri ilə toplanan limfositlər, eozinofillər, neytrofillər, mastositlərdən histamini azad edən faktor sintez edirlər. (8). Kəskin övrə zamanı qan zərdabında bəzi sitokinlərin səviyyəsinin öyrənilməsinə aid bir sıra elmi tədqiqat işlərin olmasına baxmayaraq, onların təsir mexanizmində aydın olmayan xüsusiyyətlər qalmaqdadır (9). Beləki, ədəbiyyatlarda övrənin kəskinləşməsi və ağır gedişində İL4, İL5, İL13, İL17-nin də səviyyəsinin artması, xəstəliyin patogenetik terapiyası və effektiv müalicə növünün seçimli aparılmasına zəmin verməsi bildirilir (10). Kəskin övrə zamanı sitokinlərin, xüsusilə də İL 9, İL17, TNF b-nin rolu tam öyrənilməmişdir. Sitokinlər və onların bioloji effektləri haqqında məlumatlar hələ də məhdud olaraq qalır.Ona görə də sitokin profilinin öyrənilməsi daim aktual olaraq qalmaqdadır. (11). Müasir ədəbiyyatlarda uşaqlarda övrə xəstəliyinin patogenezindəki mürəkkəblik, yaranmış allergik iltihabı proseslərin xronik hala keçməsində baqırsaq mikrobiotlarının rolunun olması ilə izah edilir.Bir çox ədəbiyyatlarda nəzəri olaraq, Lactobacillus, Bifidobacteria, Firmicutes,Actinobacteria, Proteobacteria,Verromicrobianın rolunun olması guman edilir.(12). Gündəlik araşdırmalar zamanı mədə-bağırsaq traktında 400-ə qədər bakteriyal izolyasiya aşkar edilmiş olsa da, cəmi 35,000-dən çox bakteriya növünün olduğu təxmin edilir.(13).Gastrointestinal sistem mikrobiyotasında anaerob, fakultatifanaerob, aerob bakteriyalar yaşamaqdadır. Lakin, bağırsaq mikrobiyotasının ən vacibi Bacteroides və Firmicuteslərin anaerob bakteriyalarıdır.Mikrobiyota immun sisteminin inkişafında, kompleks qida makromalekullarının deqradasiyasında mühüm rol oynayır. Belə olduğu təqdirdə, immun sistemin mikrobiyota ilə əlaqəsi danılmazdir. Bu nəzarət itirildikdə, bakterial cəmiyyətlərdə disbiosis, yəni deregülasiya meydana çıxa bilər və bu inflamatuar bağırsaq xəstəliyi, piylənmə, diabet, allergiya daxil olmaqla bir sıra xəstəliklərə yol aça bilər. Gram mənfi bakteriyalar peptidoglikanlar və lipopolisaxaridlər üzərində sekretor IgA və bağırsaq qələvi fosfatazının istehsalını artıraraq immunitet sisteminin inkişafına kömək edir.(14). Bundan başqa, Lactobacillus və E. Coliise həm mukozal bariyerinin yaranmasında, həm də dendritik hüceyrələrin immünoloji toleransını artıraraq, iltihabi bağırsaq xəstəliklərində mühüm rol oynayır. (15).  Müxtəlif bağırsaq mikroblarının antigen tipi və metabolik xüsusiyyətlərinə görə, kolonizasiya yerindən asılı olaraq, CD4 T-hüceyrə reaksiyaları fərqlənir. Nəticədə bəzi bakteriyalar interferon-γ və IL9,IL17,TNF b-nin iltihablı sitokinlərin inkişafını təşviq edərək effektiv immunitet reaksiyalarına yol açır, digər bakteriyalar tənzimləyici CD4 T hüceyrələrinin yaranmasına üstünlük verir və bağırsaq homeostazına kömək edirlər (16,17). Mikrobiota həmçinin B hüceyrələri üzərində dərin təsir göstərir. Bağırsaq mikroblarının bu birləşmiş təsiri adaptiv immun sistem prosesinə zəif təsir göstərir. . Buna görə də, bu prosesin uğursuzluğu bağırsaq mikrobiota ilə azalmış homeostazında və bağırsaq daxilində və xaricində müxtəlif immunitet xəstəliklərinə qarşı yüksək həssaslığa səbəb olur.(18,19). Həqiqətən, mikrobiota simbiyotik zərərsiz bakteriyalar və patobionts deyilən potensial patogenlərdən ibarətdir (20). Beləliklə,kəskin övrə zamanı baş vermiş reaksiyaların patogenetik mexanizmlərinin tam axıra qədər açıqlanmamış qalması hal hazırkı dövr üçün də problemin aktual olmasından xəbər verir.   |
| ***Vəzifələr*** | 1. Kəskin övrəli uşaqların qan zərdabında sitokin kaskadlarından İL-17, İL- 9 və TNFβ – nın təyin edilməsi.
2. Kəskin övrəli uşaqların agız boşluğunda sekretor IgA-nın təyin edilməsi.
3. Kəskin övrəli uşaqlarda bağırsaq mikrobiotasının (Bifidobacterium spp, E.coli, C.diffıcile, B fragilis group, Lactobacillus spp, Total count) öyrənilməsi
4. Kəskin övrəli uşaqlara bazis müalicəsi ilə yanaşı tədbiq olunan sinbiotikin bağırsaq mikrobiotları ilə immun sisteminə təsirinin effektivliyinin qiymətləndirilməsi.
5. Kəskin övrəli uşaqların bağırsaq mikrobiotları ilə immun göstəriciləri arasında korrelasion aslılığın qiymətləndirilməsi.

  |
| ***Orijinallıq (yeniliyi)*** | -İlk dəfə olaraq kəskin övrəlinin klinik-patogenetik aspektlərində sitokin kaskadlarından İL-17, İL- 9 və TNF β– nın rolu aşkar ediləcəkdir. -Kəskin övrəlinin klinik-patogenetik aspektlərində bağırsaq mikrobiotasının (Bifidobacterium spp, E.coli, C.diffıcile, B fragilis group, Lactobacillus spp, Total count) təsirinin öyrənilməsi ilk dəfə olaraq açıqlanacadır.- Elmi tədqiqat işində ilk dəfə olaraq,kəskin övrəli uşaqların müalicəsində istifadə olunan simbiotikin, bağırsaq mikrobiotları ilə immun sisteminə təsirinin effektivliyinin qiymətləndiriləcəkdir.-Kəskin övrə zamanı bağırsaq mikrobiotları ilə immun sistemi arasında yaranmış çatışmazlığın korrelasion aslılığın qiymətləndirilməsi ilk dəfə olaraq açıqlanılacaqdır  |
| ***Gözlənilən nəticələr və onların elmi-praktik əhəmiyyəti*** | Kəskin övrə zamanı bağırsaq mikrobiotları ilə immun sistemi göstəricilərin öyrənilməsi və onlar arasında olan əlaqənin korrelyasion qiymətləndirilməsi əlavə diaqnostik meyar sayılaraq, xəstəliyin erkən diaqnostikasında və adekvat immunoterapeftik müalicə prinsipinin vaxtında, seçimli aparılmasına zəmin verəcəkdir. |
| ***Maddi və texniki imkanlar*** | Tədqiqatın yerinə yetirilməsi üçün lazım olan texniki avadanlıqlar ATU-nun Tədris Terapevtik Klinikasında, İmmunoloji laboratoriyasında,6 saylı Uşaq klinik xəstəxanasında,Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzində icraçının maddi imkanları hesabına təmin olunacaqdır.  |
| ***Tədqiqatın yerinə yetririləcəsyi yer*** | Bir neçə müəsisə |
| ***İşiə başlama vaxtı*** | 2018  |
| ***İşin bitirmə vaxtı*** | 2021 |
| ***İşin müddəti*** | 3 il |
| ***İşin mərhələləri*** | 1. 2018 – Kəkin övrəli uşaqlarda baqırsaq mikrobiotasının və immun sisteminin müayinə metodları öyrənmək
2. 2018-2019 – Xəstələrin yığımı və müayinə metodik işləmələrin tətbiqi və Son 5 ildə çap olunan vətən və dünya ədəbiyyatlarının yığımı
3. 2019 – 2020 - Kəskin övrəli uşaqların kompleks müalicəsində simbiotik və immunomodulyatorun korreksiyasının işlənib hazırlanması və əldə olunmuş məlumatların statistik araşdırılmasının aparılması,dissertasiya işinə aid olan məqalə və tezislərin çap olunması.
4. 2020 – Dissertasiyanı müdafiə üçün xüsusi Elmi şuraya təqdim etmək
 |
| ***Ədəbiyyat*** | 1. L.İ.Allahverdiyeva Molekulyar allerqodiaqnostika üzrə WAO-ARIA-GA2 – LEN razılaşdırmış sənədi// Azərbaycan Allerqologiya və Klinik immunologiya jurnal 2017. №1 s.5-29
2. Частота встречаемости гельминтозов и лямблиозау детей с аллергопато-логией Т.Н. Ткаченко [и др.] // Аллергология дерматология. - 2013. - № 4 (82). - С. 25-28.
3. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С.[и др.]Иммунотерапия атопических заболеваний в педиатрической практике // Вопросы практической педиатрии. - 2014. -№5. - С. 38-44.
4. Л.С. Намазова Баранова //Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей :современное состояние вопроса . Медицина и здравоохранение 2016
5. Курбачева О.М., Павлова К.С. Федеральные клинические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия // РАЖ. – 2016. - № 4-5. – С. 55-61.
6. Клиническая аллергология: руководство для практических врачей / под ред. акад. РАН, проф. Р.М. Хаитова. – М.: Медпресс-информ, 2010. – 625 с.
7. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Традиции, достижения и инновации в современной аллергологии // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. 2010. - Т. 14. - № 1. - C. 3-14.
8. Березина Е.Ю. Экскреция с мочой альфа-лактальбумина у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, как фактор риска развития пищевой сенсибилизации. // Российский аллергологический журнал, 2014, №4, с.39-42
9. MinY.W., Rhee P.L. The role of microbiota on the gut immunology. // Clin.Ther.2015;37(5): 968–975.
10. Akdis C., Papadopoulos N. Hihglighting research needs in allergy // EAACI newsletter. - issue 29. - November 2012. - p 7.
11. Ballardini N., Kull I., Lind T. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 - data from the BAMSE birth cohort // Allergy.-2014.-V.67-P. 537-544
12. Cox L. Allergy immunotherapy in reducing healthcare cost // CurrOpinOtolaryngol Head Neck Surg. - 2015. - V. 23. - № 3. - P. 247-254.
13. Jutel M, Agache I, Bonini S. International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT) // J Allergy ClinImmunol. – 2015. - V. 136. - № 3. - P. 556- 568.
14. Wyrzykowska N., Czarnecka-Operacz M., Adamski Z. Long-term efficacy of allergen specific immunotherapy in atopic atopic dermatitis patients in relation to quality of life // Eur Ann Allergy ClinImmunol. - 2015. - V.47. - № 1. - P. 5-9.
15. Frank DN,St Amand AL,Feldman RA,et.al.Molecular-phylogenetic charcterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases.Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:13780-5)
16. Eckburg PB,Bik EM,et al.Diversity of the human intestinal microbial flora.Scine 2005 ;308:1635-8).
17. Human nutrition,the gut microbiome and the immune system.Nature 2011,474;327-36.
18. Xuruts 2010; Reid et al., 2011; Swiatczak et al., 2011; Hooper.et.al.,2012.
19. Chow , 2011.377; 254-45.
20. MariaRescigno, Tfr Cells and IgA Join Forces to Diversify the Microbiota, Immunity, **41**, 1, (9), 2014
 |
| ***Tədqiqatın hazırkı vəziyyəti*** | Davam edir  |
| ***İşlə əlaqədar çap olunan məqalələr***  | Uşaqlarda kəskin övrə zamanı bağırsaq mikroflorası ilə sitokin kaskadları arasında qarşılıqlı əlaqə. |
|  |  |
|  |  |
| ***Abstrakt (Azərbaycanca)*** |   |
| **İşin adı:** | Uşaqlarda kəskin övrə zamanı bağırsaq mikroflorasının sitokin statusu ilə əlaqəsi və onun tənzimlənməsi. |
| **Problem:** | Kəskin övrənin müalicəsində müasir aspektlərin axtarışı.  |
| **Məqsəd:** | Uşaqlarda kəskin övrə zamanı bağırsaq mikrobiyotasının immun sistem ilə qarşılıqlı əlaqəsini öyrənməklə yanaşı onların müalicəsində aparılan farmakokorreksiyanın klinik-immunoloji xüsusiyyətlərinin qiymətləndirilməsindən ibarətdir. |
| **Material və metodlar:** | Qarşıya qoyulan vəzifələrin həlli üçün 80-i xəstə, 20-si sağlam olmaqla,100 uşaq tədqiqata cəlb olunacaqdır.**1.**Qan zərdabında interleykinlərin ( İL-9, İL-17,TNF β ) kəmiyyət miqdarı İFA metodu ilə Medispec 6000 M və RT-000 Microplate Reader aparatında təyin ediləcəkdir.**2.** Ağız boşluğunda sekretor IgA-nın İFA metodu ilə Medispec 6000 M və RT-000 Microplate Reader aparatında təyin ediləcəkdir.**3.** Bağırsaq mikrobiyotları (Bifidobacterium spp, E.coli, C.diffıcile, B fragilis group, Lactobacillus spp, Total count) PCR metodu ilə CFX-96 aparatında təyin ediləcəkdir. |
| **Əsas qiymətləndirmə kriteriyaları:** | Xəstəliyin xroniki hala keçməsinin qarşısının alınması və onun gedişinin yüngülləşdirilməsi məqsədi ilə tətbiq olunan dərman preparatının tövsiyə edilməsi. |
| **Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları:** | Qan zərdabında interleykinlərin ( İL-9, İL-17, TNF β), agız boşluğunda sekretor Ig A təyini,bağırsaq mikrobiyotlarının (Bifidobacterium spp, E.coli, C.diffıcile, B fragilis group, Lactobacillus spp, Total count) PCR metod ilə təyin edilməsi. |
| **Açar sözlər:** | Kəskin övrə,interleykinlər,mikrobiyota. |
| **İşin növü və dizaynı:** | Klinik. Müalicə, profilaktika və elmi-nəzəri. Prospektiv. Klinik sınaq. |
|  |  |
|  |  |
| ***Abstract (in english)*** |  |
| **Name of study:** | Connection of intestinal microbiota with sytokin cascades during acute urticaria in children and its correction |
| **Background:** | Seeking for modern aspects in the treatment of acute urticariai |
| **Objective:** | 80 children consisting of boys and girls with diagnosis of acute urticaria will be involved for examination |
| **Material and methods (patient groups and interventions):** | Amount of interleukins in blood serum (IL-9, IL-17, TNF β) will be determined in Medispec 6000 M and RT-000 Microplate Reader device by IFA method. 2. Secretory IgA in oral cavity will be determined in Medispec 6000 M and RT-000 Microplate Reader device by IFA method.3. Intestinal microbiotas will be determined in CFX-96 device by PCR method.  |
| **Primary outcome:** | Advising of medicines applied in purpose of elimination of disease to become chronic and facilitation of its progress  |
| **Secondary outcome:** | Determination of interleukins in blood serum (IL-9, IL-17, TNF β), secretory IgA in oral cavity and intestinal microbiotas by PCR method |
| **Key words:** | Acute urticaria, microbiota, interleukins |
| **Study type and design:** | Clinical, treatment, prophylactic and scientific-theoretical. Prospective clinical testing. |