

УДК 616.286-002-053.2-039:612.017

**Ю.В. Гавриленко¹, О.Ф. Мельников², А.А. Лайко¹,
В.В. Синяченко¹, М.А. Білецька¹****Особливості стану місцевого імунітету
в дітей при запаленні слухової труби**¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ²ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 119-124. doi 10.15574/SP.2023.134.119

For citation: Havrilenko YV, Melnikov AF, Laiko AA, Sinyachenko VV, Biletska MA. (2023). Peculiarities of the state of local immune in children with inflammatory auditory tube. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 119-124. doi 10.15574/SP.2023.134.119.**Мета** — визначити фактори місцевого імунітету в секреті в ділянці глоткового отвору слухової труби (СГОСТ) у нормі та за наявності запального процесу; порівняти показники місцевого імунітету в СГОСТ та ротоглотковому секреті (РГС).**Матеріали та методи.** У ЛОР-відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» обстежено 38 дітей віком від 2,5 до 15 років, із них 27 — із запаленням слухової труби (ЗСТ) та 11 пацієнтів без ЗСТ (контрольна група). Методом радіальної імунодифузії визначено рівень імуноглобулінів (Ig) А, Е, М, G, секреторної і мономерної форм IgA в СГОСТ та РГС. Рівень цитокінів і лактоферину визначено методом імуноферментного аналізу з використанням рідера «Stat-Fax 2100» (США).**Результати.** Встановлено, що в дітей, хворих на ЗСТ, концентрація секреторного IgA у СГОСТ була нижчою, рівень лактоферину — достовірно нижчим, рівень IgG — вищим, а загального IgE — утричі нижчим порівняно з показниками в дітей контрольної групи. Концентрація γ -інтерферону в СГОСТ дітей контрольної групи була в 7 разів вищою, ніж у хворих на ЗСТ. Реакції гіперчутливості уповільненого типу в розвитку ЗСТ у дітей істотного значення не мали. Концентрація секреторних лейкоцитарних інгібіторів протеаз (СЛІП) у СГОСТ хворих дітей була майже в 10 разів вищою порівняно з аналогічними показниками в дітей контрольної групи. При цьому в РГС вміст СЛІП у здорових дітей був у межах 37,6 пг/мл, а у хворих на ЗСТ середній показник вмісту СЛІП становив 7,6 пг/мл.**Висновки.** Проведено комплексне дослідження факторів імунного захисту на місцевому та системному рівнях у дітей, хворих на ЗСТ. Виявлено захисну роль IgE у здорових донорів, значення лактоферину та СЛІП. Концентрація факторів запалення (інтерлейкін-1, 8, IgG, фактор некрозу пухлин α) може зростати біля вогнища запалення, що свідчить про високий вміст реакінових антитіл у СГОСТ практично здорових дітей та може визначитися як захисний елемент, що є новим імунодіагностичним тестом. Виявлено істотні відмінності у вмісті γ -інтерферону та СЛІП.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: місцевий імунітет, запалення слухової труби, діти, ротоглотковий секрет, реакції гіперчутливості уповільненого типу, секреторний лейкоцитарний інгібітор протеази.**Peculiarities of the state of local immune in children with inflammatory auditory tube****Y.V. Havrilenko¹, A.F. Melnikov², A.A. Laiko¹, V.V. Sinyachenko¹, M.A. Biletska¹**¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv²SI «Institute of otolaryngology named after professor O.S. Kolomyichenko of the NAMS of Ukraine», Kyiv**Purpose** — to find the factors of local immunity in secret in the region of the pharyngeal opening of the auditory tube (SPOAT) in normal conditions and in the inflammatory process; a compare indicators of local immunity in SPOAT and oropharyngeal secretion (OPS).**Materials and methods.** In the ENT department of the National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» were examined 38 children from 2.5 to 15 years old, 27 of them with inflammation of the auditory tube (IAT) and 11 patients without inflammation of the auditory tube (control group). Radial immunodiffusion was used to detect the level of immunoglobulins (Ig) A, E, M, G, secretory and the IgA monomer in SPOAT and OPS. The level of cytokines and lactoferrin was determined by enzyme immunoassay using a Stat-Fax 2100 reader (USA).**Results.** It was found that in children with IAT, the concentration of secretory IgA in the SPOAT was lower, the level of lactoferrin was lower, the level of IgG was higher, and total IgE was three times lower than in children of the control group. The concentration of γ -interferon in SPOAT in children of the control group was 7 times higher than in children with IAT. It has been found that delayed hypersensitivity reactions in the development of IAT in children are not significant. The concentration of secretory leukocyte protease inhibitors (SLPI) in SPOAT in sick children was almost 10 times higher than in the control group. At the same time, in the OPS, the content of SLPI in healthy children was within 37.6 pg/ml, and in children with IAT, the average content of SLPI was 7.6 pg/ml.**Conclusions.** A comprehensive study of immune defense factors at the local and systemic levels in children with IAT was carried out. The protective role of IgE in healthy donors, the importance of lactoferrin and SLPI were revealed. The concentration of inflammatory factors (interleukin-1, 8, IgG, tumour necrosis factor α) can increase near the focus of inflammation, which indicates a high content of reaginic antibodies in the SPOAT of practically healthy children and can be determined as a protective element, which is a new immunodiagnostic test. Significant differences in the content of γ -interferon and SLPI were revealed.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: local immunity, inflammation of the auditory tube, children, oropharyngeal secretion, delayed hypersensitivity reactions, secretory leukocyte protease inhibitor.

Діагностика та лікування гострих захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у дітей залишається актуальною проблемою сучасної оториноларингології, а також педіатрії. Значна частота виникнення при цьому різних патологічних станів, у тому числі в приносних пазухах і носовій частині глотки, підкреслюють необхідність оптимізації діагностики та лікування патології [3,8].

Особливу актуальність у вивченні цієї проблеми мають дослідження особливостей перебігу гострих назофарингітів, риносинуситів і запалення слухової труби із застосуванням сучасних методів дослідження місцевого імунітету в дитячому віці. Це пов'язано з тим, що саме в дитячому організмі недостатньо сформовані імунологічні механізми захисту, що потребує подальших досліджень.

Сучасний рівень розвитку клінічної імунології в частині вивчення препаратів різного профілю для виявлення в них імуномодулюючих властивостей диктує необхідність визначення впливу їх не тільки на запальний процес у слизовій оболонці ВДШ, але й на механізми імунітету, у тому числі на місцевий і системний профіль про- і протизапальних цитокінів, дефензинів і секреторних лейкоцитарних інгібіторів протеаз (СЛІП). Особливого значення набуває можливість дослідження впливу цих препаратів на механізми мукозального імунітету відповідно до сучасних концепцій з вивчення механізмів місцевого імунітету та їх значення в діагностиці вторинних імунодефіцитів [1,4,6].

Останніми десятиліттями все більше уваги приділяється проблемам місцевого імунітету, який відіграє найважливішу роль у формуванні локальної патології, особливо в дитячому віці [5,9,10]. На основі визначення імуноглобулінів (Ig) і цитокінів у секретах ВДШ створюються нові підходи до імунодіагностики інфекційно-запальних захворювань і розробляються методи лікування з місцевим застосуванням різних засобів для імунореабілітації [2,7].

Водночас стан факторів місцевого імунітету в окремих структурних відділах ВДШ залишається вивченим недостатньо. До таких можна віднести ділянку глоткового отвору слухової труби, запальні процеси в якій можуть призводити до розвитку патологічних процесів у середньому вусі.

Мета дослідження — визначити фактори місцевого імунітету в секреті з ділянки глотко-

вого отвору слухової труби (СГОСТ) у нормі та за наявності запального процесу в назальному відрізку слухової труби; порівняти показники місцевого імунітету в СГОСТ з такими в ротоглотковому секреті (РГС).

Матеріали та методи дослідження

Клінічні дослідження пацієнтів проведено на клінічній базі кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

У ЛОР-відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» обстежено 27 дітей віком від 2,5 до 15 років (хлопчиків — 16, дівчаток — 11) із запаленням слухової труби (ЗСТ). До контрольної групи залучено 11 пацієнтів без ЗСТ віком від 2,5 до 15 років. РГС і СГОСТ взято під ендоскопічним або візуальним контролем натщесерце.

Імунологічні дослідження виконано на базі лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України». Рівні IgA, IgE, IgM, IgG, секреторної і мономерної форм IgA в СГОСТ і РГС у дітей визначено методом радіальної імунодифузії, а рівні цитокінів і лактоферину — методом імуноферментного аналізу з використанням рідера «Stat-Fax 2100» (США). Концентрацію цитокінів, імуноглобулінів і лактоферину розраховано згідно із вказівками фірми-виробника реактивів і рекомендацій О.Ф. Мельникова і співавторів [5].

Отримані дані клінічних і лабораторних досліджень статистично оброблено із застосуванням однобічних непараметричних критеріїв оцінки результатів клініко-імунологічних даних «U» (Вілкоксона—Манна—Уїтні), а також параметричного критерію Стьюдента і точного методу Фішера.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що концентрація секреторного IgA у СГОСТ хворих на ЗСТ дітей була нижчою порівняно з показниками в пацієнтів контрольної групи (табл. 1), а концентрація мономерного IgA істотних відмін-

Таблиця 1
Концентрація IgA і IgG у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби здорових дітей та хворих на запалення слухової труби

Група	Імуноглобуліни, г/л		
	секреторний IgA	мономерний IgA	IgG
Здорові діти	1,6 (0,5–2,5)	0,1 (0–0,3)	0,35 (0–0,5)
Хворі на ЗСТ	1,1 (0–1,6)*	0,2 (0–0,6)	1,2 (0,6–3,0)**

Примітки: у дужках вказано межі коливань значень (мінімально-максимальне); * — достовірність відмінностей за класами імуноглобулінів ($p < 0,05$), ** — $p < 0,02$.

Таблиця 2
Концентрація імуноглобулінів А і G у ротоглотковому секреті здорових дітей і хворих на запалення слухової труби

Група	Імуноглобуліни, г/л		
	секреторний IgA	мономерний IgA	IgG
Здорові діти	1,2 (0,5–1,5)	0,1 (0–0,2)	0,05 (0–0,2)
Хворі на ЗСТ	0,7 (0–1,2)	0,2 (0–0,4)	0,2 (0,1–0,4)*

Примітка: * — достовірність відмінностей за класами імуноглобулінів ($p < 0,05$).

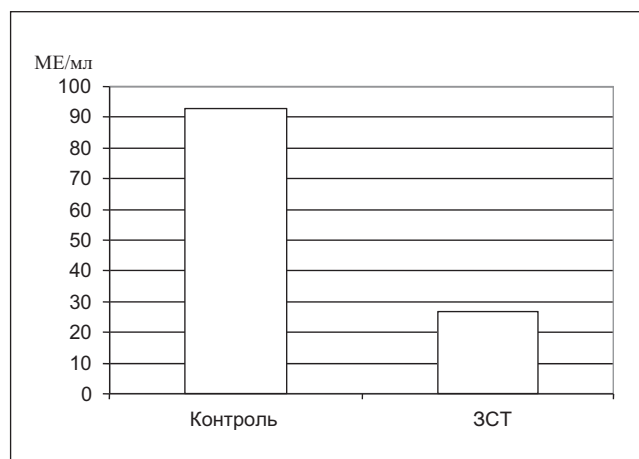


Рис. 1. Вміст IgE у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби здорових дітей (контроль) та хворих на запалення слухової труби (відмінності достовірні — $p < 0,02$)

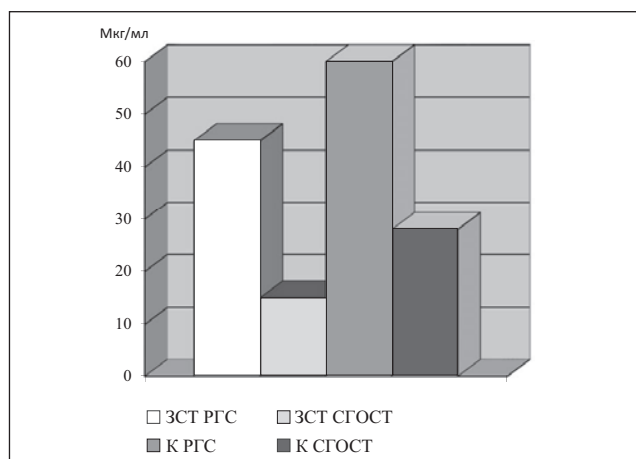


Рис. 2. Концентрація лактоферину в секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті в дітей контрольної групи (К) і у хворих на запалення слухової труби (відмінності достовірні — $p < 0,02$)

ностей не мала, а рівень IgG був вищим у хворих на ЗСТ.

Водночас у РГС цих хворих дітей Ig досліджених класів також повторювали вектор змін їх концентрації в СГОСТ, але були в межах нижніх значень, характерних для дітей контрольної групи (табл. 2). Слід зазначити, що концентрація IgG у РГС дітей, хворих на ЗСТ, була вищою, ніж у дітей контрольної групи.

Концентрація загального IgE у СГОСТ дітей контрольної групи порівняно з хворими на ЗСТ була більш ніж утричі вищою (рис. 1), що свідчить про те, що високий вміст реакінових антитіл у СГОСТ практично здорових дітей може визначатися як безумовно захисний елемент, що є новим імунодіагностичним тестом і підкріплює раніше висловлені припущення про захисну роль реакінових антитіл.

Достовірні зміни також виявлено (рис. 2) у рівні лактоферину, вміст якого в СГОСТ хво-

рих на ЗСТ був достовірно нижчим ($p < 0,02$) порівняно зі здоровими дітьми, що дає змогу стверджувати, що за наявності запального процесу в цій ділянці фактори неспецифічної резистентності до інфекційних агентів, до яких належить продефензин — лактоферин, виявляються в недостатній концентрації, тоді як у РГС здорових і хворих на ЗСТ дітей його концентрація була вірогідно вищою навіть порівняно з СГОСТ здорових дітей.

Концентрація прозапальних цитокінів — інтерлейкіну (ІЛ) 1β — була значно вищою ($p < 0,01$) у СГОСТ хворих дітей порівняно з показниками дітей контрольної групи (табл. 3), тоді як у РГС і здорових, і хворих на ЗСТ дітей відмічалися вищі концентрації ІЛ-1, що мало різнилося між собою (рис. 3).

Профіль змін у вмісті фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) у СГОСТ хворих на ЗСТ відповідав такому у визначенні рівня ІЛ- 1β ,

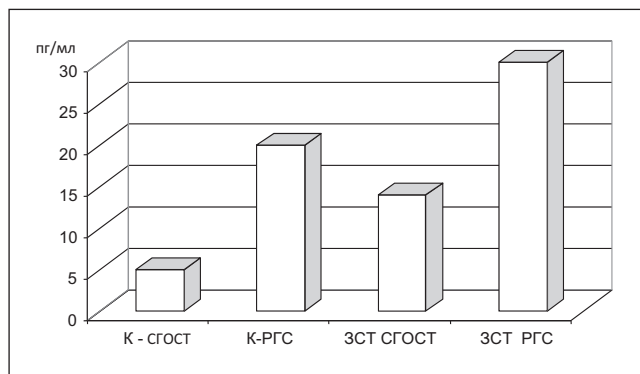


Рис. 3. Вміст інтерлейкіна-1β у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті в дітей контрольної групи (К) і у хворих на запалення слухової труби

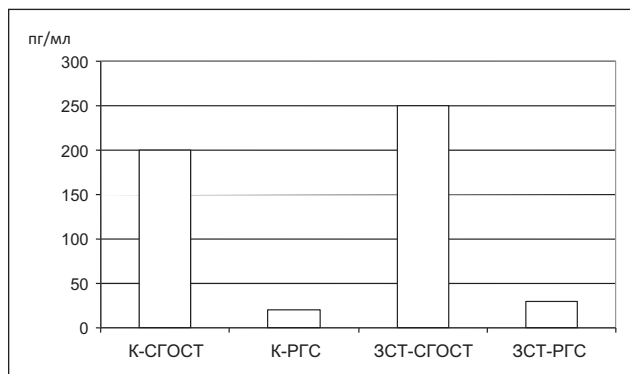


Рис. 4. Вміст інтерлейкіна-8 у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті в дітей контрольної групи (К) і у хворих на запалення слухової труби

Таблиця 3

Концентрація прозапальних цитокінів і фактора некрозу пухлин α в секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби здорових дітей та хворих на запалення слухової труби

Група	Концентрація прозапальних цитокінів (пг/мл), M±m	
	ІЛ-1β	ФНП-α
Здорові діти	0,9±0,1	1,2±0,2
Хворі на ЗСТ	12,2±1,4**	11,2±3,3**

Примітка: ** — достовірність відмінностей (p<0,01).

Таблиця 4

Вміст інтерлейкіна-10 і γ-інтерферону в секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті здорових дітей та хворих на запалення слухової труби

Група	ІЛ-10, пг/мл (M±m)		γ-інтерферон, пг/мл (M±m)	
	СГОСТ	РГС	СГОСТ	РГС
Здорові	0	0,5±0,1	124,2±20,2	10,9±3,2
Хворі на ЗСТ	0	0	17,2±3,3**	9,2±2,8

Примітка: ** — достовірність відмінностей (p<0,05).

тобто за наявності запального процесу в ділянці глоткового отвору слухової труби також відмічалося підвищення рівня ФНП-α майже в 10 разів, що відповідає сучасним уявленням про діагностичну цінність визначення рівня прозапальних цитокінів.

Не виявлено істотних відмінностей у рівні прозапального цитокіна з властивостями хемокіна — ІЛ-8 у СГОСТ хворих дітей на ЗСТ і практично здорових пацієнтів, хоча його концентрація в СГОСТ була вищою (p<0,01), ніж у РГС (рис. 4).

Що стосується вмісту в СГОСТ і РГС прозапального цитокіна ІЛ-10, то він у незначній кількості виявлявся тільки у РГС практично здорових дітей (табл. 4).

Концентрація важливого імунорегулятора і противірусного фактора — γ-інтерферону — у СГОСТ здорових дітей була в 7 разів вищою порівняно з показниками хворих на ЗСТ, що може свідчити про важливу роль цього цитокіна в механізмах локального антивірусного захисту.

Подальші дослідження були спрямовані на визначення цитокіна, який відображає роз-

виток гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ) — індексу гальмування міграції лейкоцитів (ІГМЛ). Встановлено, що активність фактора, що визначається ІГМЛ здорових донорів із капіляра, у СГОСТ як хворих на ЗСТ, так і здорових донорів була низькою: ІГМЛ=0,86 (позитивною реакцією вважали показник <0,66), а у РГС обох груп ІГМЛ у здорових дітей становив 0,66, у хворих на ЗСТ — 0,72. Ці дані свідчать про те, що реакції ГУТ у розвитку ЗСТ у дітей істотного значення не мають.

За результатами визначення рівня СЛІП у СГОСТ і РГС здорових донорів і хворих на ЗСТ виявлено, що концентрація цього фактора в СГОСТ хворих дітей була майже в 10 разів вищою порівняно з показником у дітей контрольної групи (табл. 5). У РГС вміст СЛІП у здорових дітей був у межах 37,6 пг/мл, а у хворих на ЗСТ середній показник вмісту СЛІП дорівнював 7,6 пг/мл.

Отримані результати підкріплюють дані літератури, що біля вогнища запалення, зокрема в носовій порожнині, при риносинуситах, концентрація факторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-8, ІgG,

Таблиця 5
Вміст секреторних лейкоцитарних інгібіторів протеаз у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті здорових дітей та хворих на запалення слухової труби

Група	Вміст СЛІП, пг/мл			Достовірність
	СГОСТ	РГС	n	
Здорові	4,6 (2–10)	37,6 (3–100)	12	P<0,02
Хворі на ЗСТ	43,5 (4–165)	7,6 (2–32)	12	P<0,02

Таблиця 6
Фактори імунного захисту на місцевому та системному рівнях у здорових дітей і хворих на запалення слухової труби

Фактор	Здорові діти		Хворі на ЗСТ	
	СГОСТ	РГС	СГОСТ	РГС
IgM	немає	немає	немає	немає
IgG	сліди	сліди	виражений	сліди
IgA	сліди	виражений	сліди	сліди
Секреторний IgA	знижений	виражений	знижений	знижений
IgE	підвищений	немає	знижений	немає
ІЛ-1β	сліди	виражений	підвищений	підвищений
ІЛ-8	сліди	немає	підвищений	сліди
ІЛ-10	немає	сліди	немає	немає
γ-інтерферон	високий	сліди	сліди	сліди
ФНП-α	сліди	не визначений	підвищений	не визначений
Лактоферин	низький	високий	високий	низький
СЛІП	низький	високий	високий	низький
ІГМЛ	активність низька	активність низька	активність низька	активність низька

ФНП-α) може наростати, і свідчать про те, що високий вміст реакінових антитіл у СГОСТ практично здорових дітей може визначатися як, безумовно, захисний елемент, що є новим імунодіагностичним тестом і підкріплює раніше висловлені припущення про захисну роль реакінових антитіл.

Крім того, є спостереження, що за наявності респіраторної вірусної інфекції гуморальний імунітет може бути обумовлений IgE, тобто імунопатологічним алергічним Th₂-типом. У наших дослідженнях про можливість такого гуморального імунітету свідчить низький вміст γ-інтерферону в СГОСТ порівняно зі здоровими донорами і високий вміст реакінових антитіл, що є вираженням реакцій ГУТ. Участь механізмів ГУТ у генезі ЗСТ є малоімовірним.

За результатами проведених імунологічних досліджень можна зробити висновок, що за імунологічними характеристиками СГОСТ і РГС значно різняться між собою. Так, у СГОСТ здорових дітей IgE визначається в значно більших кількостях, ніж у хворих на ЗСТ, а в РГС дітей обох груп дослідження цей імуноглобулін не визначається взагалі. Також є істотні відмінності у вмісті γ-інтерферону та СЛІП.

Певне діагностичне значення мають фактори, які вивчаються в ротоглотковому секреті дітей, хворих на ЗСТ. В узагальненому порівняльно-

му плані вміст різних досліджуваних факторів алергії та імунітету в СГОСТ і РГС здорових дітей і хворих на ЗСТ наведено в таблиці 6.

Висновки

Отже, нами вперше проведено комплексне дослідження факторів імунного захисту на місцевому та системному рівнях у дітей, хворих на ЗСТ. Виявлено захисну роль IgE у здорових донорів, значення лактоферину та СЛІП.

Отримані нами результати підтверджують дані літератури, що біля вогнища запалення, зокрема в носовій порожнині, за наявності риносинуситів, концентрація факторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-8, IgG, ФНП-α) може зростати, і свідчать, що високий вміст реакінових антитіл у СГОСТ практично здорових дітей може визначатися як, безумовно, захисний елемент, що є новим імунодіагностичним тестом і доводить раніше висловлені припущення про захисну роль реакінових антитіл.

Крім того, є спостереження, що за наявності респіраторної вірусної інфекції гуморальний імунітет може бути обумовлений IgE, тобто імунопатологічним алергічним Th₂-типом. У наших дослідженнях про можливість такого гуморального імунітету свідчить низький вміст γ-інтерферону в СГОСТ порівняно зі здоровими донорами і високий вміст реакінових антитіл,

що є вираженням реакцій ГУТ. Участь механізмів ГУТ у генезі ЗСТ є малоімовірною, оскільки фактор гальмування міграції лейкоцитів у РГС та СГОСТ виявляється у часткових кількостях і мало змінюється як за патології, так і в разі застоювання різних лікувальних підходів.

Проведені нами дослідження свідчать, що за своїми імунологічними характеристика-

ми СГОСТ і РГС значно різняться між собою. Так, у СГОСТ здорових дітей IgE визначається в значно більших кількостях, ніж у хворих на ЗСТ, а в РГС обох груп цей імуноглобулін не визначається взагалі. Істотні відмінності є і у вмісті γ -інтерферону та СЛІП.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Cornish AL. (2003). Suppressor of cytokine signaling-1 has INF-gamma — independent action in T cell homeostasis. *J. Immunol.* 170; 2: 297–322.
- Laiko AA, Havrylenko YuV, Borysenko OM, Berezniuk VV. (2020). Rol patolohii slukhovoї truby u rozvytku zakhvoriuvan serednoho vukha. *Vynnytsia: «Tvoru»*: 169. [Лайко АА, Гавриленко ЮВ, Борисенко ОМ, Березнюк ВВ. (2020). Роль патології слухової труби у розвитку захворювань середнього вуха. *Вінниця: «Твори»*: 169].
- Laiko AA, Zabolotna DD, Borysenko OM ta in. (2021). Dytiacha otorynolarynholohiia. K.: Lohos: 585. [Лайко АА, Заболотна ДД, Борисенко ОМ та ін. (2021). Дитяча оториноларингологія. К.: Логос: 585].
- Matsui M, Araya S, Wang HY et al. (2003). Circulating lymphocyte subsets linked to intracellular cytokine profiles in normal humans. *Clin. Exp. Immunol.* 134; 2: 225–229.
- Melnykov OF, Zabolotnyi DI, Sambur MB ta in. (2022). Rol pidnebinnykh myhdalykiv v rehuliatcii stanu humoralnoho lokalnoho imunitetu u khvorykh na khronichni zapalni zakhvoriuvannia porozhnyny nosa ta navkolonosovykh pazukh pry infikuvanni virusamy respiratornoi hrupy. *Zhurnal Otorynolarynholohiia.* 5. [Мельников ОФ, Заболотний ДІ, Самбур МБ та ін. (2022). Роль піднебінних мигдаликів в регуляції стану гуморального локального імунітету у хворих на хронічні запальні захворювання порожнини носа та навколосових пазух при інфікуванні вірусами респіраторної групи. *Журнал Оториноларингологія.* 5].
- Melnykov OF. (2007). Neynvazivnaia umunodyahnostyka. *Imunolohiia ta alerholohiia.* 1: 46–49. [Мельников ОФ. (2007). Неинвазивная иммунодиагностика. *Имунологія та алергологія.* 1: 46–49].
- Ostrovskaya AS, Ivanichkin SA. (2012). Actual aspects of the treatment of acute respiratory diseases in children: topical drugs for rhinopharyngitis. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 5 (11): 160–166.
- Poe D, Pyykko L, Valtonen H, Silvola J. (2000). Analysis of eustachian tube function by video endoscopy. *Am. J. Otol.* 21; 5: 602–607.
- Takasaki K, Sando I, Balaban C, Ishijima K. (2000). Postnatal development of eustachian tube cartilage. A study of normal and cleft palate cases. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 52; 1: 31–36.
- Yulish EI. (2010). Factors of local immunity in respiratory infections and methods of their activation. *Child's health.* 26 (5): 63–67.

Відомості про авторів:

Гавриленко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1688-7449>.

Мельников Олег Феодосійович — д.мед.н., проф., зав. лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 3. <https://orcid.org/0000-0002-1261-8647>.

Лайко Андрій Афанасійович — д.мед.н., проф. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9370>.

Синяченко Валентин Васильович — к.мед.н., доц. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5555-0577>.

Білецька Марина Андріївна — отоларинголог, дитячий отоларинголог Медичного центру «Добробут». <https://orcid.org/0000-0002-6127-8140>.

Стаття надійшла до редакції 02.07.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.