

О.Є. Абатуров¹, Т.О. Крючко², Н.М. Токарева¹, Л.М. Бубир²

Результати дослідження ефективності використання препарату, який містить β -глюкан, у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями

¹Дніпровський державний медичний університет, Україна²Полтавський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 4(148): 7-18; doi 10.15574/SP.2025.4(148).718

For citation: AbaturOV OYe, Kryuchko TO, Tokarieva NM, BubyR LM. (2025). Results of a study of the effectiveness of the use of a drug containing β -glucan in children with recurrent respiratory infections. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(148): 7-18. doi: 10.15574/SP.2025.4(148).718.

Рекурентні респіраторні інфекції (PPI) у дітей є найчастішою причиною звернень до лікарів-педіатрів.

Мета – оцінити клініко-імунологічну ефективність 12-тижневого курсу препарату, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, у дітей дошкільного віку з PPI.**Матеріали і методи.** Залучено 120 дітей віком від 5 до 7 років, які відвідували дитячі дошкільні заклади і/або початкові класи школи і мали в анамнезі не менше 4 зафіксованих гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) за останні 6 місяців. Основну групу становили діти з PPI (n=60), які отримували препарат, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, (комерційна назва «Бівел») протягом 12 тижнів спостереження, контрольну групу – 60 осіб із PPI, які отримали базову профілактичну терапію. Для визначення ефективності використання препарату, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, вивчено рівень експресії мРНК факторів транскрипції (TBET, ROR γ t, FOXP3) Т-клітин та NF- κ B, інтерлейкінів (IL-1 β , IL-17A, IL-10) і цитокіну TGF- β , за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією.**Результати.** Застосування комплексного препарату, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, у дітей із PPI сприяє зниженню ризику повторних ГРЗ, зменшує тривалість наступних ГРЗ, попереджає призначення антибіотиків і жарознижувальних засобів. PPI характеризуються посиленням у букальній слизовій оболонці експресії генів фактора транскрипції TBET, NF- κ B1 та інтерлейкінів IL-1 β , IL-17A. У дітей після лікування препаратом, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, знижується активність експресії генів фактора транскрипції NF- κ B, факторів транскрипції прозапальних імунних клітин, зокрема, Th $_1$ - і Th $_{17}$ -клітин, прозапальних інтерлейкінів; посилення активності як фактора транскрипції Treg-клітин, так і протизапальних IL-10, TGF- β .**Висновки.** Профілактичний курс препаратом, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, інгібує прозапальну активність імунної системи та сприяє експресії фактора транскрипції FOXP3 і протизапальних цитокінів IL-10, TGF- β .

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків або опікунів дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, рекурентні респіраторні інфекції, фактори транскрипції, інтерлейкіни, β -глюкани, вітамін С, вітамін В, цинк.

Results of a study of the effectiveness of the use of a drug containing β -glucan in children with recurrent respiratory infections

O.Ye. AbaturOV¹, T.O. Kryuchko², N.M. Tokarieva¹, L.M. BubyR²¹Dnipro State Medical University, Ukraine²Poltava State Medical University, Ukraine

Recurrent respiratory infections (RRI) in children are the most common cause of visits to paediatricians.

Aim – to evaluate the clinical and immunological efficacy of a 12-week course of a drug containing β -glucan, vitamins and zinc in preschool children with RRI.**Materials and methods.** The study involved 120 children aged 5 to 7 years who attended preschool and/or primary school and had a history of at least 4 recorded cases of acute respiratory infections (ARI) in the last 6 months. The main group consisted of children with ARI (n=60) who received a drug containing β -glucan, vitamins and zinc (commercial name: Bewell) for 12 weeks of observation, and the control group consisted of 60 people with ARI who received basic preventive therapy. To determine the effectiveness of the drug containing β -glucan, vitamins and zinc, the level of mRNA expression of transcription factors (TBET, ROR γ t, FOXP3) of T-cells and NF- κ B, interleukins (IL-1 β , IL-17A, IL-10) and cytokine TGF- β was determined by reverse transcription polymerase chain reaction.**Results.** The use of a complex drug containing β -glucan, vitamins and zinc in children with ARI helps to reduce the risk of recurrent ARI, reduces the duration of subsequent ARI, and prevents the use of antibiotics and antipyretic agents. RRI are characterised by increased expression of the genes of the transcription factor TBET, NF- κ B, and interleukins IL-1 β , IL-17A in the buccal mucosa. In children, after treatment with a preparation containing β -glucan, vitamins and zinc, there was a decrease in the expression of the transcription factor NF- κ B1, transcription factors of proinflammatory immune cells, in particular Th $_1$ - and Th $_{17}$ -cells, proinflammatory interleukins; and an increase in the activity of both the transcription factor Treg-cells and anti-inflammatory IL-10, TGF- β .**Conclusions.** The prevention course with a preparation containing β -glucan, vitamins and zinc inhibits the pro-inflammatory activity of the immune system and promotes the expression of the transcription factor FOXP3 and anti-inflammatory cytokines IL-10, TGF- β .

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 all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, recurrent respiratory infections, transcription factors, interleukins, β -glucans, vitamin C, vitamin B, zinc.

Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) традиційно продовжують посідати першу позицію в загальній структурі дитячої патології, проте найчастішою причиною звернень до лікарів-педіатрів і госпіталізацій у медичні заклади залишаються саме рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) [11]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, наявність у дитини віком до 3-х років до 8 епізодів респіраторних інфекцій вважається нормальним явищем, що характеризує період фізіологічного дозрівання імунної системи дитячого організму та, відповідно, формування природної опірності організму до інфекцій. Повторні епізоди задокументованих гострих інфекцій дихальних шляхів із частотою понад 8 разів за останні 12 місяців у дітей віком до 3 років або понад 6 разів у дітей віком від 3 років, або понад 3 епізоди за осінньо-зимовий період або протягом 6 місяців (для 2 послідовних років) за умови відсутності будь-якого основного патологічного стану слід розцінювати як рекурентні захворювання [33].

У 50% випадків РРІ варто уникати непотрібних обстежень і лікування, а також достатньо просто проінформувати і заспокоїти батьків, забезпечивши належний моніторинг за станом здоров'я дитини. За літературними даними, близько 30% дітей із рецидивними захворюваннями дихальних шляхів мають супутні алергічні захворювання, лише 10% – первинні імунodefіцитні стани, а 1,5% – серйозні порушення неімунної природи, що обумовлюють необхідність впровадження адекватних профілактичних стратегій, спрямованих як на профілактику появи гострих вірусних інфекцій (насамперед грипу і COVID-19), так і безпосереднього їхнього рекурентного перебігу [4].

Відомо, що приблизно у 90% випадків РРІ у дітей уражуються верхні відділи дихальних шляхів, які маніфестують у вигляді риніту, назофарингіту, риносинуситу, тонзиліту, ларингіту і/або запалення середнього вуха (отиту) [9].

Незважаючи на порівняно нижчу частку інфекцій нижніх відділів респіраторного тракту, вони становлять не меншу загрозу для дитячого організму, як у разі встановлення діагнозу (насамперед пневмонії), так і за їхнього рекурентного перебігу (наприклад, рецидивні бронхіти), маючи високі ризики серйозних ускладнень (таких як астма, цукровий діабет тощо), у т.ч. ризик летальності.

Достовірні статистичні дані щодо поширеності ГРЗ і РРІ на території України відсутні, однак період пандемії коронавірусної хвороби та воєнні дії на території України зумовили посилені міграційні процеси, які призвели до зростання рівня поширеності цих захворювань і до пов'язаних із ними наслідків, зокрема, підвищення індексу антибіотикорезистентності, порушення первинної імунізації й подальших ревакцинацій.

Доведено, що після вірусної респіраторної інфекції формується штамоспецифічний імунітет, який може не захищати людину від іншого штаму вже відомого збудника. Отже, поява численної кількості нових інфекцій призводить до перевищення прогнозованих порогових рівнів інфекційних захворювань на 10–30%, обумовлює актуальність пошуку дієвих профілактичних заходів і підвищення ефективності стандартних терапевтичних підходів. Незважаючи на провідну роль вірусних патогенів у розвитку РРІ, актуальною проблемою в терапії дітей із рецидивними інфекціями дихальних шляхів залишається нерациональне призначення антибактеріальних засобів і пов'язані з ними проблеми збільшення антибіотикорезистентності, тоді як серед прямих етіотропних противірусних засобів зареєстрованими залишаються лише препарати для лікування грипу [23].

До найпоширеніших факторів ризику розвитку РРІ належать чинники навколишнього середовища (насамперед забруднення повітря), відсутність грудного вигодовування на першому році життя, яке забезпечує природний імунний захист малюка завдяки високим титрам материнських антитіл, пасивне куріння, атопічні захворювання в анамнезі, порушення календаря профілактичних щеплень або відмова від імунізації та морфофункціональну незрілість імунної системи дитячого організму [18,40].

Роль останньої створює найбільший інтерес для поглибленого дослідження проблеми РРІ через призму імунології та фармації, адже перед науковцями постає серйозна дилема щодо диференціації фізіологічної (на етапі дозрівання імунної системи) і патологічної (зумовленої вродженим або набутих імунodefіцитом) дисфункції імунної системи через складний каскад імунологічних реакцій в організмі дитини. Саме дослідження якісних і кількісних змін у структурі ряду імунокомпетентних клітин, медіаторів, цитокінів і хе-

Таблиця 1

Специфічні праймери, використані в полімеразній ланцюговій реакції зі зворотною транскрипцією у режимі реального часу

Ген	Нуклеотидна послідовність праймера	Тпл, °C	Довжина продукту ПЛР, п. н.	Екзонний стик
actin, beta (Actb)	F = CCTTTGCCGATCCGCCG R = GATATCATCATCCATGGTGAGCTGG	61,30 61,15	59	78/79
Фактори транскрипції				
TBET (T-box21)	F = CCGTGACTGCCTACCAGAAT R = TTCAGCTGAGTAATCTCGGCA	59,46 59,18	40	1138/1139
RORγt (RORC)	F = AAGAAGACCCACACCTCACAA R = AGACGACTTGTCCCCACAGA	59,16 60,47	63	178/179
FOXP3	F = TCTGCACCTTCCCAATCCC R = AAAGGGTGCTGTCCTTCTCTG	59,96 59,89	48	730/731
NF-κB ₁	F = AACAGCAGATGGCCCATACC R = CGGAAACGAAATCCTCTCTGT	60,01 58,02	63	596/597
Інтерлейкіни				
<i>Прозапальні інтерлейкіни</i>				
IL-1β	F = CCACCTCCAGGGACAGGATA R = AGAACACCACTTGTGTCTCCA	60,03 60,06	41	553/554
IL-17A	F = TACAACCGATCCACCTCACC R = CCTCATTGCGGTGGAGATTC	59,1 58,7	43	275/276
<i>Протизапальні інтерлейкіни</i>				
IL-10	F = TACGGCGCTGTCATCGATTT R = AGGCATTCTTCACCTGCTCC	60,18 60,03	69	437/438
Протизапальні цитокіни				
TGFB ₁	F = AGCAGGGATAACACACTGCAA R = CCGGTAGTGAACCCGTTGAT	59,93 59,75	47	1590/1591

Примітки: TBET (T-box21) – фактор транскрипції Th₁₇-клітин; RORγt (retinoic acid-related orphan nuclear receptor γt) – фактор транскрипції Th₁₇-клітин; FOXP3 (forkhead box P3) – фактор транскрипції регуляторних клітин (Treg-клітин); NF-κB (nuclear factor kappa B) – нуклеарний фактор κB; IL-1β (interleukin 1 beta) – інтерлейкін 1β; IL-17A (interleukin 17A) – інтерлейкін 17A; IL-10 (interleukin 10) – інтерлейкін 10; TGF-β₁ (transforming growth factor beta 1) – трансформуючий фактор росту β₁; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

мокінів у розвитку імунної відповіді в пацієнтів із РРІ відіграє важливу роль як на етапах діагностування захворювань, так і для оцінювання терапевтичної ефективності різних лікарських засобів та їхніх комбінацій.

Сучасний менеджмент дітей із РРІ передбачає комплекс заходів, спрямованих не лише на лікування, але й на профілактику цих захворювань у дитячій популяції [5]. Однак відсутність тенденції до зменшення частоти поширеності РРІ в дитячому віці свідчить про невисоку терапевтичну ефективність запропонованих терапевтичних схем, що створює перспективи для подальшого дослідження клінічних і патогенетичних ефектів багатокомпонентних медичних препаратів, до складу яких входять молекули вищеперерахованих субстанцій. Тому в наведеному дослідженні проведено комплексне клініко-імунологічне оцінювання терапевтичної ефективності препарату, склад якого представлений комбінацією високо-ефективних і безпечних компонентів – β-глюкану сухого дріжджового ферментату дріжджів

Saccharomyces cerevisiae, вітаміну С, вітаміну D і цинку (βG-C-D-Zn).

Мета дослідження – оцінити клініко-імунологічну ефективність 12-тижневого курсу препарату, що містить β-глюкан, вітаміни і цинк, у дітей дошкільного віку з РРІ.

Матеріали і методи дослідження

Для участі в дослідженні залучено 120 дітей віком від 5 до 7 років, які відвідували дитячі дошкільні установи і/або початкові класи школи і мали в анамнезі не менше 4 зафіксованих випадків захворювання на ГРЗ за останні 6 місяців.

Критерії вилучення з дослідження: вік обстежуваних до 5 років і від 7 років, наявність первинного або вторинного імунодефіцитного стану, муковісцидозу, первинної вади розвитку дихальних шляхів, рецидивного риносинуситу, застосування імуносупресивних препаратів, вакцинація від грипу в поточному і попередньому календарному роках, застосування харчових добавок, поточна участь в іншому клінічному дослідженні, тяжкий

соматичний стан пацієнта з декомпенсацією життєвих функцій, відмова пацієнтів або їхніх батьків від участі в дослідженні, гіперчутливість до компонентів препарату.

Комплексне клініко-імунологічне обстеження дітей проведено в умовах поліклінічних відділень дитячих лікувальних закладів м. Дніпра і м. Полтави протягом 2022–2023 рр.

Методи дослідження. Проведено дослідження експресії генів факторів транскрипції (FOXP3, NF- κ B₁, ROR γ t, TBET,), інтерлейкінів (IL-1 β , IL-17A, IL-10), цитокіну TGF- β ₁ у зішкребу букальної слизової оболонки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу. Референс-геном використано ген β -actin (Actb) (табл. 1).

Дослідження з використанням ПЛР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу проведено в сертифікованій лабораторії «PCR lab Interdepartmental Training and Research Laboratory (ITRL)» of Ternopil National Medical University. Head of Laboratory Alexandr Kamyshny, PhD, MD, Professor Department of Microbiology, Virology and Immunology Ternopil National Medical University.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Результати прийнято достовірними при $p < 0,05$.

Дизайн дослідження. Для реалізації зазначеної мети і досягнення поставлених завдань проведено рандомний розподіл дітей на дві групи: першу (основну) групу становили діти з РПІ ($n=60$), які отримували препарат β G-C-D-Zn (комерційна назва «Бівел») протягом 12 тижнів спостереження, а другу (контрольну) групу – 60 осіб із РПІ, які отримали базову профілактичну терапію. Переважна більшість дітей отримували препарат β G-C-D-Zn у зимово-весняний період – сезон епідеміологічного підвищення рівня захворюваності серед населення, особливо педіатричної популяції.

Під час першого (скринінгового) візиту проведено: інформування пацієнта та батьків дитини стосовно особливостей застосування препарату з подальшим отриманням інформованої згоди на участь у цьому дослідженні; оцінювання відповідності пацієнта критеріями залучення/вилучення; анкетування та опитування батьків дитини для визначення основних клініко-анамнестичних по-

казників до початку лікування; об'єктивне обстеження дітей; взяття біологічного матеріалу (зішкребу букального епітелію) з подальшим проведенням комплексного лабораторного обстеження (визначення рівня маркерів експресії мРНК в IL-1 β , IL-17A, IL-10, TGF β - β ₁, NF- κ B, FOXP3, TBET, ROR γ t в букальному зішкребі) в обстежених дітей обох груп до початку лікування препаратом β G-C-D-Zn.

На другому візиті після завершення терапії (за 12 тижнів після першого візиту) проведено повторний об'єктивний огляд усіх учасників дослідження; лабораторне обстеження (визначення рівня маркерів експресії мРНК) у пацієнтів основної групи після закінчення курсу лікування препаратом β G-C-D-Zn, у дітей контрольної групи – за 12 тижнів; оцінювання проведеної терапії; виявлення і реєстрування можливих побічних явищ.

Під час третього візиту після завершення спостереження дітям додатково проведено об'єктивне обстеження; виявлення і реєстрування можливих побічних явищ, оцінювання ефективності терапевтичних заходів.

Результати дослідження та їх обговорення

Обидві групи дітей, які взяли участь у дослідженні, були зіставними за віком (середній вік обстежених у групах спостереження становив $68,88 \pm 1,85$ місяця і $73,00 \pm 0,95$ місяця, відповідно), статтю (у першій групі – 48,3% дівчаток і 51,7% хлопчиків; у другій групі – 55,0% дівчаток і 45,0% хлопчиків), анамнезом респіраторних і соматичних захворювань. На момент залучення до дослідження діти обох груп не мали достовірної різниці в показниках зросту, маси тіла й наявності супутніх захворювань, за винятком анемії, яка достовірно частіше траплялася в дітей другої групи (46,7% проти 26,7%; $p < 0,05$). Відсоток дітей, хворих на хронічні тонзиліти і хронічні назофарингіти, в обох групах був практично однаковим і відзначався в кожного 3-го (30,0%) і 4-го (25,0%) пацієнта, відповідно.

Вивчення анамнезу життя обстежених пацієнтів показало, що 15,0% дітей із загального числа обстежених мали малу масу тіла на момент народження (< 2500 г), і майже третина дітей серед обох досліджуваних груп (28,3% і 26,7%) були на штучному вигодовуванні. Половина дітей на грудному вигодовуванні отримували його лише

Таблиця 2

Модель прогнозу несприятливого розвитку респіраторних подій у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями

Показник	Значення	Діагностичний коефіцієнт (ДК)
Маса тіла на момент народження, г	1890–2610	7,4
	2610–3330	-2,1
	3330–4050	-3,4
Грудне вигодовування на першому році життя	Так	-5,8
	Ні	3,6
Кількість випадків ГРЗ понад 3 рази на першому році життя	Так	5,6
	Ні	-3,9
COVID-19 в анамнезі	Так	2,6
	Ні	-0,9
Застосування антибактеріальної терапії внутрішньо-венно в анамнезі	Так	2,1
	Ні	-1,8
Тривале (протягом 2–3 діб) застосування антипіретиків під час ГРЗ в анамнезі	Так	6,6
	Ні	-1,9

перші 6 місяців. Алергологічний анамнез виявився обтяженим практично в кожній 2-й дитини досліджуваних груп (48,3% і 45,0%, відповідно) та в більшості обстежених проявлявся харчовою алергією (41,7% і 40,0%, відповідно), а в кожній 3-й дитини медикаментозною алергією (31,7% і 28,3%, відповідно). Проведений аналіз анамнезу дав змогу зробити висновок про неповноцінну вітаміно- і вакцинопрофілактику обстежених дітей на першому році життя. І хоча відсоток дітей, яким призначали вітамін D₃ на першому році життя, був достатньо високим (81,7% і 85,0%, відповідно) до року, його отримували менше половини дітей як першої, так і другої групи (60,0% і 56,7%, відповідно). Не викликає сумнівів факт, що недоотримання профілактичної дози вітаміну D₃ можна розглядати як один із факторів ризику розвитку РРІ в дітей. Аналогічна картина спостерігалася за результатами аналізу обсягу вакцинопрофілактики обстежених дітей, яка показала, що більшість із них не були вакциновані в повному обсязі відповідно до календаря профілактичних щеплень на першому році життя (56,7% і 48,3%, відповідно), що також може мати негативні наслідки подальшого формування несприятливого інфекційного тла і розвитку рецидивних інфекцій дихальних шляхів.

Аналіз інфекційного анамнезу на першому році життя засвідчив, що всі діти, як у першій, так і в другій групі перенесли гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) на першому році життя, частота яких була достатньо варіабельною. Так, у перші 12 місяців життя кожна 4-та (25,0%) і 5-та (20,0%)

дитина з досліджуваних груп хворіла на ГРВІ від 1 до 3 разів на рік, а кожний 3-й обстежений (30,0% і 38,3%) – понад 3 рази. Отже, більшість дітей вже з першого року життя мала декілька епізодів ГРВІ. Крім того, на першому році життя в пацієнтів як першої, так і другої групи реєструвалися кишкові інфекції (45,0% і 38,3%, відповідно). Інфекції сечовивідних шляхів відзначалися у відносно невеликої кількості пацієнтів, і достовірно частіше реєструвалися в другій групі, де становили 21,7% проти 8,3%, відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз виявив, що частка дітей обох груп, які хворіли на ГРВІ 4 рази за останні пів року, була майже однаковою (55,0% і 56,7%, відповідно). Встановлено, що кожний 4-й (26,7%) і кожний 5-й (18,3%) пацієнт серед досліджуваних груп мав від 4 до 6 епізодів респіраторних інфекцій. Частота зафіксованих випадків ГРВІ у кількості 6–8 разів за останні 6 місяців практично не відрізнялася серед обстежених обох груп, тоді як більше 8 епізодів захворювання достовірно частіше відзначалося в дітей другої групи (15,0% проти 3,3%; $p < 0,05$). Крім того, у 16,7% і 21,7% пацієнтів був задокументований факт інфекції COVID-19. Тривалість клінічних проявів ГРВІ у половини дітей (у 51,7% і 48,3%, відповідно) перевищувала 5-денний термін.

Порівняльне оцінювання характеру й обсягу терапевтичних заходів протягом останніх 6 місяців дало змогу встановити, що стаціонарне лікування з приводу ГРЗ отримував кожний 2-й пацієнт з обох досліджуваних груп (50,0% і 51,7%, відповідно). Факт застосування антибактеріаль-

Таблиця 3

Порівняльне оцінювання стану здоров'я та особливостей перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей після курсу профілактики препаратом β G-C-D-Zn і без препарату β G-C-D-Zn

Показники стану здоров'я та особливості перебігу ГРЗ	Після профілактичного курсу препаратом β G-C-D-Zn	Після базової профілактичної терапії
Ризик виникнення подальших респіраторних інфекцій	0,23	4,7**
COVID-19, абс. (%)	3 (5,0)	8 (13,3) *
Частота госпіталізацій із приводу ГРЗ, абс. (%)	3 (5,0)	13 (21,7)**
Тривалість проявів ГРЗ, абс. (%)		
до 5 діб	22 (36,7)	25 (41,7)
понад 5 діб	10 (16,7)	22 (36,7)*
Застосування антибактеріальної терапії, абс. (%)	16 (26,7)	33 (55,0)**
Застосування антипіретичних засобів, абс. (%)	22 (36,7)	45 (75,0)**
Застосування під час ГРЗ індукторів інтерферону, абс. (%)	25 (41,7)	39 (65,0)
Застосування під час ГРЗ препаратів рекомбінантного α -2 β інтерферону, абс. (%)	13 (21,7)	32 (53,3)*

Примітки: достовірність різниці за результатами порівняння показників між обома групами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

них засобів був зіставним серед усіх учасників дослідження і реєструвався у 71,7% і 63,3% дітей першої та другої груп, відповідно. Варто зазначити, що більше ніж третина дітей (30,0% і 38,3%) отримували антибіотики внутрішньовенно. Наведені дані корелюють із загальнопоширеною тенденцією щодо необґрунтованого призначення антибіотиків для медикаментозного супроводу дітей із вірусними інфекціями, що, своєю чергою, продовжує загострювати проблему антибіотикорезистентності як у загальній медичній, так і в педіатричній практиці. Аналіз тривалості застосування жарознижувальних засобів виявив, що вживання антипіретиків протягом 2–3 діб виявлялося більше ніж у половини (67,7%) обстежених першої групи та в третини (31,7%) осіб другої групи.

Основними факторами ризику, асоційованими з несприятливим прогнозом частоти й тяжкості гострих інфекцій, були: маса тіла на момент народження 1890–2610 г (відносний ризик (ВР) = 5,5), відсутність грудного вигодовування на першому році життя (ВР=2,3), кількість випадків ГРЗ понад 3 рази на першому році життя (ВР=3,7); COVID-19 в анамнезі (ВР=1,8); застосування антибактеріальної терапії внутрішньовенно в анамнезі (ВР=1,6); тривале (протягом 2–3 діб) застосування антипіретиків під час ГРЗ в анамнезі (ВР=4,6). На підставі результатів аналізу Вальда створено модель прогнозу несприятливого розвитку респіраторних подій у дітей із РРІ, яку рекомендовано використовувати для вирішення питання про необхідність призначення імунотропної терапії, зокрема, препаратом β G-C-D-Zn (табл. 2).

Прогноз несприятливого розвитку респіраторних подій у дітей із РРІ розраховано на підставі складання значень ДК, пов'язаних з індивідуальними значеннями факторів ризику дитини з РРІ. Значення суми ДК дорівнює 6 балів і відповідає 80,0%, 9,5 бала – 90,0%, 13 балів – 95,0% імовірності погіршення стану здоров'я та необхідності проведення імунотропної терапії. Чутливість моделі розрахунку ймовірності прогнозу становить 92%, а специфічність – 89%.

Аналіз стану здоров'я та особливостей перебігу ГРЗ у дітей залежно від варіантів профілактики засвідчив, що профілактичний курс препаратом β G-C-D-Zn достовірно знизив ризик виникнення подальших респіраторних інфекцій до 0,23 (у 6,4 раза) (табл. 3).

Крім того, серед дітей із РРІ після профілактичного курсу препаратом β G-C-D-Zn виявлялася достовірно менша частка госпіталізацій із приводу ГРЗ (5,0% проти 21,7%; $p < 0,01$) за останні 12 тижнів, ніж у дітей, які отримували базову профілактичну терапію. Також відстежувалася тенденція до зменшення кількості випадків коронавірусної хвороби серед дітей, які застосовували β G-C-D-Zn (5,0% проти 13,3%; $p = 0,06$). Варто зазначити, що і тривалість клінічних проявів ГРЗ понад 5 діб (у 36,7% проти 16,7% дітей; $p < 0,05$), і частота застосування жарознижувальних засобів (75,0% проти 36,7%; $p < 0,01$) достовірно частіше характеризували перебіг ГРЗ у дітей, які отримували базову профілактичну терапію, ніж у дітей, які отримували β G-C-D-Zn. Частота застосування антибактеріальних препаратів (26,7%

Таблиця 4

Зміни експресії про- і протизапальних факторів транскрипції та цитокінів у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями в динаміці на тлі профілактичного курсу комплексним препаратом β G-C-D-Zn та базового профілактичного курсу

Показник	Рівень експресії досліджуваних про- і протизапальних генів			
	вихідний	після профілактичного курсу з препаратом β G-C-D-Zn	після базової профілактичної терапії	P
Фактори транскрипції				
TBET	1	1,39 $\pm$ 0,85	4,24 $\pm$ 1,30	P<0,0001
ROR γ t	1	1,07 $\pm$ 0,19	5,70 $\pm$ 1,61	P<0,0001
FOXP3	1	3,74 $\pm$ 0,62	0,83 $\pm$ 0,13	P<0,0001
NF- κ B ₁	1	1,62 $\pm$ 0,31	11,24 $\pm$ 1,81	P<0,0001
Інтерлейкіни				
<i>Прозапальні інтерлейкіни</i>				
IL-1 β	1	1,44 $\pm$ 0,31	5,38 $\pm$ 0,91	P<0,0001
IL-17A	1	0,55 $\pm$ 0,14	6,07 $\pm$ 2,08	P<0,0001
<i>Протизапальний інтерлейкін</i>				
IL-10	1	8,15 $\pm$ 2,04	1,12 $\pm$ 0,18	P<0,0001
Протизапальний цитокін				
TGF-B ₁	1	6,06 $\pm$ 1,69	1,24 $\pm$ 0,45	P<0,0001

проти 55,0%;, $p<0,01$) і рекомбінантного інтерферону (21,7% проти 53,3%; $p<0,05$) була достовірно рідшою в групі дітей, які отримували β G-C-D-Zn.

Надзвичайно важливим було оцінювання не лише об'єктивного, але й суб'єктивного стану батьками змін стану здоров'я дитини протягом 12 тижнів лікування і спостереження. Так, у групі пацієнтів, які отримували β G-C-D-Zn, погіршення стану було лише в однієї дитини, що становило 1,7% випадків. Тоді як частка дітей із погіршенням стану на тлі базової профілактичної терапії була суттєво вищою і становила 20,0% ($p<0,05$). Варто зазначити, що кількість дітей, у яких батьки відзначали поліпшення стану здоров'я, за останні 12 тижнів була статистично вищою в групі пацієнтів, які отримували β G-C-D-Zn (59,3% проти 18,3%; $p<0,01$).

Несприятливі події під час застосування препарату β G-C-D-Zn реєструвалися вкрай рідко і проявлялися у вигляді шкірного висипу в 5 (8,3%) дітей, із них лише в 3 (5,0%) обстежених висип супроводжувався свербіжем. Прояви диспепсичного синдрому спостерігалися лише у 2 (3,3%) дітей, що вказувало на високий рівень профілю безпечності препарату β G-C-D-Zn.

Рекурентні респіраторні інфекції з часом достовірно змінюють активність експресії прозапальних генів, таких як гени факторів транскрипції TBET, ROR γ t, NF- κ B₁. Установлено, що в дітей із РРІ, які перебували на базовій профілактичній терапії, за

12 тижнів спостереження зміни експресії генів залежали від динаміки клінічного стану дитини. На тлі погіршення загального самопочуття і/або виникнення повторних епізодів ГРЗ у період спостереження підвищувався рівень концентрації мРНК прозапального фактора транскрипції NF- κ B₁ і фактора транскрипції Th₁-клітин – TBET. Рівень експресії гена фактора транскрипції NF- κ B₁ досягав 14,19 $\pm$ 2,63 УО/мл ($P<0,0001$), а гена фактора транскрипції T-BET – 9,99 $\pm$ 5,67 УО/мл ($P<0,0001$). Тоді як у дітей, у яких на тлі базової профілактичної терапії стан здоров'я поліпшився, відзначалося достовірне підвищення рівня концентрації мРНК фактора транскрипції ROR γ t Th₁₇-клітин до 5,42 $\pm$ 1,99 УО/мл ($P<0,0001$).

Отримані результати призначення препарату, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, засвідчили його суттєвий вплив не лише на сенситивність організму дитини до респіраторних інфекційних агентів, але й на стан основних механізмів, що визначають відповідь імунної системи, ініціацію і розвиток запального процесу.

У дітей, які отримували профілактичний курс препаратом β G-C-D-Zn, спостерігалася діаметрально протилежна картина динамічних змін рівня експресії досліджуваних про- і протизапальних генів. У дітей цієї групи достовірно посилювалася активність експресії протизапальних генів і натомість базова активність експресії прозапальних генів (табл. 4).

Порівнюючи зміни експресії генів, що вивчалися в дітей обох груп, встановлено, що на тлі профілактичного курсу комплексним препаратом β G-C-D-Zn спостерігалися достовірно нижчий рівень експресії прозапальних генів NF- κ B₁, TBET, ROR γ t і вища активність експресії генів IL-10, TGF- β ₁, FOXP3. Рівень концентрації мРНК транскриптів IL-10, TGF- β ₁, FOXP3 у дітей після профілактичного курсу препаратом β G-C-D-Zn становив $8,15 \pm 2,04$ УО/мл, $6,06 \pm 1,69$ УО/мл, $3,74 \pm 0,62$ УО/мл, відповідно, тоді як у дітей на тлі базової профілактичної терапії він утримувався на значеннях $1,12 \pm 0,18$ УО/мл ($P < 0,0001$), $1,24 \pm 0,45$ УО/мл ($P < 0,0001$), $0,83 \pm 0,13$ УО/мл ($P < 0,0001$), відповідно.

Рекурентні респіраторні інфекції спостерігаються приблизно в 6–25% дітей раннього і дошкільного віку. За отриманими даними, факторами ризику розвитку РРІ у дітей є відсутність грудного вигодовування на першому році життя дитини, низька маса тіла на момент народження, відсутність грудного вигодовування на першому році життя, кількість випадків ГРЗ понад 3 рази на першому році життя, наявність COVID-19 в анамнезі, застосування антибактеріальної терапії внутрішньовенно в анамнезі, тривале (протягом 2–3 діб) застосування антипіретиків за наявності ГРЗ в анамнезі.

Незважаючи на те, що в більшості випадків частота ГРЗ зменшується в міру дорослішання дитини, РРІ завдають істотних збитків стану її здоров'я, соціальній адаптації, якості життя. Розвиток РРІ супроводжується підтримкою пролонгованого запального процесу, який негативно впливає на всі органи й системи, у т.ч. на імунну систему [5,10,16,34].

Показано, що в дітей із РРІ зі стабільно негативним клінічним статусом відзначається поступове й пролонговане підвищення експресії прозапального фактора транскрипції NF- κ B₁ та фактора транскрипції TBET, який зумовлює диференціювання Th₁-клітин, що, імовірно, свідчить про неефективність механізмів як вродженої, так і адаптивної імунної системи. Причому, незалежно від зміни клінічного статусу, немає ознак збудження Treg-клітин. Можливо, що повторні епізоди інфікування виснажують механізми як імунної відповіді, так і імунологічної толерантності, зумовлюючи, з одного боку, недостатність активності імунної відповіді для ефективної ерадикації інфекційної відповіді

і торпідність процесу вирішення запалення, а з іншого боку – підвищену частоту захворювань. Підвищення активності експресії фактора транскрипції ROR γ t в дітей із РРІ, які не отримували профілактичний курс препаратом β G-C-D-Zn, спостерігається виключно при поліпшенні стану здоров'я. Враховуючи, що фактор транскрипції ROR γ t експресується переважно Th₁₇-клітинами, імовірно, достатній рівень активації адаптивної імунної системи є ключовим фактором, який обриває повтори ГРЗ. Можливо, що в цьому сано-генетичному ефекті беруть участь й інші імунні клітини, такі як $\gamma\delta$ T-клітини та вроджені лімфоїдні клітини 3-го типу, які також експресують фактор транскрипції ROR γ t [20].

На цей час проведено дослідження ефективності різних медикаментозних засобів, що сприяють зниженню частоти ГРЗ у дітей, у т.ч. підтимод [2], пробіотиків [19,38], пребіотиків, симбіотиків [36], постбіотиків [22]; бактеріальних лізатів [3,25]; біологічно активних полісахаридів (β -глюкани) [26], вітамінів і мікроелементів [1,12,27,31,37].

Водночас протективний вплив комплексних препаратів, які містять β -глюкани і запобігають розвитку респіраторних інфекційних захворювань, залишається мало вивченим питанням. β -глюкани являють собою полісахариди, які отримують із клітин рослин, грибків і бактерії. β -глюкани мають противірусну, імуномодуляторну активність [13]. Показано, що пероральне застосування β -глюканів стабілізує продукцію секреторного IgA в респіраторному тракті, що, імовірно, сприяє запобіганню інфекційного процесу [22,29].

Наведене дослідження свідчить, що призначення профілактичного курсу препаратом β G-C-D-Zn сприяє зниженню ймовірності виникнення респіраторних інфекцій у 6,4 рази. Alessandro Giannattasio та співавт. [12], вивчаючи профілактичний ефект препарату Stimunex®, який містить екстракт *Sambucus nigra*, β -глюкани, вітамін D і цинк, у дітей із РРІ, показують, що його застосування безпечно сприяє як запобіганню подальшим епізодам ГРЗ, так і скороченню їхньої тривалості. У наведеному дослідженні застосування препарату β G-C-D-Zn протягом 12 тижнів дало змогу зменшити частоту респіраторних захворювань у дітей, у т.ч. коронавірусної інфекції, значно знизити застосування антибіотиків, жарознижувальних засобів, рекомбінант-

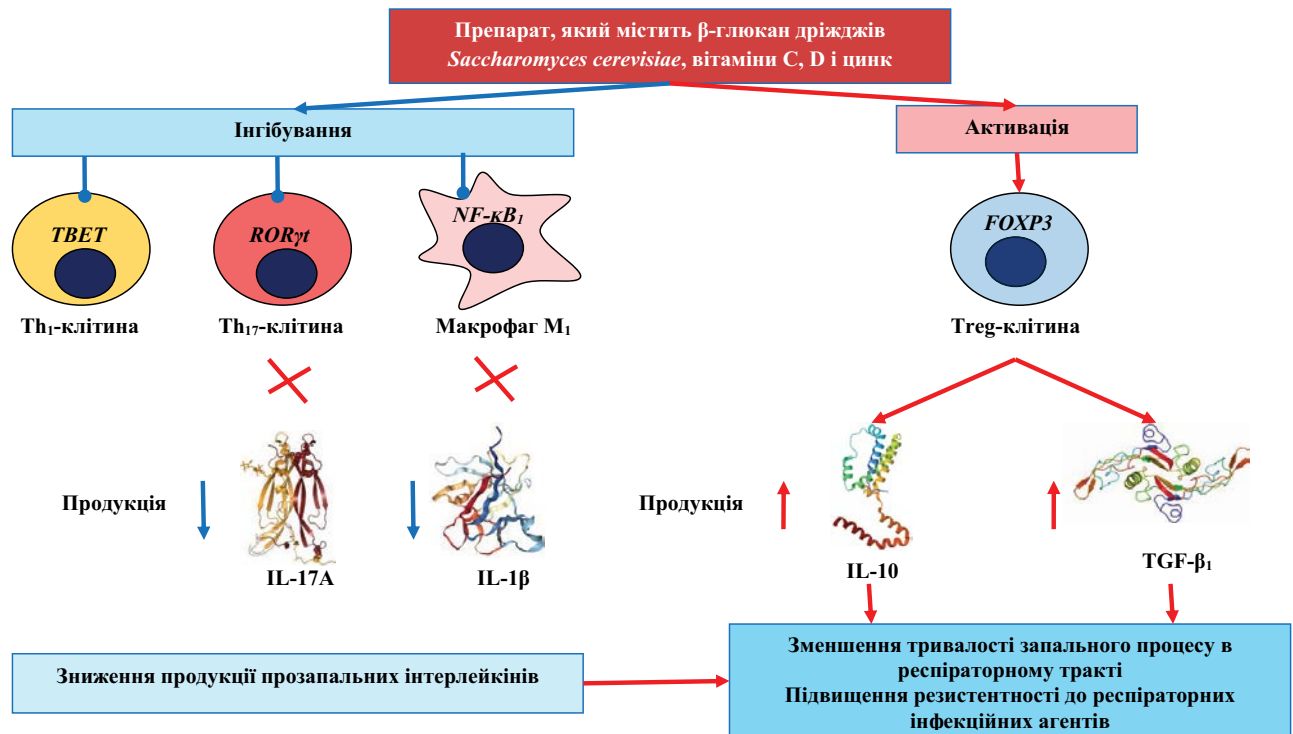


Рис. Механізм протизапальної дії препарату, який містить β-глюкан дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, вітаміни C, D і цинк

ного інтерферону, підвищити комплаєнтність батьків до лікарських призначень.

Показано, що β-глюкани впливають на активність експресії численних генів, у т.ч. на експресію прозапальних і протизапальних генів та генів, що беруть участь у функціонуванні адаптивної імунної системи, таких як CCL13, CCL17, CCL19, CCL20, CCL22, CCL3, CCL4, CCL5, CCL8, CCR6, CCR7, CX3CL1, CXCL1, CXCL10, CXCL11, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8 (IL-8) CXCL9, IFN-α, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, IL-19, IL-1α, IL-1β, IL-23, IL-27, IL-28, IL-29, NF-κB, TGF-α [13].

Згідно з результатами наведеної нами роботи, застосування комплексного препарату βG-C-D-Zn сприяє поліпшенню загального стану здоров'я дитини. Проведення профілактичного курсу протягом 12 тижнів супроводжується попередженням пролонгованої активації експресії генів прозапальних факторів транскрипції, суттєвим і достовірним підвищенням активності експресії мРНК протизапальних цитокінів IL-10, TGF-β₁ і фактора транскрипції FOXP3.

Відомо, що β-глюкани можуть виступати в якості ліганда TLR4 і активатора продукції протизапального IL-1β. Зокрема, показано, що попередня індукція макрофагів β-глюканом сприяє більш вираженій їхній прозапальній і фагоцитар-

ній відповіді на подальшу стимуляцію мікробними лігандами [7,24,41]. Також виявлено, що β-глюкани *Saccharomyces cerevisiae* індукують продукцію дефензину епітеліальними клітинами [17,39]. Враховуючи потенційні можливості β-глюканів активувати механізми вродженого імунітету, у т.ч. механізми ерадикації мікроорганізмів, слід зазначити, що застосування комплексного препарату βG-C-D-Zn сприяє прискоренню елімінації патогену з організму дитини з РРІ. Підвищення ефективності елімінації патогену сприяє, з одного боку, скороченню тривалості експресії прозапальних факторів транскрипції, а з іншого боку – більш ранній активації протизапальних генів, що сприяють вирішенню запалення.

Застосування вітаміну D₃ є ефективним у лікуванні дітей із РРІ, сприяючи відновленню функції імунної системи, що забезпечує зниження частоти ГРЗ та попереджає подальші респіраторні епізоди [15,37]. Показано, що застосування вітаміну D₃ сприяє підвищенню експресії фактора транскрипції FOXP3, що супроводжується генерацією Treg-клітин [8,32], зростанням рівня продукції протизапальних цитокінів IL-10 та TGF-β₁, зниженням рівня експресії фактора транскрипції NF-κB і прозапального IL-17 [6,21]. Також вітамін D₃ сприяє розвитку вродженого протівірус-

ного імунітету, що безпосередньо індукує експресію генів, які кодують антимікробні пептиди: кателіцидин (CAMP/LL37) і β_2 -дефензин, що мають високу стійкість до протеолітичних агентів. Недостатність вітаміну D₃ асоційована з ризиком розвитку ГРЗ і цитокінового шторму при COVID-19 [6,14,30].

Відомо, що цинк необхідний для ефективної імунної відповіді організму на різні інфекційні агенти. У наукових роботах показано, що цинк пригнічує продукцію прозапального IL-8 та експресію рецептора IL-1RA [35].

Отже, застосування комплексного препарату β G-C-D-Zn у дітей з РРІ є ефективним і безпечним способом профілактики ГРЗ, який не тільки запобігає виникненню повторних респіраторних епізодів, у т.ч. COVID-19, але й знижує частоту необхідності госпіталізації хворого, призначення антибактеріальних і жарознижувальних засобів. За отриманими результатами дослідження, основним механізмом дії препарату β G-C-D-Zn у дітей із РРІ є модуляція експресії генів, що беруть участь у процесі запалення, яка характеризується: 1) пригніченням активності експресії мРНК фактора транскрипції NF- κ B₁, факторів транскрипції прозапальних імунних клітин, зокрема Th₁- і Th₁₇-клітин, прозапальних інтерлейкінів (IL-1 β , IL-17A); 2) посиленням активності фактора транскрипції Treg-клітин у поєднанні з підвищенням експресії протизапальних мРНК IL-10, TGF- β ₁. На нашу думку, така зміна експресії про- і протизапальних генів, індукована застосуванням препарату β G-C-D-Zn, сприяє вирішенню процесу запалення, що зумовлює легший перебіг захворювання і зменшення тривалості клінічних проявів ГРЗ. Своєю чергою, зменшення тривалості запального процесу створює пере-

думови для ефективнішої відповіді імунної системи в разі повторного інфікування респіраторного тракту (рис.).

Однак для підтвердження наведеної нами гіпотези потрібне подальше детальне пролонговане дослідження впливу комплексного препарату β G-C-D-Zn на динаміку експресії генів, що беруть участь у відповіді ланок вродженого й адаптивного імунітету на інфікування респіраторної системи патогенними мікроорганізмами в дітей із РРІ.

Висновки

Застосування комплексного препарату, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, у дітей із РРІ попереджає виникнення ГРЗ і пролонгований перебіг запального процесу респіраторного тракту, імовірно, за рахунок активації механізмів елімінації патогенних мікроорганізмів із респіраторної системи організму.

Профілактичний курсу препаратом, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, у дітей із РРІ зменшує ризик госпіталізацій із приводу респіраторних інфекцій, ризик розвитку коронавірусної хвороби, тривалість клінічних проявів подальших ГРЗ, імовірність застосування жарознижувальних та антибактеріальних препаратів.

Профілактичний курс препаратом, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, сприяє активації експресії генів протизапальних цитокінів IL-10, TGF- β ₁ та фактора транскрипції FOXP3 регуляторних Т-клітин, що підвищує імунологічну толерантність у дітей із РРІ.

Препарат, що містить β -глюкан, вітаміни і цинк, характеризується хорошим профілем ефективності й безпечності застосування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdelkader A, Wahba AA, El-Tonsy M, Zewail AA, Shams Eldin M. (2022, Aug 19). Recurrent respiratory infections and vitamin A levels: a link? It is cross-sectional. Medicine (Baltimore). 101(33): e30108. doi: 10.1097/MD.00000000000030108. PMID: 35984160; PMCID: PMC9388016.
2. Buendía JA, Guerrero Patiño D, Lindarte EF. (2022, Jun 23). Podotomod in pediatric recurrent respiratory tract infections: a cost-utility analysis. BMC Pulm Med. 22(1): 244. doi: 10.1186/s12890-022-02029-4. PMID: 35739542; PMCID: PMC9219210.
3. Buendía JA, Patiño DG, Lindarte EF. (2022, Dec 6). OM-85 BV in pediatric recurrent respiratory tract infections: a cost-utility analysis. BMC Pulm Med. 22(1): 465. doi: 10.1186/s12890-022-02264-9. PMID: 36474205; PMCID: PMC9724379.
4. Chernyshova LI. (2018). Recurrent respiratory diseases in children: the doctor's algorithm of actions (lecture). Sovremennaya pediatriya. 3(91): 92-97. [Чернишова ЛІ. (2018). Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція). Современная педиатрия. 3(91): 92-97]. doi: 10.15574/SP.2018.91.92.
5. Chiappini E, Santamaria F, Marsegli GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R et al. (2021, Oct 25). Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. Ital J Pediatr. 47(1): 211. doi: 10.1186/s13052-021-01150-0. PMID: 34696778; PMCID: PMC8543868.
6. Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. (2023, Apr). Vitamin D and COVID-19: where are we now? Postgrad Med. 135(3): 195-207. Epub 2021 Dec 27. doi: 10.1080/00325481.2021.2017647. PMID: 34886758; PMCID: PMC8787834.
7. De Marco Castro E, Calder PC, Roche HM. (2021, Jan). β -1,3/1,6-Glucans and Immunity: State of the Art and Future Directions. Mol Nutr Food Res. 65(1): e1901071. Epub 2020 Apr 27. doi:

- 10.1002/mnfr.201901071. PMID: 32223047; PMCID: PMC7816268.
8. Ding YJ, Li XN, Xiao Z, Li CY, Jia LH. (2024, Feb). Low vitamin D during pregnancy is associated with infantile eczema by up-regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and affecting FOXP3 expression: A bidirectional cohort study. *J Nutr Biochem*. 124: 109516. Epub 2023 Nov 2. doi: 10.1016/j.jnutbio.2023.109516. PMID: 37925089.
9. El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, Atmani S, Bouharrou A, Hida M. (2016, May 12). Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan Afr Med J*. 24: 53. doi: 10.11604/pamj.2016.24.53.3481. PMID: 27642394; PMCID: PMC5012823.
10. Esposito S, Cassano M, Cutrera R, Menzella F, Varicchio A, Uberti M. (2022, Nov 30). Expert consensus on the role of OM-85 in the management of recurrent respiratory infections: A Delphi study. *Hum Vaccin Immunother*. 18(6): 2106720. Epub 2022 Aug 19. doi: 10.1080/21645515.2022.2106720. PMID: 35985019; PMCID: PMC9746428.
11. Esposito S, Jones MH, Feleszko W, Martell JAO, Falup-Pecurariu O, Geppe N et al. (2020, Nov 17). Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. *Microorganisms*. 8(11): 1810. doi: 10.3390/microorganisms8111810. PMID: 33213053; PMCID: PMC7698530.
12. Giannattasio A, Poggi E, Trapani G, Muia C, Zanino L et al. (2022, May 1). Primary care experience on Stimunex® gocce in children with recurrent respiratory infections: a real-world study during the COVID-19 pandemic era. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 50(3): 8-14. doi: 10.15586/aei.v50i3.562. PMID: 35527651.
13. Huff MO, Klinge CM. (2017). Regulation of Gene Expression by β -Glucans. *Am J Immunol*. 13(1): 1-10. doi: 10.3844/ajisp.2017.1.10.
14. Ismailova A, White JH. (2022, Apr). Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord*. 23(2): 265-277. Epub 2021 Jul 29. doi: 10.1007/s11154-021-09679-5. PMID: 34322844; PMCID: PMC8318777.
15. Jaybhaye AP, Sangle AL, Ugra D, Chittal RY. (2022, Aug 10). A Hospital-Based Study of Vitamin D Levels in Children With Recurrent Respiratory Infections. *Cureus*. 14(8): e27864. doi: 10.7759/cureus.27864. PMID: 36110478; PMCID: PMC9462840.
16. Jiang X, Sun L, Wang B, Yang X, Shang L, Zhang Y. (2013). Health-related quality of life among children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an, China. *PLoS One*. 8(2): e56945. Epub 2013 Feb 25. doi: 10.1371/journal.pone.0056945. PMID: 23451114; PMCID: PMC3581567.
17. Jin X, Zhang M, Yang YF. (2019, May). Saccharomyces cerevisiae β -glucan-induced SBD-1 expression in ovine ruminal epithelial cells is mediated through the TLR-2-MyD88-NF- κ B/MAPK pathway. *Vet Res Commun*. 43(2): 77-89. Epub 2019 Mar 12. doi: 10.1007/s11259-019-09747-x. PMID: 30863917.
18. Kansen HM, Lebbink NA, Mul J, van Erp FC, van Engelen M, de Vries E et al. (2020, Nov). Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatr Pulmonol*. 55(11): 3168-3179. Epub 2020 Sep 15. doi: 10.1002/ppul.25042. PMID: 32841506; PMCID: PMC7589449.
19. Khan Laghari I, Nawaz T, Mustafa S, Jamali AA, Fatima S. (2023, Oct 11). Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children. *BMC Pediatr*. 23(1): 505. doi: 10.1186/s12887-023-04338-x. PMID: 37817096; PMCID: PMC10566059.
20. Kumar R, Theiss AL, Venuprasad K. (2021, Nov). ROR γ t protein modifications and IL-17-mediated inflammation. *Trends Immunol*. 42(11): 1037-1050. Epub 2021 Oct 9. doi: 10.1016/j.it.2021.09.005. PMID: 34635393; PMCID: PMC8556362.
21. Ma JG, Wu GJ, Xiao HL, Xiao YM, Zha L. (2021, Dec). Vitamin D has an effect on airway inflammation and Th17/Treg balance in asthmatic mice. *Kaohsiung J Med Sci*. 37(12): 1113-1121. Epub 2021 Aug 30. doi: 10.1002/kjm2.12441. PMID: 34460994.
22. Malagón-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S, Szajewska H. (2020, Jan 31). Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients*. 12(2): 389. doi: 10.3390/nu12020389. PMID: 32024037; PMCID: PMC7071176.
23. Marengo R, Ortega Martell JA, Esposito S. (2020, Jun). Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther*. 9(2): 275-290. Epub 2020 Apr 24. doi: 10.1007/s40121-020-00289-3. Erratum in: *Infect Dis Ther*. 2020 Sep; 9(3): 697-700. PMID: 32333286; PMCID: PMC7237599.
24. Moorlag SJCFM, Khan N, Novakovic B, Kaufmann E, Jansen T et al. (2020, May 19). β -Glucan Induces Protective Trained Immunity against Mycobacterium tuberculosis Infection: A Key Role for IL-1. *Cell Rep*. 31(7): 107634. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107634. PMID: 32433977; PMCID: PMC7242907.
25. Rebolledo L, Rodríguez-Vigil C, Carmen L, Llorente E, Guallar M et al. (2023, Oct). Bacterial immunotherapy is highly effective in reducing recurrent upper respiratory tract infections in children: a prospective observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 280(10): 4519-4530. Epub 2023 May 30. doi: 10.1007/s00405-023-08035-4. PMID: 37254001; PMCID: PMC10477114.
26. Rennerova Z, Píco Sirvent L, Carvajal Roca E, Pašnik J, Logar M, Milošević K et al. (2022, Oct 14). Beta-(1,3/1,6)-D-glucan from *Pleurotus ostreatus* in the prevention of recurrent respiratory tract infections: An international, multicentre, open-label, prospective study. *Front Pediatr*. 10: 999701. doi: 10.3389/fped.2022.999701. PMID: 36324817; PMCID: PMC9619242.
27. Rerksupphaphol S, Rerksupphaphol L. (2019). A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatr Rep*. 11(2): 7954. Published 2019 May 23. doi:10.4081/pr.2019.7954.
28. Richter J, Svozil V, Král V, Rajnohová Dobiášová L, Stiborová I, Vetvicka V. (2014, Feb). Clinical trials of yeast-derived β -(1,3) glucan in children: effects on innate immunity. *Ann Transl Med*. 2(2): 15. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.02.01. PMID: 25332991; PMCID: PMC4202474.
29. Richter J, Svozil V, Král V, Rajnohová Dobiášová L, Vetvicka V. (2015, Mar). β -glucan affects mucosal immunity in children with chronic respiratory problems under physical stress: clinical trials. *Ann Transl Med*. 3(4): 52. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.20. PMID: 25861607; PMCID: PMC4381477.
30. Ruiz-Tagle C, Romero F, Naves R, Balcells ME. (2023, Oct). Vitamin D and cathelicidin levels and susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection acquisition in household contacts. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 41(8): 489-493. Epub 2023 Jan 25. doi: 10.1016/j.eimce.2022.04.013. PMID: 36707289.
31. Saeed H, Abdelrahman MEA. (2023). A Meta-Analysis of the Effectiveness of Vitamin C in the Prevention and Treatment of Childhood Upper Respiratory Tract Infections. *Journal of Clinical and Nursing Research*. 7: 30-37. doi: 10.26689/jcnrv.7i1.4403.
32. Saheb Sharif-Askari F, Saheb Sharif-Askari N, Hafezi S, Alsayed HAH, Selvakumar B, Eladham MWA et al. (2023, Oct 13). Increased blood immune regulatory cells in severe COVID-19 with autoantibodies to type I interferons. *Sci Rep*. 13(1): 17344. doi: 10.1038/s41598-023-43675-w. PMID: 37833265; PMCID: PMC10575900.
33. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. (2015). Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch. Pediatr. Infect. Dis*. 4: e31039. doi: 10.5812/pedinfect.31039.
34. Stokes JR, Bacharier LB. (2020, Aug). Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 125(2): 156-162. Epub 2020 May 23. doi: 10.1016/j.anai.2020.05.018. PMID: 32454096.
35. Wessels I, Fischer HJ, Rink L. (2021, Oct 11). Dietary and Physiological Effects of Zinc on the Immune System. *Annu Rev Nutr*. 41: 133-175. Epub 2021 Jul 13. doi: 10.1146/annurev-nutr-122019-120635. PMID: 34255547.
36. Williams LM, Stoddley IL, Berthon BS, Wood LG. (2022, Feb 1). The Effects of Prebiotics, Synbiotics, and Short-Chain Fatty Acids on Respiratory Tract Infections and Immune Function:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 13(1): 167-192. doi: 10.1093/advances/nmab114. PMID: 34543378; PMCID: PMC8803493.
37. Xiao J, He W. (2021, Mar 15). The immunomodulatory effects of vitamin D drops in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res.* 13(3): 1750-1756. PMID: 33841698; PMCID: PMC8014391.
 38. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. (2022, Aug 24). Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 8(8): CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub4. PMID: 36001877; PMCID: PMC9400717;
 39. Zhang M, Jin X, Yang YF, Cao GF. (2020, Oct). β -glucan from *Saccharomyces cerevisiae* is involved in immunostimulation of ovine ruminal explants. *Can J Vet Res.* 84(4): 283-293. PMID: 33012977; PMCID: PMC7491007.
 40. Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J et al. (2021, Jul). Risk factors for recurrent respiratory tract infection in pre-school-aged children. *Pediatr Res.* 90(1): 223-231. Epub 2020 Nov 10. doi: 10.1038/s41390-020-01233-4. PMID: 33173178.
 41. Yurakova TR, Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Nosenko MA, Nedospasov SA, Drutskaya MS. (2022, Dec 1). HDM induces distinct immunometabolic phenotype in macrophages in TLR4-dependent manner. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1868(12): 166531. Epub 2022 Aug 28. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166531. PMID: 36038040.

Відомості про авторів:

Абатуров Олександр Євгенович – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=650723302>. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

Крючко Тетяна Олександрівна – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 2 ПДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57194855000>. <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>.

Токарева Наталія Михайлівна – к.мед.н., асистент каф. педіатрії 1 та медичної генетики ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8632-7316>.

Бубир Людмила Миколаївна – д.філос., асистент каф. педіатрії 2 ПДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221124422>. <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>.
Стаття надійшла до редакції 07.04.2025 р., прийнята до друку 10.06.2025 р.