

ТЕРАПЕВТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК [616.311.2-002.153:616.322-002.2]-078-078.73

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.3.4>**Ю.А. Бежук,**

аспірант кафедри терапевтичної стоматології,
пародонтології та стоматології ФПДО,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010,
ibjuliee@gmail.com

СТАН ЛОКАЛЬНОГО ТА СИСТЕМНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТОНЗИЛОГЕННОЇ ІНФЕКЦІЇ

Мета дослідження. Визначити особливості гуморального локального та системного імунітету у хворих з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного рекурентного тонзиліту. **Матеріали і методи дослідження.** Об'єктом дослідження обрано стан показників імунітету ротоглотки та периферичної крові за наявності діагностованих хронічного тонзиліту та патології тканин пародонта. Предмет дослідження – периферична кров, ротоглотковий секрет (РГС). У дослідженні брали участь 40 пацієнтів обох статей віком 18-40 років, з яких групу А склали 20 хворих на хронічний рекурентний тонзиліт на тлі хронічного катарального гінгівіту; група Б – 10 хворих на хронічний рекурентний тонзиліт в стадії клінічної ремісії без патології пародонта. Група В включала 10 практично здорових донорів. **Наукова новизна.** Наявність високого рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові (група А і Б) дозволяє зробити припущення про те, що імунні комплекси відіграють роль одного з провідних патогенетичних чинників у розвитку катарального гінгівіту і поглиблення цього процесу може відбуватись за рахунок впливу зі сторони піднебінних мигдаликів. **Висновки.** У пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного перебігу тонзиліту встановлено суттєве підвищення в РГС рівня секреторного імуноглобуліну А, інтерферонів α - γ та імунних комплексів, що являється патогенним чинником у розвитку запальних процесів в піднебінних мигдаликах та тканинах пародонта. **Ключові слова:** хронічний катаральний гінгівіт, хронічний рекурентний тонзиліт, локальний та системний гуморальний імунітет.

Yu.A. Bezruk,

PhD student of the Department of Therapeutic Dentistry
FPGE,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
69 Pekarska street, Lviv, Ukraine, postal code 79010,
ibjuliee@gmail.com

THE STATE OF LOCAL AND SYSTEMIC HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH CATARRHAL GINGIVITIS AGAINST THE BACKGROUND OF A CHRONIC COURSE OF TONSILLOGENIC INFECTION

Purpose of the study. To determine the peculiarities of humoral local and systemic immunity in patients with chronic catarrhal gingivitis against the background of chronic recurrent tonsillitis.

Research materials and methods. The object of the study was the state of oropharyngeal and peripheral blood immunity indicators to detect diagnosed chronic tonsillitis and periodontal tissue pathology. The subject of research is peripheral blood, oropharyngeal secretion (ORS). 40 patients of both conditions aged 18-40 took part in the study, of which group A consisted of 20 patients with chronic recurrent tonsillitis on the background of chronic catarrhal gingivitis; group B – 10 patients with chronic recurrent tonsillitis in the stage of clinical remission without periodontal pathology. The group included 10 practically healthy donors. **Scientific novelty.** The presence of a high level of circulating immune complexes (CIC) in the blood serum (group A and B) allows us to assume that immune complexes play the role of one of the leading pathogenetic factors in the development of catarrhal gingivitis, and the deepening of this process may occur due to the influence of the palate tonsils. **Conclusions.** In patients with chronic catarrhal gingivitis against the background of chronic tonsillitis, a significant increase in the level of secretory immunoglobulin A, interferons α - γ and immune complexes was found in the RGS, which is a pathogenic factor in the development of inflammatory processes in the palatine tonsils and periodontal tissues.

Key words: chronic catarrhal gingivitis, chronic recurrent tonsillitis, local and systemic humoral immunity.

Вступ. У світлі сучасних досліджень хронічний тонзиліт (ХТ) розглядається як інфекційно запальне захворювання на імунній основі у вигляді локального або системного імунодефіцитного стану по гуморальній та клітинній ланці чинників як набутого, так і вродженого імунітету [1, с. 5; 2, с. 37; 3, с. 974]. ХТ як потенційне вогнище інфекції має здатність індукувати близько сотні різних захворювань, та перебувати у патогенетичній взаємодії з карієсом зубів [4, с. 25], назофарингітом [5, с. 80], захворюваннями тканин пародонта [6, с. 91; 7, с. 293; 8, с. 62]. ХТ як багатофакторний імунопатологічний процес сприяє розвитку тонзиліт-асоційованої патології, яка впливає на перебіг, причину та механізм

виникнення різних захворювань. Для поліморбінної патології характерним є взаємообтяжуючий перебіг за рахунок наявності багатоланкового зв'язку між пошкодженими органами [9, с. 132]. Взаємозв'язок патологічних процесів, що відбуваються у тканинах пародонтального комплексу і глотки, має велике значення з огляду на подібність їх етіологічних та патогенетичних ланок. Відомо, що при наявності хронічного тонзиліту та запаленні інших мигдаликів лімфаденоїдного глоткового кільця Пирогова–Вальдеєра знижується рівень захисних факторів імунітету в ротоглотці. Зокрема, у 3-5 разів знижуються показники секреторного імуноглобуліну А у порівнянні з контролем, а прозапальні цитокіни інтерлейкін-1 β , інтелейкін-8 і фактор запалення Мір-1b статистично достовірно підвищені [10, с. 6].

Виявлено, що клінічні прояви хронічних запальних процесів лімфаденоїдного глоткового кільця Пирогова–Вальдеєра відрізняються залежно від віку пацієнтів: у дитячому віці фізіологічні та патологічні процеси відбуваються на тлі інтенсивного розвитку органів і клітин імунної системи, тоді як у дорослих – за участю клітин зрілої імунної системи. Ряд досліджень свідчать про те, що патологія тканин пародонта достовірно частіше зустрічається за наявності імунологічної недостатності глотки, особливо обумовленої зниженням рівня місцевого імунітету [1, с. 42; 11, с. 94; 12, с. 58]. Дискутабельним нині залишається і питання взаємодії патогенних й умовно-патогенних мікроорганізмів лімфо-глоткового кільця, слизової оболонки ротової порожнини і поверхні зубів між собою, тобто двох поруч розташованих вогнищ хронічного запалення. Разом з тим добре відомо, що за умов нормального функціонування імунної системи умовно-патогенна флора не може стати пусковим фактором для розвитку запального процесу [11, с. 15].

Проте на сьогодні конкретні механізми щодо формування місцевої та системної імунної відповіді, а також негативного взаємного обтяжувального впливу хронічних захворювань мигдаликів і патологічних процесів в тканинах пародонта практично не досліджені. Тому доцільним є поглиблене вивчення особливостей імунних механізмів у перебігу хронічного тонзиліту та захворювань тканин пародонта з огляду на потребу розпрацювання ефективних засобів та схем консервативної терапії запальних процесів та імунних порушень при захворюваннях ротоглотки на тлі хвороб пародонтального комплексу.

Мета дослідження. Визначити особливості гуморального локального та системного імунітету у хворих з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного рекурентного тонзиліту.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження обрано стан показників імунітету ротоглотки та периферичної крові за наявності діагностованих хронічного тонзиліту та патології тканин пародонта. Предмет дослідження – периферична кров, ротоглотковий секрет (РГС). У дослідженні брали участь 40 пацієнтів обох статей віком 18-40 років, з яких групу А склали 20 хворих на хронічний рекурентний тонзиліт на тлі хронічного катарального гінгівіту; група Б – 10 хворих на хронічний рекурентний тонзиліт в стадії клінічної ремісії без патології пародонта. Група В включала 10 практично здорових донорів. У роботі застосовано базовий імуноферментний метод (ІФА). При визначенні імунних комплексів (ІК) користувались методом осадження білків та поліпептидів поліетиленгліколом з наступним вимірювання оптичної щільності, дотримуючись рекомендацій Ю.А. Гриневича та А.Н. Алфьорова [18, с. 494]. Вміст імуноглобулінів класу М, G та А в сироватці крові виявляли методом ІФА з використанням, згідно з інструкцією, реактивів Хема (РФ), а при визначенні секреторного IgA в ротоглотковому секреті (РГС) – реактивів Севак (Чехія). Вивчали цитокіни з прозапальним характером дії: інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), γ -інтерферон, а також в РГС – рівень раннього інтерферону- α . Застосовували реактиви фірм Elabscience (USA), Diagnostick Nord (FRD) і аналізатор Stat Fax 2100 (USA).

Дозвіл біоетики. Біоетична комісія Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Протокол № 9, 21.12.2020.

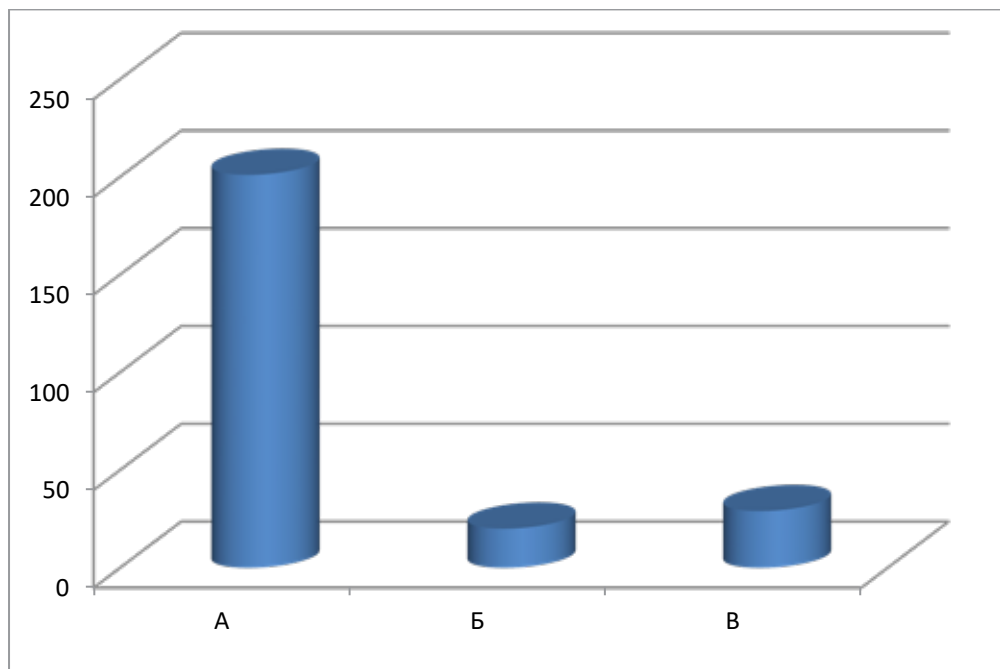
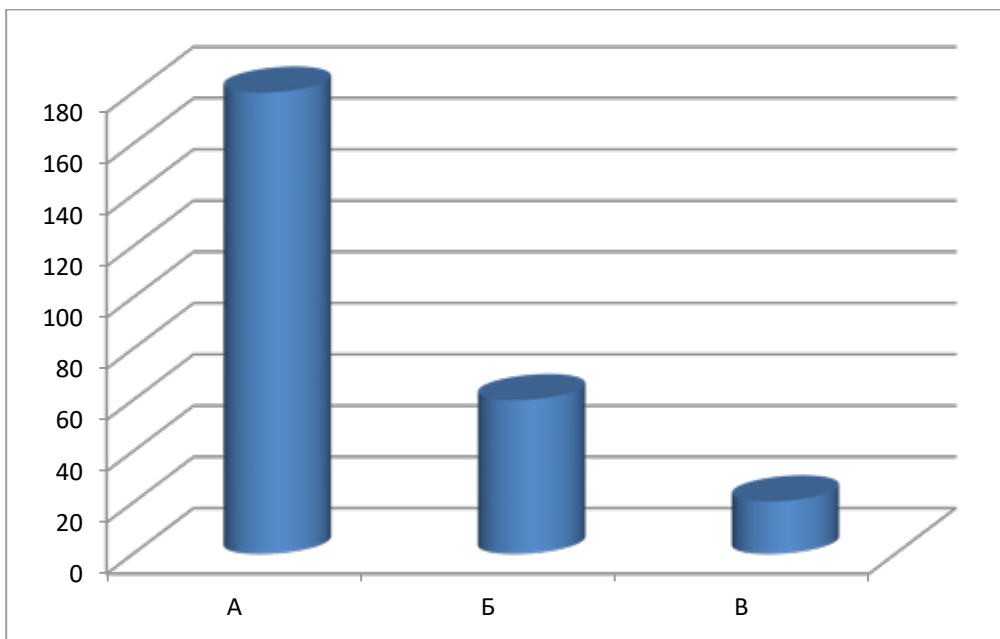
Методи статистичного аналізу. Застосовували непараметричні методи статистичного аналізу відповідно до рекомендацій С. Гланца (2002) – односторонній критерій Вілкоксона та комп'ютерна програма для медичної статистики WIN Perі [13, с. 569].

Результати та їх обговорення. Аналізуючи отримані результати щодо місцевого гуморального імунітету, встановлено, що рівень секреторного імуноглобуліну класу А в слині обстежених пацієнтів демонструє показники групи А, які суттєво перевищували аналогічні показники в групах Б і В (за середніми значеннями – 4,3 г/л, 0,5 г/л і 2,1 г/л відповідно) (табл. 1).

Аналогічні дані за вектором відхилень було отримано і при визначенні рівня α і γ -інтерферонів (рис. 1, 2).

Концентрація sIgA (г/л) в РГС в обстежених групах

| Показник місцевого гуморального імунітету | Група А n=20 | Група Б n=10 | Група В n=10 |
|---|---------------------|-----------------|-----------------|
| sIgA (г/л) | 4,33 | 0,55 | 2,15 |
| Межі коливань | 0,068-0,65 | 0,20-0,75 | 0,65-3,00 |
| P | АБ<0<001 АВ<0,05 | БВ <0,05 | |

Рис. 1. Концентрація α -інтерферону (пг\мл) в РГС обстежених групРис. 2. Концентрація γ -інтерферону (пг\мл) в РГС обстежених груп

Аналізуючи отримані дані, слід підкреслити, що дані про активацію біологічно активних сполук при гострих запальних процесах широко представлені у вітчизняних та закордонних дослідженнях, проте результати, що стосуються активації системних та місцевих серологічних реакцій описано лише в роботах О.Ф. Мельникова та співавт [1, с. 38; 14, с. 80]. Однак це майже не стосується рівня секреторних білків та інтерферонів. Не простежувалося підвищення рівня імунних комплексів у змішаній слині у порівнянні з контролем (рис. 3), однак при ХТ ці показники були підвищені в 2,5 раза.

Щодо системного гуморального імунітету – дані про показники рівнів імуноглобулінів класів М, G, А і Е у сироватці крові у пацієнтів усіх трьох груп представлені у Таблиці 2.

Дані Таблиці 2 демонструють, що у хворих на хронічний катаральний гінгівіт у поєднанні з хронічним тонзилітом (група А) має місце значне підвищення ($p < 0,05$ – $< 0,002$) рівнів імуноглобулінів усіх класів і навіть реактинового виду. Отриманий результат може вказувати на можливість сенсифікації хворих даної групи.

При дослідженні рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові обстежених пацієнтів було встановлено, що рівні ЦІК загального виду (великі+середні+малі) були підвищені у групі А ($p < 0,02$) та групі Б ($p < 0,05$) по відношенню до показників ЦІК у контролі (рис. 4).

Результати досліджених концентрацій прозапального інтерлейкіна-1 β і регуляторного протівірусного – γ -інтерферону викладено у таблиці 3.

Цитокінові (ІЛ-1 β та інтерферон- γ) реакції змінювались не суттєво, але у групі Б вони були дещо підвищеними. Згідно з отриманими результатами, можна припустити, що підвищені рівні зазначених цитокінів обумовлені вираженим запальним процесом слизової оболонки ясен, глотки та піднебінних мигдаликів.

Обговорення. Аналіз отриманих даних дозволив встановити суттєву місцеву стимуляцію майже всіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету, що співпадає з результатами інших дослідників про стимуляцію реакцій імунітету при запальних процесах піднебінних мигдаликів та тканинах пародонта

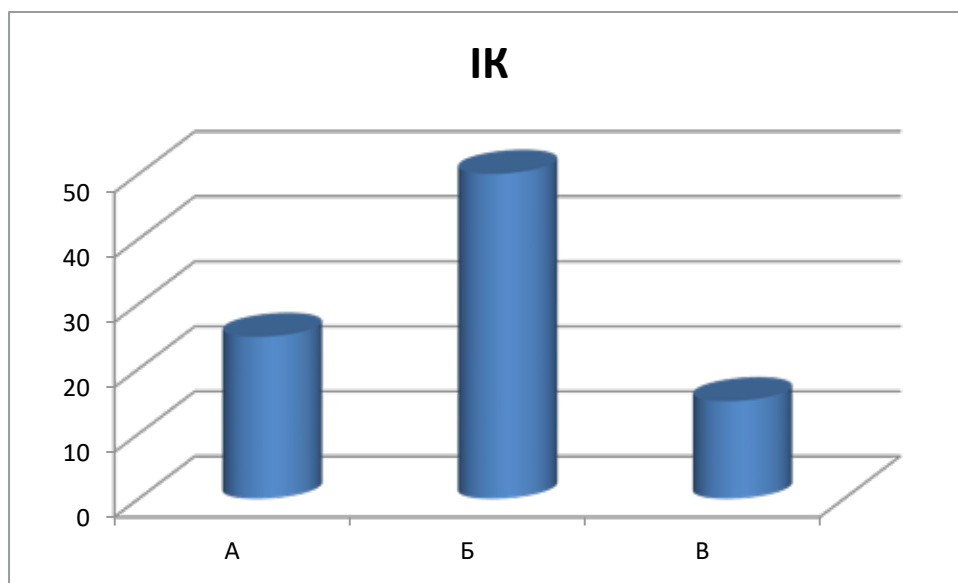


Рис. 3. Концентрація (одиниці оптичної щільності) імунних комплексів в РГС обстежених груп

Таблиця 2

Рівні імуноглобулінів (г/л) у сироватці крові в обстежених групах

| Групи | Контроль В | А | Б |
|-------------|------------|-------------|-----------|
| IgM (M+-m) | 1,20,3 | 3,9*±0,7 | 1,7±0,4 |
| IgG | 9,8±3,1 | 21,8±0,7* | 13,6±4,1 |
| IgA | 1,3±0,22 | 2,9*±0,3 | 1,9±0,35 |
| IgE (МЕ/мл) | 40±11,5 | 153,2±25,5* | 70,4±12,5 |

Прім. * – достовірно по відношенню до контролю.

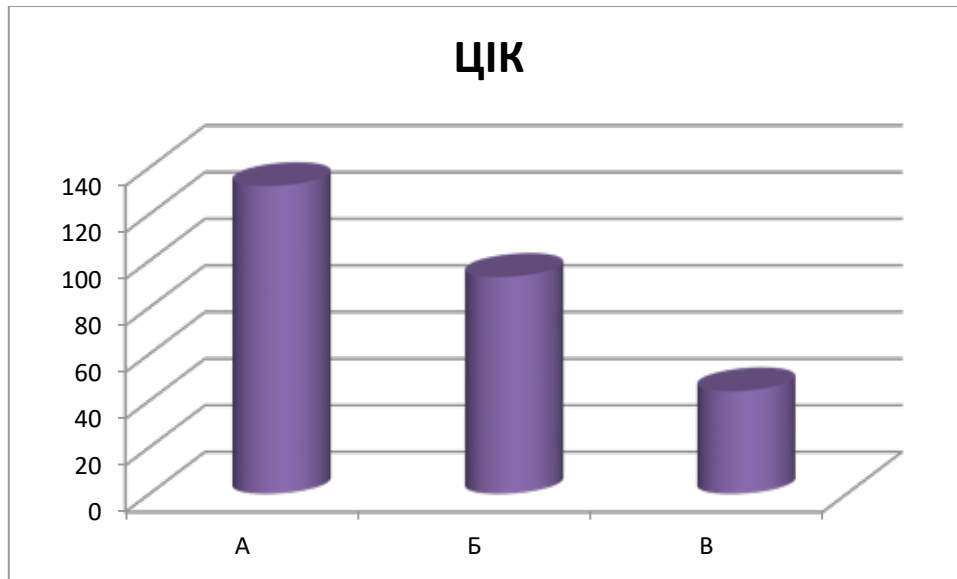


Рис. 4. Рівні ЦІК в сироватці крові (одиниці оптичної щільності) хворих на хронічний катаральний гінгівіт з хронічним тонзилітом (А), у хворих із хронічним тонзилітом (Б) і у пацієнтів контрольної групи (В)

Таблиця 3

Концентрація цитокинів в сироватці крові пацієнтів різних груп

| Групи | ІЛ-1 β , пг/мл | Інтерферон- γ , пг/мл | p |
|-----------|----------------------|------------------------------|---------|
| А (М, ПК) | 23,3 (0,11-114,0) | 40,5 (12,5-62,0) | P =0,05 |
| Б | 38,5 (21,2-58,0)* | 44,4 (22,5-66,5) | P =0,05 |
| В | 20,0 (10,5-35,5) | 25,8 (15,5-37,5) | P =0,05 |

[3, с. 77; 5, с. 80; 6, с. 92]. В РГС пацієнтів групи А виявлено найбільш високий вміст секреторного імуноглобуліну А та інтерферонів, що опосередковано вказує на значне мікробно-вірусне навантаження на слизову оболонку тканин ясен, на лімфоїдну тканину піднебінних мигдаликів та слизової оболонки порожнини рота. На це також вказує і високий рівень в РГС ІК в групах А і Б. Разом з тим, наявність високого рівня ЦІК в сироватці крові (група А і Б) дозволяє зробити припущення про те, що ІК відіграють роль одного з провідних патогенетичних чинників у розвитку катарального гінгівіту і поглиблення цього процесу може відбуватись за рахунок впливу зі сторони піднебінних мигдаликів.

Відповідно до отриманих у цьому дослідженні результатів у хворих на ХТ (група Б) має місце високий рівень ІК в РГС. Це знайшло підтвердження серед літературних даних, оскільки імунопатологічна роль ІК в генезі запальних захворювань верхніх дихальних шляхів висвітлена у роботах В.Н. Вереса, В.В. Кіщука, О.Ф. Мельникова та Д.Д. Заболотної [7, с. 293; 8, с. 62; 3, с. 981; 9, с. 132]. Підвищені концентрації імуноглобулінів

у сироватці крові пацієнтів групи А і Б свідчать про антимікробну відповідь на рівні антитіл усіх класів. Підвищений вміст ІgЕ може слугувати ефективним маркером стану активації імунної системи у такої категорії пацієнтів, який треба враховувати при плануванні лікувальних заходів.

Висновки.

1. У пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного перебігу тонзиліту встановлено суттєве підвищення в РГС рівня секреторного імуноглобуліну А, інтерферонів α - γ та імунних комплексів.

2. У сироватці крові у цих пацієнтів значно підвищені рівні усіх досліджуваних імуноглобулінів, включаючи істотний рівень реактивів. Цитокинові (ІЛ-1 β та γ -інтерферон) реакції змінювались не суттєво, але у групі Б вони були дещо підвищені. Можна висловити припущення, що підвищені рівні зазначених цитокинів обумовлені вираженим запальним процесом слизової оболонки ясен, глотки та піднебінних мигдаликів.

3. Підвищені рівні ІК і ЦІК являються патогенним чинником у розвитку запальних процесів в піднебінних мигдаликах та тканинах пародонта.

Література:

1. Мельников О.Ф., Заболотний Д.І., Кішук В.В., Бредун О.Ю., Рильська О.Г. Імунологія хронічного тонзиліту. Київ: Логос. 2017. 192 с.
2. Бредун О.Ю. Хронічний тонзиліт у дітей: нове рішення старої проблеми. *Здоров'я України*. 2007. № 18(1). С. 37.
3. Wildfhr J., Toepfner N., Steffen G., Waldfahrer F., Derner R. Clinical practice : Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016. No. 273(4). P.973-87. doi: 10.1007/s00405-015-3872-6
4. Почуєва Т.В., Мельников О.Ф., Ямпольська К.Є. Особливості місцевого імунітету ротової частини глотки у дітей з хронічним тонзилітом при супутньому карієсі зубів (повідомлення 1). *Журнал вушних, носових та горлових хвороб*. 2016. № 4. С. 23-31.
5. Пухлик С.М., Нейвірт Є.Г. Імунопатофізіологічна характеристика дітей з хронічним аденоїдитом в поєднанні з алергією. *Журнал вушних, носових та горлових хвороб*. 2002. № 5. С. 80.
6. Christos G., Jeeve K., Azida Z., Hamid A., Arvind S., Kalpesh S Patel. The association between periodontal disease and peritonsillar infection: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002. No. 126(1). P. 91-4. doi: 10.1067/mhn.2002.121318
7. Гавриленко Т.І., Остапко О.І., Московенко О.Д., Дуда О.В. Характеристика системного і місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом та супутнім хронічним тонзилітом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. № 100(2). С. 292-296.
8. Diener V.N., Gay A., Soyka M.B., Attin T., Schmidlin P.R., Sahrman P. What is the influence of tonsillectomy on the level of periodontal pathogens on the tongue dorsum and in periodontal pockets. *Diener et al. BMC Oral Health*. 2018. No. 18. P. 62. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0521-7>
9. Seitz M.W., Listl S., Bartols A., et al. Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Prev Chronic Dis*. 2019. No. 16. P. 132. doi:10.5888/pcd16.180641.
10. Тинітовська О.І. Оцінка клінічного стану пацієнтів хворих на хронічний тонзиліт після проведення імунотерапії у вигляді вакцинації бактеріальними антигенами. *Львівський медичний часопис*. 2018. № 24(4). С. 4-8.
11. Верес В.М. Обґрунтування та апробація імунореабілітації при хірургічному лікуванні хворих на хронічний тонзиліт: дис.канд.мед.наук – Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМНУ. Київ. 2003. 132 с.
12. Кішук В.В. Хронічний тонзиліт: стан проблеми. *Здоров'я України*. 2010. № 3. С. 58-59.
13. Гланц С. Методи статистичного аналізу в медицині: Мир. 2002. 569 с.
14. Мельников О.Ф., Заболотна Д.Д. Сучасні підходи до консервативної терапії хронічного тонзиліту (клініко-імунологічні аспекти). Київ. 2012. 80 с.
15. Daele J., Zicot A.F. Humoral immunodeficiency in upper respiratory tract infections. Some basic, clinical and therapeutic features. *Acta otolaryngol. Belg*. 2000. № 54(3). P. 373-378.
16. Мельников О.Ф., Заболотний Д.І., Рильська О.Г., Тинітовська О.І., Бредун А.Ю., Тимченко М.Д., Грицевич М.Ю., Вахнина А.П. Особливості локального імунітологічного статусу у практично здорових донорів, хворих хронічним тонзилітом та після тонзилектомії. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2016. № 3. С. 3-37.
17. Мельников О.Ф., Бредун А.Ю., Любарец С.Ф., Заяц Т.А і спіавт. Визначення імунних комплексів та імуноглобулінів в ротоглотковому секреті в нормі і при запальній патології в носо – і ротоглотці як критерій стану локального імунітету. *Імунологія та алергологія*. 2015. № 2. С. 87-90.
18. Гриневич Ю.А., Алфьоров А.Н. Визначення імунних комплексів у крові онкологічних хворих. *Лаб. Справа*. 1981. 493-496 с.

References:

1. Melnykov, O.F., Zabolotnyi, D.I., Kishchuk, V.V., Bredun, O.Iu., Rylska, O.H. (2017). Immunohiia khronichnoho tonzylitu [Immunology of chronic tonsillitis]. Kyiv: Lohos. 192 p. [in Ukrainian]
2. Bredun, O.Iu. (2007). Khronichni tonzylit u ditei: nove rishennia staroi problemy [Chronic tonsillitis in children: a new solution to an old problem]. *Zdorovia Ukrainy. – Health of Ukraine*. No. 18(1). P. 37. [in Ukrainian]
3. Wildfhr J, Toepfner N,Steffen G, Waldfahrer F, Derner R. (2016). Clinical practice : Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. No. 273(4). P. 973-87. doi: 10.1007/s00405-015-3872-6. [in English]
4. Pochuieva, T.V., Melnykov., O.F., Yampolska, K.Ie. (2016). Osoblyvosti mistsevoho imunitetu rotovoi chastyny hlotky u ditei z khronichnym tonzylitom pry suputnomu kariiesi zubiv (povidomlennia 1) [Peculiarities of local immunity of the oral part of the pharynx in children with chronic tonsillitis with accompanying dental caries (message 1)]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh ta horlovykh khvorob. – Journal of ear, nose and throat diseases*. No. 4(23). P. 31. [in Ukrainian]
5. Pukhlyk, S.M, Neivirt, Ye.H. (2002). Immunopatofiziologichna kharakterystyka ditei z khronichnym adenoidytom v poiednanni z alerhiieiu [Immunopathophysiological characteristics of children with chronic adenoiditis in combination with allergy]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh ta horlovykh khvorob. – Journal of ear, nose and throat diseases*. No. 5. P. 80. [in Ukrainian]

6. Christos G, Jeeve K, Azida Z, Hamid A, Arvind S, Kalpesh S Patel. (2002). The association between periodontal disease and peritonsillar infection: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* No. 126(1). P. 91-4. doi: 10.1067/mhn.2002.121318. [in English]
7. Havrylenko, T.I, Ostapko, O.I, Moskovenko, O.D, Duda, O.V. (2013). Kharakterystyka systemnoho i mistsevoho imunitetu u ditei z khronichnym kataralnym hinhivitom ta suputnim khronichnym tonzylitom [Characteristics of systemic and local immunity in children with chronic catarrhal gingivitis and accompanying chronic tonsillitis]. *Herald of problems of biology and medicine. -Visnyk problem biologii i medytsyny.* No. 2(100). P. 292-296. [in Ukrainian]
8. Diener, V.N, Gay A, Soyka M.B, Attin T, Schmidlin P.R, Sahrman P. (2018). What is the influence of tonsillectomy on the level of periodontal pathogens on the tongue dorsum and in periodontal pockets. *Diener et al. BMC Oral Health.* No. 18. P. 62. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0521-7> [in English]
9. Seitz M.W, Listl S, Bartols A, et al. (2019). Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Prev Chronic Dis.* No.16. P. 132. doi:10.5888/pcd16.180641. [in English]
10. Tynitovska, O.I. (2018). Otsinka klinichnoho stanu patsiientiv khvorykh na khronichnyi tonzylit pislia provedennia imunoterapii u vyhliadi vaktsynatsii bakterialnymy antyhenamy [Assessment of the clinical condition of patients with chronic tonsillitis after immunotherapy in the form of vaccination with bacterial antigens]. *Lviv Medical Journal. – Lvivskyi medychnyi chasopys.* No. 24(4), P. 4-8. [in Ukrainian]
11. Veres, V.M. (2003). Obgruntuvannia ta aprobatsiia imunoreabilitatsii pry khirurhichnomu likuvanni khvorykh na khronichnyi tonzylit: dys.kand.med.nauk – Instytut otolarynhologii im. prof. O.S. Kolomiichenka AMNU [Justification and approval of immunorehabilitation in the surgical treatment of patients with chronic tonsillitis]. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Institute of Otolaryngology named after Prof. O.S. Kolomiychenko of AMNU. Kyiv Kyiv. 132 p. [in Ukrainian]
12. Kishchuk, V.V. (2010). Khronichnyi tonzylit: stan problemy [Chronic tonsillitis: the state of the problem]. *Zdorovia Ukrainy. – Health of Ukraine.* No.3. P. 58-59. [in Ukrainian]
13. Hlants, S. (2002). Metody statystychnoho analyzu v medytsyni [Methods of statistical analysis in medicine]. Myr. 569 p. [in Ukrainian]
14. Melnykov, O.F, Zabolotna, D.D. (2012). Suchasni pidkhody do konservatyvnoi terapii khronichnoho tonzylitu (kliniko-imunolohichni aspekty) [Modern approaches to conservative therapy of chronic tonsillitis (clinical and immunological aspects)]. Kyiv. 80 p. [in Ukrainian]
15. Daele J, Zicot A.F. (2000). Humoral immunodeficiency in upper respiratory tract infections. Some basic, clinical and therapeutic features. *Acta otolaryngol. Belg.* No. 54(3). P. 373-378. [in English]
16. Melnykov, O.F, Zabolotnyi, D.I, Rylska, O.H, Tynitovska, O.I, Bredun, A.Iu, Tymchenko, M.D, Hrytsevych, M.Iu, Vakhynna, A.P. (2016). Osoblyvosti lokalnoho imunolohichnoho statusu u praktychno zdorovykh donoriv, khvorykh khronichnym tonzylitom ta pislia tonzylektomii [Peculiarities of local immunological status in practically healthy donors, patients with chronic tonsillitis and after tonsillectomy]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob. – Journal of ear, nose and throat diseases.* No. 3. P. 37. [in Ukrainian]
17. Melnykov, O.F, Bredun, A.Iu, Liubarets, S.F, Zaiats, T.A i spivt. (2015). Vyznachennia imunnykh kompleksiv ta imunoglobuliniv v rotohlottkovomu sekreti v normi i pry zapalnyi patologii v noso- i rotohlottsi yak kryterii stanu lokalnoho imunitetu [Determination of immune complexes and immunoglobulins in the oropharyngeal secretion in normal conditions and in case of inflammatory pathology in the nasopharynx and oropharynx as a criterion of the state of local immunity]. *Imunolohiia ta alerholohiia. – Immunology and allergology.* No. 2. P. 87-90. [in Ukrainian]
18. Hrynevych, Yu.A, Alforov, A.N. (1981). Vyznachennia imunnykh kompleksiv u krovi onkolohichnykh khvorykh [Determination of immune complexes in the blood of cancer patients]. Lab. sprava. 493-496 p. [in Ukrainian]