

<https://doi.org/10.34883/Pl.2023.13.4.020>



Еремеева К.В., Свистушкин В.М., Миронова А.Р. ✉, Мокоян Ж.Т.  
Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

## Мукоцилиарный клиренс среднего уха: методы оценки и факторы влияния

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Еремеева К.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редакционная работа; Свистушкин В.М. – редакционная работа; Миронова А.Р. – сбор материала, написание текста; Мокоян Ж.Т. – редакционная работа, написание текста.

Подана: 19.05.2023

Принята: 08.11.2023

Контакты: mironovaana567@gmail.com

### Резюме

**Введение.** Мукоцилиарный клиренс (МЦК) – естественный процесс очищения дыхательных путей посредством колебательных движений ресничек. Мерцательный эпителий выстилает не только верхние и нижние дыхательные пути, но и слизистую оболочку среднего уха в области прототимпанума, обеспечивая дренажную функцию. Разработано множество методов оценки МЦК в полости носа, в отличие от барабанной полости и слуховой трубы.

**Цель.** Определить методы оценки МЦК в среднем ухе, изучить факторы, влияющие на цилиарную активность реснитчатого эпителия барабанной полости и слуховой трубы.

**Материалы и методы.** В данном исследовании был проведен электронный поиск в базах данных PubMed и eLIBRARY с использованием следующих поисковых запросов: «research mucociliary activity in the middle ear», «research mucociliary clearance in the middle ear», «study mucociliary activity in the middle ear», «research mucociliary clearance in the middle ear», «изучение мукоцилиарного клиренса в среднем ухе», «мукоцилиарный клиренс среднего уха». Статьи были отобраны на основе критериев включения: полнотекстовые статьи, соответствующие заявленной проблеме. Ограничений во временном диапазоне предусмотрено не было.

**Результаты.** В результате поиска найдено 20 работ отечественных (4) и зарубежных (16) авторов, посвященных МЦК среднего уха. Из 20 работ 5 посвящены различным методикам оценки МЦК, а другие 15 – изучению факторов, оказывающих влияние на активность реснитчатого эпителия в ухе. При этом 4 работы носили описательный характер исследования, 15 – сравнительный и одна – пилотное клиническое исследование.

**Заключение.** Среди методик оценки МЦК в среднем ухе наиболее чувствительным и специфичным является метод взятия образца эпителия слизистой оболочки в передненижнем отделе барабанной полости с последующим подсчетом частоты биения ресничек (ЧБР) с помощью электронной микроскопии. Однако в силу анатомических особенностей взятие образца из данной области значительно затруднено и ограничено необходимостью хирургического доступа. Анализ немногочисленных,

преимущественно экспериментальных, исследований по изучению факторов, влияющих на цилиарную активность барабанной полости и слуховой трубы, показал следующее: к угнетающим МЦК относятся желудочный сок, табачный дым, гистамин, фактор активации тромбоцитов, бактериальные агенты и, как результат, воспаление в среднем ухе, а к стимулирующим – лекарственные средства (растительное лекарственное вещество традиционной японской медицины sairei-to, антибиотик из группы макролидов рокситромицин).

**Ключевые слова:** мукоцилиарный клиренс, слуховая труба, барабанная полость, протимпанум, реснитчатый эпителий, экссудативный средний отит

---

Eremeeva K., Svistushkin V., Mironova A. ✉, Mokoyan Zh.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Mucociliary Clearance of the Middle Ear: Assessment Methods and Influence Factors

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Eremeeva K. – research concept and design, text writing, editorial work; Svistushkin V. – editorial work; Mironova A. – collection of material, writing the text; Mokoyan Zh. – editorial work, text writing.

Submitted: 19.05.2023

Accepted: 08.11.2023

Contacts: mironovaana567@gmail.com

### Abstract

---

**Introduction.** Mucociliary clearance (MCC) is the natural process of clearing the airways through oscillatory movements of the cilia. The ciliated epithelium lines not only the upper and lower respiratory tract, but also the mucous membrane of the middle ear in the area of protympanum, providing a drainage function. Many methods have been developed to assess MCC in the nasal cavity, but due to its inaccessibility, few data are available from the middle ear ciliated epithelium.

**Purpose.** This study intends to determine the methods for assessing the mucociliary clearance in the middle ear and factors influencing it.

**Materials and methods.** In this study, an electronic search was conducted in the PubMed and eLIBRARY databases using the following search queries: "research mucociliary activity in the middle ear", "research mucociliary clearance in the middle ear", "study mucociliary activity in the middle ear", "research mucociliary clearance in the middle ear", "study of mucociliary clearance in the middle ear", "mucociliary clearance of the middle ear". Articles were selected based on the inclusion criteria: full-text articles relevant to the stated problem. There were no restrictions on the time frame.

**Results.** As a result of the search, 20 works of domestic (4) and foreign (16) authors were found on MCC of the middle ear. Of the 20 papers: five are devoted to various methods for assessing MCC and the other 15 – to the study of factors influencing the activity of the ciliated epithelium in the middle ear. At the same time, four works were of a descriptive nature of the study; 15 were comparative and one was a pilot clinical study.

**Conclusion.** The most sensitive and specific method for assessment of the middle ear mucociliary clearance (MCC) is to quantify the ciliary beat frequency using high-speed video microscopy. Required ciliated samples are suspected to be taken from the protympanum. However, taking of such samples is challenging due to the anatomical features and is limited with a surgical approach. There are few, mostly experimental, studies evaluating the factors, that affect ciliary activity of the mucosa of tympanic cavity and Eustachian tube. The literature review revealed, that gastric juice, tobacco smoke, histamine, platelet activating factor, bacterial agents, and, as a result, inflammation in the middle ear inhibit the MCC, while some medicines, including traditional Japanese herbal medicine "sairei-to" and macrolide antibiotic, roxithromycin, stimulate it.

**Keywords:** mucociliary clearance, Eustachian tube, tympanic cavity, protympanum, ciliated epithelium, otitis media with effusion

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Мукоцилиарный клиренс (МЦК) – естественный процесс очищения дыхательных путей [1].

Основной механизм – это колебательные движения ресничек мерцательного эпителия. Мерцательный эпителий респираторной системы выстилает верхние и нижние дыхательные пути [2–6], а также слизистую оболочку среднего уха, а именно прототимпанум, часть пространства среднего уха, которая располагается кпереди от мезотимпанума [7, 8].

В структуре эпителия реснитчатые клетки преобладают над бокаловидными, в соотношении 10 к 1. Секрет, который продуцируется бокаловидными клетками, состоит из муцина – высокогликозилированных протеинов, за счет движения ресничек продвигается в проксимальном направлении. Частота биения ресничек (ЧБР) респираторного тракта в норме колеблется в диапазоне от 3 до 15,5 Гц, по данным разных авторов [1, 9].

На данный момент проведено значительное количество исследований по изучению МЦК верхних и нижних отделов дыхательных путей, в отличие от оценки состояния мукоцилиарного клиренса среднего уха.

## ■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить методы оценки мукоцилиарного клиренса в среднем ухе, а также изучить факторы, влияющие на цилиарную активность реснитчатого эпителия барабанной полости и слуховой трубы.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании был проведен электронный поиск в базах данных PubMed и eLIBRARY с использованием следующих поисковых запросов: «research mucociliary activity in the middle ear», «research mucociliary clearance in the middle ear», «study mucociliary activity in the middle ear», «research mucociliary clearance in the middle ear», «изучение мукоцилиарного клиренса в среднем ухе», «мукоцилиарный клиренс среднего уха». Статьи были отобраны на основе критериев включения: полнотекстовые статьи, соответствующие заявленной проблеме. Ограничений во временном диапазоне предусмотрено не было.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате поиска найдено 20 работ отечественных (4) и зарубежных (16) авторов, посвященных МЦК среднего уха. Из 20 работ: 5 посвящены различным методикам оценки МЦК, а другие 15 – изучению факторов, оказывающих влияние на активность реснитчатого эпителия в ухе. При этом 4 работы носили описательный характер исследования, 15 – сравнительный и одна – пилотное клиническое исследование. Анализ результатов представлен в табл. 1 и 2.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде чем приступить к обсуждению мукоцилиарного транспорта в среднем ухе, мы решили для сравнения привести способы оценки работы реснитчатого эпителия в полости носа.

**Таблица 1**  
**Методы оценки МЦК в среднем ухе**  
**Table 1**  
**Methods for assessing MCC in the middle ear**

| Год публикации                 | 1979                                                                                                                                                | 1983                                                                                                                                                           | 2000                                                                                                                                                                                                                 | 2009                                                         | 2018                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Авторы                         | Hadas E., Sadé J.                                                                                                                                   | Nuutinen J., Kärjä J., Karjalainen P.                                                                                                                          | Borkowski G., Gurr A., Stark T., Philippou S., Sudhoff H.                                                                                                                                                            | Prasad K.C., Hegde M.C., Prasad S.C., Meyappan H.            | Аникин И.А., Захарова Г.П., Астащенко С.В., Сапогоская А.С.                                                                                                                                          |
| Характер исследования          | Пилотное                                                                                                                                            | Описательное                                                                                                                                                   | Сравнительное                                                                                                                                                                                                        | Описательное                                                 | Сравнительное                                                                                                                                                                                        |
| Выборка                        | Пациенты: группа А (n=59) с центральной сухой перфорацией. Группа В (n=52) с центральной перфорацией с гнойным отделяемым. Группа С (n=11) с шунтом | 4 пациента: 1-й – посттравматическая перфорация; 2-й – перфорация на фоне холестеатомы, 3-й – перфорация после острого среднего отита; 4-й – шунтированное ухо | Основная группа – 60 пациентов на оперативное лечение: 57 с экссудативным отитом в анамнезе, давность не менее 3 месяцев. Контрольная группа: 4 пациента после кохлеарной имплантации и 6 после операции на стремени | 86 пациентов с хроническим средним отитом с перфорацией      | Основная группа – 135 пациентов на оперативное лечение: 86 с мезотимпанитом, 34 с эптитимпанотрантральным средним отитом. Контрольная группа: 15 пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью |
| Метод оценки МЦК в среднем ухе | Сахариновый тест                                                                                                                                    | Меченный <sup>99</sup> Tc альбумин                                                                                                                             | Взятие биоптата слизистой с последующим подсчетом ЧБР с помощью телевизионной микроскопии                                                                                                                            | 1. Сахариновый тест + 2. Тест с красителем метиленовым синим | Взятие биоптата слизистой тимпанального устья слуховой трубы с последующим подсчетом ЧБР с помощью телевизионной микроскопии                                                                         |

Окончание таблицы 1

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                        |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Результаты | Группа А: 21 пациент не почувствовал сладкий вкус вообще, 38 пациентов ощутили изменение вкуса спустя 33 минуты и более. Группа В: 22 пациента не почувствовали сладкий вкус, 30 пациентов ощутили изменение вкуса спустя 54 минуты и более. Группа С: 3 пациента не почувствовали сладкий вкус, 8 пациентов – спустя 50 минут | 1-е клиническое наблюдение: прохождение индикатора в носоглотку за 11 минут. 2-е клиническое наблюдение: цилиарный транспорт отсутствует. 3-е клиническое наблюдение: индикатор достиг носоглотки через 60 минут. 4-е клиническое наблюдение: цилиарной активности нет | Основная группа – отмечали изменения в структуре ресничек, случайную ориентацию осей, что приводило к нарушению работы МЦК, в отличие от контрольной группы | 1 – у 64 человек нормальная активность цилиарного эпителия, частично сниженная у 19 человек и практически тотальное снижение активности у 3 пациентов. 2 – у 67 человек нормальная активность цилиарного эпителия, частично сниженная активность у 16 человек и практически тотальное снижение у 3 | Основная группа – отмечаются снижение цилиарной активности, а также морфологические изменения в структуре ресничек. Контрольная группа – без изменений |
| Выводы     | Воспалительный процесс отрицательно влияет на МЦК                                                                                                                                                                                                                                                                              | Воспалительный процесс отрицательно влияет на МЦК                                                                                                                                                                                                                      | Воспалительный процесс отрицательно влияет на МЦК                                                                                                           | 1. Воспалительный процесс отрицательно влияет на МЦК. 2. Данные методы оценки МЦК в ухе взаимозаменяемы                                                                                                                                                                                            | Воспалительный процесс отрицательно влияет на МЦК                                                                                                      |

**Таблица 2**  
**Факторы, оказывающие влияние на МЦК среднего уха**  
**Table 2**  
**Factors influencing the MCC of the middle ear**

| Год  | Автор                                                                                                         | Характер исследования           | Выборка                                                                                                                                                                                                                                      | Исследуемый фактор                 | Влияние на МЦК                                                                                                                                  |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2002 | White D.R., Heavner S.B., Hardy S.M., Prazma J.                                                               | Сравнительное. Животная модель  | 20 крыс, случайно разделенных на 2 группы: экспериментальная и контрольная                                                                                                                                                                   | Химический фактор – желудочный сок | Угнетение                                                                                                                                       |
| 2002 | Dubin M.G., Pollock H.W., Ebert C.S., Berg E., Buenting J.E., Prazma J.P.                                     | Сравнительное. Животная модель. | 16 крыс, случайно разделенных на 2 группы: экспериментальная и контрольная                                                                                                                                                                   | Табачный дым                       | Угнетение                                                                                                                                       |
| 2007 | Ebert C.S. Jr, Rose A.S., Blanks D.A., Eapen R.P., Kandimalla E.R., Agrawal S., Prazma J., Pillsbury H.C. 3rd | Сравнительное. Животная модель  | 18 крыс, случайно разделенных на 3 группы: первая – аллерген-сенситизированная. Вторая – аллерген-сенситизированная, но предварительно обработаны иммуномодулятором олигонуклеотидом (ИМО). Третья – контрольная, несенситизированная группа | Аллерген – яичный белок            | Первая группа – угнетение МЦК в сенситизированной группе, 2-я гр. и 3-я гр. – результаты сопоставимы (аллерген не оказывал угнетающего влияния) |

Продолжение таблицы 2

|      |                                                                                              |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                        |                                                     |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2001 | Downs B.W.,<br>Butehorn H.F.,<br>Prazma J.,<br>Rose A.S.,<br>Stamat J.C.,<br>Pillsbury H.C.  | Сравни-<br>тельное.<br>Животная<br>модель     | 6 крыс, случайно разделенных на 2 группы: экспериментальная – транстимпанальная инъекция 1% гистамина. Контрольная – транстимпанальная инъекция фосфатного буфера                                                                                                                                                                                                                                            | 1% раствор гистамина                                   | Угнетение                                           |
| 2001 | Hardy S.M.,<br>Heavner S.B.,<br>White D.R.,<br>McQueen C.T.,<br>Prazma J.,<br>Pillsbury H.C. | Сравни-<br>тельное.<br>Животная<br>модель     | 17 крыс, случайно разделенных на 3 группы. Экспериментальная – транстимпанальное введение яичного белка сенсibilизированным крысам. Контрольная 1-я группа – транстимпанальное введение яичного белка несенсибилизированным крысам. Контрольная 2-я группа – транстимпанальное введение фосфатного буфера сенсibilизированным крысам                                                                         | Аллерген – яичный белок                                | Угнетение                                           |
| 1996 | Ganbo T.,<br>Hisamatsu K.,<br>Kikushima K.,<br>Nakajima M.,<br>Inoue H.,<br>Murakami Y.      | Сравни-<br>тельное.<br>Животная<br>модель     | In vitro: к цилиарному эпителию СТ шиншилл добавляли раствор, содержащий ФАТ различной концентрации.<br>In vivo: 19 шиншилл, случайно разделенных на 3 группы: экспериментальная 1-я – транстимпанальная инъекция ФАТ и контрлатерально ФАТ и PGE2. Экспериментальная 2-я – транстимпанальная односторонняя инъекция PGE2. Контрольная – транстимпанальная инъекция водно-солевого буфера                    | Биологически активные вещества ФАТ и PGE2              | ФАТ угнетение. PGE2 не оказывал угнетающего влияния |
| 1998 | Ohno Y., Ohashi Y.,<br>Sugiura Y.,<br>Okamoto H.,<br>Nakai Y.                                | Сравни-<br>тельное.<br>Животная<br>модель     | In vivo: 140 морских свинок, случайно разделенных на 2 группы: экспериментальная – внутривенная инъекция ФАТ. Контрольная – внутривенная инъекция водно-солевого буфера. In vitro: 150 биоптатов слизистой среднего уха морских свинок: экспериментальная (n=140) – по 10 биоптатов на разную концентрацию и комбинацию раствора с ФАТ. Контрольная (n=10) – взаимодействие биоптата с водно-солевым буфером | Биологически активное вещество ФАТ                     | Не оказывает значимого влияния                      |
| 2002 | Mason P.S.,<br>Adam E., Prior M.,<br>Warner J.O.,<br>Randall C.J.                            | Сравни-<br>тельное.<br>Человеческая<br>модель | Биоптаты аденоидной ткани, контрольная – инкубировали с водно-солевым раствором. Экспериментальные – инкубировали в среде с гемофильной палочкой, в некоторые образцы добавили синегнойную палочку                                                                                                                                                                                                           | Эндотоксин бактерий: гемофильной и синегнойной палочки | Не оказывают влияния                                |

Продолжение таблицы 2

|      |                                                           |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                              |                                                                                                                                                       |
|------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1988 | Ohashi Y., Nakai Y., Esaki Y., Ikeoka H., Koshimo H.      | Сравнительное. Животная модель     | 24 морские свинки, разделенные рандомно на 3 группы. Биоптаты слизистой брались с 3 участков полости среднего уха, первоначально все участки слизистой были погружены в физиологический раствор для формирования контроля, затем физиологический раствор был заменен на раствор, содержащий различные концентрации ЛПС гемофильной палочки                                                                                  | Эндотоксин бактерий (ЛПС гемофильной палочки)                                | Даже в низких концентрациях оказывает негативное влияние. Дозозависимое ингибирование ресничек во всех трех исследуемых областях полости среднего уха |
| 2008 | Мингболатова П.А.                                         | Описательное. Человеческая модель  | У 103 человек были взяты образцы слизистой оболочки среднего уха. Выделяли 4 группы: ХСО с холестеатомой (36), ХСО без холестеатомы (39), экссудативный средний отит (6), отосклероз (22)                                                                                                                                                                                                                                   | Наличие очага хронической инфекции                                           | Угнетение вплоть до отсутствия колебательных движений                                                                                                 |
| 2000 | Borkowski G., Gurr A., Stark T., Philippou S., Sudhoff H. | Сравнительное. Человеческая модель | 60 пациентов, которым планировалось оперативное лечение, 57 пациентов в анамнезе с экссудативным отитом не менее 3 месяцев. Контрольная группа: 4 пациента, которым проводилась кохлеарная имплантация, и 6 пациентов, оперированных по поводу отосклероза                                                                                                                                                                  | Хронический воспалительный процесс, ЭСО                                      | Угнетение. Формирование морфологических дефектов в структуре ресничек                                                                                 |
| 2012 | Ю. Хайманова, С. Косяков                                  | Описательное. Человеческая модель  | 39 пациентов, забор материала осуществлялся интраоперационно, после чего подвергался телевизионной микроскопии с подсчетом ЧБР                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Хронический воспалительный процесс, ХГСО                                     | Угнетение                                                                                                                                             |
| 1997 | Sugiura Y., Ohashi Y., Nakai Y.                           | Сравнительное. Животная модель     | 120 морских свинок разделены на 4 группы: контрольная (30), которая перорально получала физиологический раствор, «чистая» группа (30), которая предварительно не получала лечение, и 2 группы, получавшие рокситромицин в низкой (30) и высокой (30) дозировке соответственно. После этого интратимпанально вводился ЛПС <i>Klebsiella pneumoniae</i> , создающий модель ЭСО, что позволяло оценить результаты эксперимента | Антибиотик из группы макролидов рокситромицин                                | Положительное протекторное влияние                                                                                                                    |
| 1997 | Sugiura Y., Ohashi Y., Nakai Y.                           | Сравнительное. Животная модель     | 30 морских свинок разделены на 3 группы, по 10 в каждой. Контрольная, которая перорально получала физиологический раствор, и 2 группы, получавшие препарат sairei-to в низкой и высокой дозировке соответственно. После этого брали материалы слизистой оболочки среднего уха, где оценивали активность цилиарного эпителия                                                                                                 | Растительное лекарственное вещество традиционной японской медицины sairei-to | Положительный эффект                                                                                                                                  |



Окончание таблицы 2

|      |                                    |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                         |
|------|------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1997 | Sugiura Y.,<br>Ohashi Y., Nakai Y. | Сравни-<br>тельное.<br>Животная<br>модель | 120 морских свинок разделены на 4 группы: контрольная (30), которая перорально получала физиологический раствор, «чистая» группа (30), которая предварительно не получала лечение, и 2 группы, получавшие препарат sairei-to в низкой (30) и высокой (30) дозировке соответственно. После чего интратимпанально вводился ЛПС <i>Klebsiella pneumoniae</i> , создающий модель ЭСО, что позволяло оценить результаты эксперимента | Раститель-<br>ное лекар-<br>ственное<br>вещество<br>тради-<br>ционной<br>японской<br>медицины<br>sairei-to | Положительное<br>протектор-<br>ное влияние.<br>Ускорение<br>цилиарного<br>транспорта в<br>группе с высо-<br>кой дозировкой<br>препарата |
|------|------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Среди методов оценки мукоцилиарного клиренса (МЦК) в полости носа наибольшее распространение, отчасти благодаря простоте выполнения, получил сахариновый тест. В ходе исследования крупинку сахараина помещают на край нижней носовой раковины, после чего засекают время, через которое испытуемый ощутит сладкий привкус во рту. Несмотря на простоту и безопасность данного метода, стоит отметить возможное искажение результата за счет вкусовой чувствительности обследуемого, а также анатомических особенностей полости носа [10–13].

Угольный тест и тест с окрашенными полимерными пленками также используются для оценки клиренса в полости носа. Это тесты, в которых присутствует визуальный элемент оценки, таким образом, исследователи зрительно могут отследить, когда краситель или частички угля окажутся в ротоглотке [1, 10].

Применяется метод сцинтиграфии с помощью сыворотки альбумина, меченной технецием. Этапы прохождения по слизистой оболочке полости носа фиксируются гамма-камерой в течение 40 минут. С помощью данной методики можно оценить не только время клиренса, но и характер движения частиц [14, 15].

На данный момент наиболее точный и перспективный метод исследования мукоцилиарного клиренса – это взятие образца реснитчатого эпителия слизистой оболочки полости носа, околоносовых пазух (ОНП) с последующим подсчетом частоты биения ресничек (ЧБР) с помощью электронной микроскопии [10, 16].

Указанные выше методики используются для оценки мукоцилиарного клиренса в полости носа и ОНП, с оценкой цилиарной активности среднего уха ситуация складывается несколько иначе.

Оценка клиренса барабанной полости возможна только при наличии стойкой перфорации барабанной перепонки или наличии шунта. Так как только через отверстие или перфорацию возможно ввести краситель, меченную технецием сыворотку альбумина, сахарин, после чего засекается время прохождения по слуховой трубе (СТ) до момента появления красителя, альбумина в глоточном устье СТ или же ощущения сладкого вкуса во рту, данное время и есть скорость цилиарного клиренса барабанной полости [13, 17, 18].

Другим вариантом оценки МЦК является интраоперационное взятие образцов эпителия слизистой оболочки среднего уха, для этого необходимо иметь доступ в барабанную полость. Специальной микрощеточкой берется биопсия у тимпанального



устья слуховой трубы. В последующем биоптаты подвергаются телевизионной микроскопии с подсчетом колебательных движений реснитчатого эпителия [19, 20].

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что алгоритм исследования МЦК в носовой полости и в среднем ухе очень схож, однако анатомо-физиологические особенности среднего уха и в первую очередь его отграничение от внешней среды (интактность) делают большинство исследований трудновыполнимыми.

Теперь можно обсудить факторы, оказывающие влияние на мукоцилиарный клиренс барабанной полости.

К химическому фактору, оказывающему влияние на МЦК слуховой трубы, относится желудочный сок. В исследовании на животной модели 2002 года David R. White с соавт. оценивали возможность взаимосвязи развития дисфункции слуховой трубы с последующим развитием средних отитов при наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Наблюдали две группы крыс, одной из которых по специально имплантированной трубке в носоглотку вводился водно-солевой раствор, а другой смесь пепсина и соляной кислоты, далее на протяжении недели: на 1, 3, 5, 7-й день проводилась оценка МЦК слуховой трубы с помощью красителя. Также в исследовании оценивались такие параметры, как: пассивное открытие СТ под давлением, пассивное закрытие СТ под давлением, активный клиренс при положительном давлении и активный клиренс при отрицательном давлении. В результате все измеряемые показатели в экспериментальной группе были снижены, клиренс удлинен в сравнении с контрольной группой, получавшей водно-солевой раствор. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что желудочный сок и кислая среда отрицательно влияют на реснитчатый эпителий СТ, вызывают мукостаз, отек, нарушение вентилиации полости среднего уха, что в дальнейшем способствует развитию средних отитов [21].

Схожие результаты получили при исследовании влияния ГЭРБ на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух [22, 23].

Табачный дым также оказывает влияние на МЦК, это показали в своем экспериментальном исследовании на крысах Mark G. Dubin с соавт. в 2002 году. Оценка МЦК барабанной полости проводилась с помощью красителя, бриллиантового синего, который вводился через разрез в барабанной перепонке в полость среднего уха под контролем микроскопа, после чего засекалось время появления красителя в устье СТ. Исследование показало, что время клиренса после 7-кратной экспозиции в камере с табачным дымом значительно увеличивалось, по сравнению с контрольной группой, где воздействия табачного дыма не было [24].

К биологическим факторам, которые влияют на МЦК, можно отнести биологически активные вещества (БАВ). Так, проведено экспериментальное исследование о влиянии гистамина на функцию слуховой трубы у крыс.

Оценка МЦК слуховой трубы проводилась схожим с предыдущим исследованием образом. Было доказано, что у сенсibilизированных лиц при воздействии аллергена частота биения ресничек цилиарного эпителия снижается. Помимо оценки клиренса СТ с помощью красителя, проводилось исследование динамических показателей работы слуховой трубы, таких как пассивное открытие СТ под давлением, пассивное закрытие СТ под давлением, активный клиренс при положительном давлении и активный клиренс при отрицательном давлении. Эти показатели также изменялись в негативную сторону после сенсibilизации организма, в частности

после введения гистамина или же вещества, к которым сенсibilизирован организм, что будет также вызывать выделение гистамина в тканях [25–27].

Еще одним БАВ, которое оказывает влияние на МЦК среднего уха, является фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и PGE2. Ganbo T. с группой исследователей в 1996 г. изучали влияние данного фактора *in vitro* с помощью биоптатов эпителия СТ морских свинок, который инкубировали в среде с ФАТ, после чего под микроскопом подсчитывали колебательные движения реснитчатого эпителия. Было обнаружено дозозависимое ингибирование ресничек. Вторая часть эксперимента проводилась *in vivo* на шиншиллах с помощью интратимпанального введения ФАТ, PGE2 или комбинации данных биологически активных веществ, а также имелась контрольная группа, получающая физиологический раствор. Анализ результатов: после введения ФАТ проводилась тимпанометрия на 1, 4, 7, 14-й дни, отмечали тимпанограмму типа В и типа С. Цвет барабанной перепонки был янтарным, на некоторых ушах отмечали наличие пенистого выпота за барабанной перепонкой, следовательно, цилиарная активность ресничек угнеталась, что вызывало скопление слизистого экссудата за барабанной перепонкой. Изолированное введение PGE2 не оказывало угнетающего влияния на цилиарную активность, напротив, увеличивало активность путем повышения уровня цАМФ, авторы ссылаются на данные AJ-Bazzaz F. и соавт. Таким образом, можно сделать вывод о том, что фактор активации тромбоцитов оказывает отрицательное, угнетающее воздействие на МЦК среднего уха, в отличие от PGE2, который может оказывать протективное влияние на цилиарный эпителий [28].

Схожее исследование было проведено в 1998 году Ohno Y. с группой соавторов, где изучали влияние ФАТ на слизистую оболочку среднего уха морских свинок *in vitro* после внутривенного и интратимпанального введения. Влияние на цилиарный эпителий *in vitro* оценивали с помощью фотомикроскопии. В случае с парентеральным введением отоскопические изменения оценивали спустя 10, 30 минут, 1, 3 часа и 1, 3 дня, после чего на 3, 6, 14-й день животных выводили из эксперимента и брали биоптаты с 3 участков среднего уха: собственно слуховая труба, костное устье слуховой трубы и эпителий буллы, после чего подвергали полученный материал фотомикроскопии, МЦК оценивали с помощью красителя индигокармина. Интратимпанальное введение ФАТ оценивали по аналогии с внутривенным введением, за исключением отоскопии. В результате авторы исследования отметили, что внутривенное введение ФАТ не оказывает значимого влияния на среднее ухо, на цилиарную активность эпителия, в отличие от интратимпанального введения, при котором заметно снижается подвижность ресничек эпителия среднего уха, а также значительно увеличивается время МЦТ. Исследование *in vitro* показало, что растворы с концентрацией ФАТ более чем  $10^{-8}$  моль/л в комбинации с бронхоальвеолярным лаважом оказывают угнетающее влияние на цилиарную активность реснитчатого эпителия [29].

Интересно рассмотреть влияние бактериальных агентов на изменение мукоцилиарного транспорта (МЦТ) среднего уха в условиях экссудативного отита. В 2002 г. Paul S. Mason с группой соавторов проводил исследование по изучению влияния бактериального эндотоксина гемофильной палочки на цилиарную активность эксплантата аденоидной ткани. Мерцательный эпителий носоглотки был выбран авторами в качестве модели для исследования, так как анатомически близок к морфологии мерцательного эпителия слуховой трубы, кроме того, на животной модели была показана корреляционная связь между мукоцилиарной активностью в слуховой

трубе и в носоглотке. Кроме того, важным аспектом является доступность гистологического материала. Измерение активности реснитчатого эпителия проводилось с помощью подсчета частоты биения ресничек (ЧБР) под микроскопом. В результате исследования авторы установили, что эндотоксин бактерий, взятый из выпота при экссудативном отите, а также в концентрации выше, чем в выпоте, не оказывает никакого угнетающего влияния на МЦК аденоидного эксплантата [30].

Однако есть более ранние публикации, которые демонстрируют и обратный результат. Y. Ohashi вместе с коллективом соавторов в 1988 г. установили, что липополисахаридный комплекс (ЛПС), представляющий собой эндотоксин, даже в низких концентрациях при длительном воздействии в полости среднего уха оказывает отрицательное действие на активность ресничек. Измерение цилиарной активности проводилось фотоэлектрическим методом сразу после взятия образцов с трех участков: слизистая оболочка костной части слуховой трубы, слизистая среднего уха вблизи тубарного отверстия и участок несколько дистальнее устья слуховой трубы, ткани были погружены в физиологический раствор. Затем биоптаты выдерживали экспозицию в растворах с различной концентрацией ЛПС *Klebsiella pneumoniae*, после чего замерялась цилиарная активность, которая была снижена [31].

Исследование по влиянию бактериальных агентов на МЦК в среднем ухе проводилось и отечественным исследователем П.А. Мингоболатовой в 2008 году. ЧБР изучалась у пациентов, страдающих хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой и без нее, а также у пациентов с отосклерозом и экссудативным средним отитом. Биоптаты пациентов с отосклерозом были взяты за норму, так как бактериальных агентов высеяно не было, ЧБР составила  $13,4 \pm 0,6$  Гц. У пациентов с ХГСО была высеяна разнообразная флора. Например, *Pseudomonas aeruginosa*, ЧБР в среде этой бактерии колебалась от 0 до 3,6 Гц; *Proteus vulgaris*, ЧБР от 0 до 3 Гц; *Staphylococcus aureus*, ЧБР от 0 до 7,2 Гц, другие бактериальные агенты также снижали частоту биения ресничек. Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие любого бактериального агента отрицательно влияет на цилиарную активность эпителия среднего уха [32].

Borkowski. G. с соавторами в 2000 году провели исследование, в котором оценивали частоту биения ресничек у группы пациентов с экссудативным средним отитом. В исследование были включены дети, страдающие экссудативным средним отитом более 3 месяцев, которым планировалось проведение парацентеза барабанной перепонки или установка шунта, что сделало возможным получение биоптатов из полости среднего уха. Контрольная группа состояла из детей, которым планировалось проведение кохлеарной имплантации, и взрослых, страдающих отосклерозом, в результате чего можно было получить биоптаты неизменной слизистой среднего уха. В результате в исследуемой группе отмечалось значительное снижение колебаний –  $6,59 \pm 1,83$  Гц, в сравнении с контрольной группой –  $10,68 \pm 1,87$  Гц, также у пациентов с экссудативным средним отитом отмечались частые морфологические дефекты в структуре: случайная ориентация осей ресничек, дефекты центральных микротрубочек [20].

Отрицательное влияние на цилиарную активность среднего уха, диагностированное при хроническом гнойном среднем отите, было описано Ю. Хаймановой и С. Косяковым в 2012 году. Авторы объясняли снижение активности ЧБР морфологическими изменениями в слизистой оболочке среднего уха. При воспалительной

активности возникает нарушение нормального соотношения мерцательных и бокаловидных клеток и, как следствие, – увеличение слизистого секрета, очаговая или диффузная метаплазия мерцательного эпителия, деструкция реснитчатых клеток и цилий, а также возможная замена слизистой оболочки на соединительную ткань. Все эти факторы, по заключению авторов, отрицательно влияют на частоту колебательных движений реснитчатого эпителия [33].

Наличие хронического воспаления в полости среднего уха можно рассматривать как многофакторное влияние на мукоцилиарный клиренс посредством продукции медиаторов воспаления, воспалительной перестройки слизистой оболочки, а следовательно, и угнетение цилиарной активности реснитчатого эпителия, также не стоит забывать о возможном прямом цитотоксическом действии бактериальных агентов на цилиарный эпителий.

Медикаментозные средства также оказывают влияние на мукоцилиарный транспорт. Примером лекарственного вещества, влияющего на цилиарную активность, является рокситромицин. Данный препарат относится к антибиотикам из группы макролидов. Sugiura Y. с коллективом соавторов в 1997 году исследовал данный препарат в рамках профилактики развития экссудативного среднего отита на животной модели морских свинок. Было 4 группы: контрольная, которая перорально получала физиологический раствор, группы, получающие низкую дозировку рокситромицина и высокую, и группа, которая ничего предварительно не получала, – «чистая». Препараты животные получали в течение 14 дней, после чего интратимпанально был введен раствор, содержащий липополисахарид (ЛПС) *Klebsiella pneumoniae*, который искусственно создает модель среднего экссудативного отита. Спустя 1, 3, 7 дней животных выводили из эксперимента и после оценивали состояние среднего уха. В контрольной и «чистой» группе отмечалось наличие большого количества выпота, а также значительное снижение цилиарной активности эпителия СТ и эпителия вблизи тимпанального устья, в отличие от экспериментальных групп, где присутствовало малое количество выпота, а цилиарная активность не отличалась от нормальных значений. Таким образом, можно сделать вывод о том, что антибиотик рокситромицин оказывает положительное влияние на МЦК среднего уха [34].

Аналогичное исследование проводилось этой же группой авторов, но с другим лекарственным веществом – sairei-to, которое относится к традиционной японской растительной медицине. Возможный механизм действия данного препарата до конца не изучен, поэтому отнести в какую-либо группу лекарственных веществ sairei-to нельзя. Опираясь на ранее проведенное исследование, авторы говорят о том, что sairei-to оказывает положительное влияние на цилиарную активность *in vitro*. Однако однозначных результатов по увеличению частоты биения ресничек в эксперименте отмечено не было [35].

В данной работе по аналогии с предыдущей работой морские свинки контрольной группы получали физиологический раствор, а исследуемые группы – лекарственное вещество в низкой и высокой концентрации перорально. Затем выполнялось интратимпанальное введение ЛПС, после выведения животного из эксперимента проводилась оценка цилиарной активности среднего уха. Экссудат в среднем ухе в большом объеме присутствовал в контрольной группе, цилиарная активность была значительно снижена. Также снижение активности ресничек было отмечено в группе, получающей низкую дозу sairei-to, в сравнении с группой, где доза была

высокой. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что растительный препарат sairei-to в высокой концентрации обладает протективным свойством в отношении развития экссудативного среднего отита, а также оказывает положительное воздействие на цилиарную активность слизистой оболочки среднего уха [36].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на имеющуюся систему оценки МЦК в полости носа, как качественную, так и количественную, прямое экстраполирование ее на среднее ухо достаточно условно. Это определяется анатомическими особенностями среднего уха и локализацией реснитчатого эпителия в передненижнем отделе барабанной полости, обзор которого под микроскопом значительно ограничен. Работ по изучению факторов, влияющих на МЦК барабанной полости, немного. Они носят преимущественно экспериментальный характер, что, в свою очередь, позволило авторам получить биопсийный материал для количественного анализа и оценить негативное влияние таких факторов, как желудочный сок, табачный дым, гистамин, фактор активации тромбоцитов, бактериальные агенты и, как результат, воспаление в среднем ухе; а также положительное действие некоторых лекарственных средств.

Персонализированный подход в лечении пациентов со средним отитом, на наш взгляд, тесно связан с дальнейшим исследованием МЦК среднего уха в клинике и изучением факторов, влияющих на него.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ozerskaya I., Geppe N., Malyavina U. Mucociliary System of the Respiratory Tract in Children with Asthma and Allergic Rhinitis. *Sechenovskii vestnik*. 2014;1(15):70–74. (in Russian)
2. Zakharova G., Shabalin V., Yanov Yu. Modeling of the movement of the cilia of the ciliated epithelium of the human upper respiratory tract to assess the speed of mucociliary transport. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2005;16(3):27–31. (in Russian)
3. Zakharova G., Shabalin V. The choice of the methods of treatment of the patients with acute and chronic rhinosinusitis based on the evaluation of mucociliary transport rate. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2005;4(17):74–79. (in Russian)
4. Zakharova G., Shabalin V., Yanov Yu., Tyrnova E., Klyachko L., Shabalina O. Patent of the Russian Federation for invention No2287161, priority 30.03.2005, published on 10.11.2006. Russian Federation, IPC 8 G01N 33/487, A61M 1/00. A method of obtaining the nasal secretion for morphological study. (in Russian)
5. Ryazantsev S., Khmel'nitskaya N., Tyrnova E. The role of the mucous membrane in the protection of ENT organs from antigenic factors that are potentially pathogenic for the organism. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2000;3:60–63. (in Russian)
6. Zakharova G., Shabalin V. Motor activity of cilia of the ciliated epithelium of human upper respiratory tract as a criterion of diagnostics of acute and chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya rinologiya*. 2005;2:23–24. (in Russian)
7. Lin J., Tsprung V., Kawano H. Characterization of mucins in human middle ear and Eustachian tube. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2001;280(6):L1157–67. doi: 10.1152/ajplung.2001.280.6.L1157
8. Val S., Poley M., Anna K. Characterization of mucoid and serous middle ear effusions from patients with chronic otitis media: implication of different biological mechanisms? *Pediatr Res*. 2018;84(2):296–305. doi: 10.1038/s41390-018-0060-6
9. Sadovnikova I. Necessity and possibilities of correction of mucociliary clearance in pathology of the respiratory system. *RMJ*. 2012;6:320. (in Russian)
10. Khaimanova Iu., Kosiakov S. Specific morphological and functional features of the mucous membrane in the upper respiratory tract and the middle ear and the methods for their study. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(3):104–109. (in Russian)
11. Piskunov S., Piskunov G., Kharchenko V. *Functional anatomy and surgery of the nose and paranasal sinuses*. Kursk: KGMU. 2004. (in Russian)
12. Rikheľ'man G., Lopatin A. Mucociliary transport: experimental and clinical evaluation *Rossiiskaya rinologiya*. 1994;4:33–47. (in Russian)
13. Prasad K.C., Hegde M.C., Prasad S.C. Assessment of eustachian tube function in tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(6):889–93. doi: 10.1016/j.ototns.2009.02.015.
14. Mareev O., Mareev G., Fedosov I. Evaluation of mucociliary clearance in the postoperative period after a maxillary sinus surgery. *Science and Innovations in Medicine*. 2020;5(1):23–7. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-1-23-27. (in Russian)
15. Valles V.H., Fernández-Liesá R., Royo L.J. Evolution of the tubotympanic mucociliary system activity evaluated with scintigraphy, after ventilation tube insertion in adults with chronic otitis media with effusion. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(3):173–9. doi: 10.1016/j.otorri.2010.02.003.
16. Shilkina I., Ermakov I., Mareev G. Mucociliary clearance study. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2019;9(1):11–12. (in Russian)
17. Hadas E., Sadé J. Clearance by the mucociliary system in 'simple chronic otitis media'. *J Laryngol Otol*. 1979;93(8):781–3. doi: 10.1017/s0022215100087715.

18. Nuutinen J., Kärjä J., Karjalainen P. Measurement of mucociliary function of the eustachian tube. *Arch Otolaryngol.* 1983;109(10):669–72. doi: 10.1001/archotol.1983.00800240035006.
19. Anikin I., Zakharova G., Astashchenko S. Motor Activity of Ciliary Epithelium of the Auditory Tube Tympanic Opening in the Patients with the Middle and the Internal Ear Pathology. *Russian otorinolaryngology.* 2018;3(94):9–13. doi: 10.18692/1810-4800-2018-3-9-13. (in Russian)
20. Borkowski G., Gurr A., Stark T. Functional and morphological defects of the mucociliary system in secretory otitis media. *Laryngorhinootologie.* 2000;79(3):135–8. doi: 10.1055/s-2000-285.
21. White D.R., Heavner S.B., Hardy S.M. Gastroesophageal reflux and eustachian tube dysfunction in an animal model. *Laryngoscope.* 2002;112(6):955–61. doi: 10.1097/00005537-200206000-00004.
22. Barbero G.J. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29(1):27–38.
23. Bothwell M.R., Parsons D.S., Talbot A. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(3):255–261. doi: 10.1016/S0194-5998(99)70181-6.
24. Dubin M.G., Pollock H.W., Ebert C.S. Eustachian tube dysfunction after tobacco smoke exposure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126(1):14–9. doi: 10.1067/mhn.2002.121320.
25. Ebert C.S. Jr., Rose A.S., Blanks D.A. Immune modulatory oligonucleotides in prevention of nasal allergen-induced Eustachian tube dysfunction in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(2):250–5. doi: 10.1016/j.otohns.2007.03.004.
26. Downs B.W., Butehorn H.F., Prazma J. Action of histamine on eustachian tube function. *Otolaryngol Head and Neck Surgery.* 2001;124(4):414–420. doi: 10.1067/mhn.2001.113943.
27. Hardy S.M., Heavner S.B., White D.R. Late-phase allergy and eustachian tube dysfunction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125(4):339–45. doi: 10.1067/mhn.2001.119140.
28. Ganbo T., Hisamatsu K., Kikushima K. Effects of platelet activating factor on mucociliary clearance of the eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(2):140–5. doi: 10.1177/000348949610500209.
29. Ohno Y., Ohashi Y., Sugiura Y. Effects of platelet activating factor on the tubotympanic mucosa and inner ear in the guinea pig. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998;107:876–84. doi: 10.1177/000348949810701012.
30. Mason P.S., Adam E., Prior M. Effect of bacterial endotoxin and middle ear effusion on ciliary activity: implications for otitis media. *Laryngoscope.* 2002;112(4):676–80. doi: 10.1097/00005537-200204000-00015.
31. Ohashi Y., Nakai Y., Esaki Y. Effects of bacterial endotoxin on ciliary activity in the tubotympanum. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988;97(3 Pt 1):298–301. doi: 10.1177/000348948809700318.
32. Mingbolatova P. Influence of the bacterial agent on the ciliary activity of the mucosa of the middle ear. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2008;6:83–88. (in Russian)
33. Khaimanova YU. Influence of the inflammatory process on the ciliary activity of the middle ear mucosa *Vrach.* 2012;1:67–69. (in Russian)
34. Sugiura Y., Ohashi Y., Nakai Y. Roxythromycin prevents endotoxin-induced otitis media with effusion in the guinea pig. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;531:39–51. doi: 10.3109/00016489709126135.
35. Sugiura Y., Ohashi Y., Nakai Y. The herbal medicine, sairei-to, enhances the mucociliary activity of the tubotympanum in the healthy guinea pig. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;531:17–20. doi: 10.3109/00016489709126132.
36. Sugiura Y., Ohashi Y., Nakai Y. The herbal medicine, sairei-to, prevents endotoxin-induced otitis media with effusion in the guinea pig. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;531:21–33. doi: 10.3109/00016489709126133.