

ИММУННЫЙ ФЕНОТИП ТКАНЕЙ ЭКССУДАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРОСТРАНСТВА РЕЙНКЕ

Ковалев М.А.¹, Давыдова Е.В.², Зурочка А.В.^{3,4}

¹ Филиал № 3 ФГБУЗ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого», г. Одинцово, Московская обл., Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

³ ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

⁴ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Экссудативные поражения пространства Рейнке невоспалительной природы являются самой частой причиной нарушений фонации у представителей вокальных профессий. Ведущую роль в патогенезе данной патологии играет практически полное отсутствие лимфатического дренажа в пространстве Рейнке и локальное накопление тканевой жидкости. Особое значение в механизмах прогрессирования патологии придается состоянию мукозо-ассоциированной ткани региона гортани. Цель работы – оценить показатели иммуногистохимического типирования лимфоцитов при экссудативных поражениях пространства Рейнке.

Основную группу составили 40 пациентов, среднего возраста $43,2 \pm 2,1$ года с опухолеподобными экссудативными поражениями пространства Рейнке. Материалом для исследования служил биопсийный материал голосовых складок: полипы, голосовые узелки и отек Рейнке. Среди полипов отдельно выделяли миксоидный и ангиоматозный типы. Видеофибrolарингоскопия проводилась с помощью бронхофиброскопа Olympus TYPE 150 (Германия). Морфологические исследования проводили на микроскопе DMRXA (Leica, Германия) с использованием компьютерной программы ImageScopeM (Германия). Стандартно подготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином (Biovitrum, Россия). Иммуногистохимическая оценка содержания основных популяций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), В-лимфоцитов (CD20⁺), гистиоцитов (CD68⁺), а клеток с экспрессией регуляторов клеточного обновления bcl-2 и p53 проводилась в автоматическом режиме на иммуногистостейнере BenchMarkXT (Ventana, США). Результат выражали в ед/мм².

Выявлены особенности иммунофенотипа экссудативных поражений пространства Рейнке. При отеке Рейнке отмечалось высокое содержание CD3⁺ лимфоцитов, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, p53-позитивных клеток базального эпителия, низкое содержание CD68⁺, bcl-2-позитивных лимфоцитов и клеток базального эпителия. Миксоидный тип полипов характеризовался низким содержанием лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, bcl-2-позитивных лимфоцитов и клеток базального эпителия, клеток моноцитарно-макрофагального ряда CD68⁺, высоким содержанием p53-позитивных клеток базального эпителия. При ангиоматозном типе полипов зафиксировано низкое содержание лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, высокое содержание клеток моноцитарно-макрофагального ряда CD68⁺, MMP-9⁺, bcl-2-позитивных лимфоцитов и низкое содержание p53-позитивных клеток базального эпителия. Ткани голосовых узелков характеризовались низким содержанием лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺,

Адрес для переписки:

Давыдова Евгения Валерьевна
ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70.
Тел.: 8 (351) 232-73-71.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Address for correspondence:

Davydova Evgeniya V.
Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 70.
Phone: 7 (351) 232-73-71.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Образец цитирования:

М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка «Иммунный фенотип тканей экссудативных поражений пространства Рейнке» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 3. С. 507-518.

doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2483

© Ковалев М.А. и соавт., 2022

For citation:

M.A. Kovalev, E.V. Davydova, A.V. Zurochka "Immune phenotype of tissues from exudative lesions of Reinke's space", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 3, pp. 507-518.

doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2483

DOI: 10.15789/1563-0625-IPO-2483

CD20⁺ и p53-позитивных клеток базального эпителия; высоким содержанием клеток моноцитарно-макрофагального ряда CD68⁺, MMP-9⁺ и bcl-2-позитивных лимфоцитов.

Ключевые слова: экссудативные поражения пространства Рейнке, лимфоциты, типирование

IMMUNE PHENOTYPE OF TISSUES FROM EXUDATIVE LESIONS OF REINKE'S SPACE

Kovalev M.A.^a, Davydova E.V.^b, Zurochka A.V.^{c,d}

^a A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital (3rd Branch), Odintsovo, Moscow Region, Russian Federation

^b Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

^c South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

^d Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Non-inflammatory exudative lesions of Reinke's space present the most common cause of phonation disorders in representatives of vocal professions. The leading role in pathogenesis of this disorder is given to the nearly complete absence of lymphatic drainage of Reinke space and local deposition of tissue fluid. The mechanisms of its progression are of particular importance when determining the condition of mucosa-associated laryngeal tissue. The aim of our work was to evaluate the parameters of immunohistochemical lymphocyte typing in exudative lesions from the Reinke's space. Materials and methods: The main group consisted of 40 patients, at the mean age of 43.2±2.1 years, exhibiting tumor-like exudative lesions of Reinke's space. The biopsy material was taken from the vocal folds, including polyps, vocal nodules and Reinke's edema. Myxoid and angiomatous types of the polyps were separately assessed. Videofibrolaryngoscopy was performed using an Olympus TYPE 150 bronchofibroscope (Germany). Morphological studies were carried out using a DMRXA microscope (Leika, Germany) by means of the ImageScopeM computer program (Germany). The uniformly treated sections were stained with Hematoxylin & Eosin (Biovitrum, Russia). Immunohistochemical quantitative assessment of the main T cell populations (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), B cells (CD20⁺), histiocytes (CD68⁺), and the cells expressing bcl-2 and p53 cell regulators was carried out automatically using the BenchMarkXT immunohistotainer (Ventana, USA). The results were expressed as U/mm². Results and Discussion. Some special features of cellular immunophenotype were revealed in exudative lesions of Reinke's space. Reinke's edema was characterized by high content of CD3⁺ lymphocytes, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, p53 positive cells of the basal epithelium, as well as low numbers of CD68⁺, bcl-2 positive lymphocytes and cells of the basal epithelium. Myxoid type of polyps was characterized by low content of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ lymphocytes, bcl-2 positive lymphocytes and basal epithelium cells, CD68⁺ monocyte-macrophage cells, and high amounts of p53 positive basal epithelial cells. In the angioma-type polyps, we have registered low contents of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ lymphocytes, high numbers of monocyte-macrophage CD68⁺ cells, MMP-9⁺, bcl-2 positive lymphocytes, and low content of p53 positive cells of basal epithelium. The samples from the vocal nodules were characterized by low content of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ and p53 positive basal epithelial cells; high numbers of CD68⁺ cells (monocyte-macrophage series), MMP-9⁺ and bcl-2 positive lymphocytes.

Keywords: exudative lesions, Reinke's space, lymphocytes, typing

Работа выполнена в рамках НИР лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург): Иммунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма № гос. регистрации 122020900136-4.

Введение

Распространенность доброкачественных опухолеподобных новообразований гортани достаточно высока и составляет 50-75% случаев среди невоспалительной продуктивной патологии гортани [4, 7, 15]. Экссудативные доброкачественные поражения пространства Рейнке относятся

к одной из разновидностей опухолеподобных новообразований гортани, включают отек Рейнке, голосовые узелки, полипы голосовых складок и являются самой частой причиной нарушений голоса [4, 15]. По мнению ряда авторов, отсутствие своевременного лечения может приводить к малигнизации новообразований в 3-9% случаев [9]. Среди всех экссудативных поражений пространства Рейнке (ЭППР) полипы голосовых складок, по данным различных авторов, встречаются в 40-69%, отек Рейнке в 5-7%, голосовые узелки в 10-24 % [3, 25, 27]. Полипы обычно диагностируют у мужчин среднего возраста, чаще после 30-40 лет, могут встречаться и в подростковом возрасте, располагаются на желудочковой поверхности одной или двух голосовых складок [3, 15, 21, 23, 27]. Узелки голосовых складок (синонимы: певческие, ларингеальные узелки, нодозный хордит) развиваются, как правило, симметрично, на медиальной поверхности передней или средней трети обеих истинных голосовых складок, процесс чаще встречается у молодых женщин, имеющих длительные и интенсивные голосовые нагрузки [2, 4]. Отек Рейнке (синонимы: хроническая отечная дегенерация, полиповидная дегенерация голосовых складок, хроническая отечная гипертрофия) хроническое диффузное, чаще двустороннее отечное набухание мембранозной части голосовых складок. Ведущую роль в патогенезе ЭППР играет практически полное отсутствие лимфатического дренажа в пространстве Рейнке, локальное накопление жидкости с последующим ремоделированием тканей голосовых складок. К основным причинам развития ЭППР относят повышенные голосовые нагрузки, фонотравму, кроме того, в силу анатомо-физиологических особенностей гортань подвергается действию большого количества ингаляционных агрессивных ирритантов, включая аллоантигены, токсичные компоненты табачного дыма, кислое содержимое желудка при ГЭРБ и природных поллютантов [8, 14, 17]. Этиологические факторы приводят к микротравмам слизистой голосовых складок, тканевому отеку, гипоксически-ишемическим изменениям, формированию опухолевидных новообразований, появлению кровоизлияний, ангиоматоза, фиброзированию с последующей дегенерацией.

Мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань региона гортани при формировании ЭППР имеет повышенную васкуляризацию, с большим количеством расширенных с истонченными стенками капилляров, отличающихся высокой ломкостью.

Иммунные клетки МАЛТ гортани принимают активное участие в реакциях иммунного реагирования при формировании различной патологии голосовых складок.

Цель работы — оценить показатели иммуногистохимического типирования лимфоцитов при экссудативных поражениях пространства Рейнке.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование проведено на базе оториноларингологических отделений ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (г. Челябинск) и Филиала №3 ФГБУ «3 Центральный Военный Клинический Госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны РФ (г. Одинцово).

Основную группу составили 40 пациентов, среднего возраста $43,2 \pm 2,1$ года с опухолеподобными ЭППР: полипы голосовых складок, голосовые узелки, отек Рейнке, которые поступали для оперативного лечения. Диагноз выставлялся согласно МКБ-10 (J38.1 Полип голосовой складки и гортани). Большинство пациентов предъявляли жалобы на осиплость голоса, приступообразный непродуктивный кашель, явления дисфонии, ощущение «инородного тела», «кома» в горле, сухость и першение. Средняя длительность заболевания составляла $4,5 \pm 1,2$ года. Частота рецидивов в среднем 2-3 раза в год. Материалом для исследования служил биопсийный материал новообразований. По результатам гистологического исследования выделено 4 группы: из числа полипов голосовых складок ($n = 19$) в 1-ю группу вошли 10 образцов тканей с ангиоматозным типом полипов, во 2-ю группу — 9 полипов миксоидного типа, 3-ю группу составили — узелки голосовых складок ($n = 7$), 4-ю группу — образцы с отеком Рейнке ($n = 14$).

Видеофибрларингоскопия проводилась с помощью фибробронхоскопа Olympus TYPE150 (Германия) с визуализацией на широкоформатном мониторе. Осматривали отделы гортани, морганиевы карманы, подголосовой отдел, верхнюю треть трахеи.

Морфологические и иммуногистохимические методы исследования

Забор материала для исследований производили интраоперационно. Стандартно подготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином (Biovitrum, Россия). Микроскопические исследования проводили на микроскопе DMRXA (Leika, Германия) с использованием компьютерной программы ImageScoreM (Германия). Им-

муногистохимический анализ проводился в автоматическом режиме на иммуногистостейнере BenchMarkXT (Ventana, США) с соблюдением протокола исследования. Оценивали экспрессию моноклональных антител к Т-лимфоцитам (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), В-лимфоцитам (CD20⁺), гистиоцитам (CD68⁺), а также регулятору клеточного обновления (bcl-2) и проапоптогенному фактору (p53) в тканях ЭППРс помощью набора специфических антител: к рецептору CD3 (клон 2GV6), к CD4 (клон SP35), к CD8 (клон SP57), к CD20 (клон L26), к CD68 (клон Kp-1), к белку bcl-2 (клон 124), к регулятору клеточного цикла p53 (клон Bp53-11). Для визуализации применяли универсальную систему UltraViewUniversalDAB (Ventana, США). Подсчет клеточных элементов производился под увеличением $\times 400$ с мембранной экспрессией CD3, CD4, CD8, CD20, цитоплазматической экспрессией CD68, bcl-2 и ядерной экспрессией p53 от светло- до темно-коричневого окрашивания на 1 мм² среза ткани. 1 мм² соответствовал трем случайно отобраным полям зрения микроскопа с увеличением объектива $\times 400$ при диаметре поля зрения 0,65 мм и площади 1 поля зрения равной 0,3318 мм² (по формуле определения площади круга через диаметр). Результат выражали в ед/мм².

Статистическая обработка проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0 for Windows. Значения показателей представлены в виде Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), где Me – медиана, $Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$ – нижний и верхний квартили соответственно. Сравнение групп производили, используя непараметрический критерий Манна–Уитни, с учетом поправки Бонферрони, значимыми считали различия при $p \leq 0,02$. Для оценки значимости различий между выборочными значениями по частоте встречаемости признака двух и более выборок использовали точный критерий Фишера.

Результаты

Все разновидности ЭППР имели свои клинические и морфологические особенности и схожую гистологическую структуру, обусловленную строением пространства Рейнке. Отек Рейнке, или полиповидная дегенерация голосовых складок при фиброларингоскопии, выглядит симметричным отеком по всему длиннику складки, с полиповидными образованиями, исходящими из мембранозной части голосовых складок, с хорошо выраженным сосудистым рисунком (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

Полипы чаще образуются на одной из голосовых складок (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки), в виде мягко-эластичного образования, студенистой консистенции, красного или ярко-розового цвета, размерами до 1 см, с просвечивающими сосудами, расположенными на широком основании либо на тонкой ножке.

Голосовые узелки имеют вид отечных возвышений, веретенообразной формы, небольших до 2 мм размеров (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки).

Иммуногистохимическое типирование лимфоидных клеток в образцах морфологически неоднородных опухолеподобных образований голосовых складок показало ряд значимых различий в содержании отдельных популяций Т- и В-лимфоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов (табл. 1). Ткани полипов при отеке Рейнке содержали наибольшее количество лимфоидных клеток (CD3⁺ лимфоцитов, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺), расположенных преимущественно субэпителиально, при этом численность клеток моноцитарно-макрофагального ряда (CD68⁺), при данной патологии гортани оказалась минимальной. При ангиоматозном, миксоидном типах полипов и голосовых узелках число популяций Т- и В-лимфоцитов и основных субпопуляций Т-лимфоцитов в тканях не имело значимых различий, что, вероятно, обусловлено принадлежностью к одной клинико-морфологической группе и общностью патогенеза. Ведущим компонентом патогенеза всех экссудативных поражений голосовых складок являются расстройства микроциркуляции в пространстве Рейнке с развитием лимфостаза и интерстициального отека, а специфичность поражений обусловлена типичным расположением на голосовых складках: отек Рейнке – на мембранозной части, полипы – на желудочковой части, голосовые узелки – на медиальной поверхности. Примечательно, что ни в одном из представленных образцов ЭППР не обнаружено признаков воспалительной реакции, характер экссудата серозный. Клетки моноцитарно-макрофагального ряда, экспрессирующие CD68⁺, при всех разновидностях ЭППР располагались как интраэпителиально, так и субэпителиально, преимущественно очаговыми скоплениями, наибольшее их количество зафиксировано при ангиоматозном типе и тканях голосовых узелков. Максимальное количество клеток эндотелия, эпителия базальных мембран, фибробластов, экспрессирующих MMP-9 также зафиксировано при ангиоматозном типе полипов и тканях голосовых узелков, которые по гистологической структуре представляют ангиоматозно-фиброзные образования, что свидетельствует

о процессах ремоделирования соединительнотканного матрикса, базальных мембран эпителия и эндотелия микрососудов.

В формировании опухолеподобных ЭППР вносит определенный вклад дисбаланс регуляторов клеточного обновления. Нами изучена частота встречаемости и цитоплазматическая экспрессия регуляторов апоптоза p53 и bcl-2 в лимфоцитах и клетках базального эпителия в образцах ЭППР. Сравнение частоты встречаемости позитивных по наличию экспрессии регулятора апоптоза p53 лимфоцитов при разных видах ЭППР показало отсутствие значимых различий между данными группами (табл. 2).

Значимо большее количество p53-позитивных образцов тканей с экспрессией маркера в клетках базального эпителия отмечено при миксоидном типе полипов и отеке Рейнке в сравнении с ангиоматозным типом полипов и голосовыми узелками (табл. 3). Известно, что уровень экспрессии и активность белка p53 не ограничивается проапоптогенными свойствами последнего, а способствует также изменению настройки клеточного метаболизма, регуляции активности антиоксидантных систем, более экономному расходованию ресурсов энергии [6]. Можно предположить, что значительные нарушения микроциркуляции, более выраженные при миксоидном типе полипов и отеке Рейнке, приводят к усилению экспрессии проапоптогенных факторов, в том числе и в клетках базального эпителия, испытывающих наибольшую гипоксически-ишемическую нагрузку.

Исследование частоты встречаемости образцов, позитивных по экспрессии антиапоптогенного белка bcl-2 лимфоцитов, не показало значимых различий между изучаемыми ЭППР (табл. 4).

В образцах полипов миксоидного типа и при отеке Рейнке обнаружено значимо меньше позитивных по экспрессии bcl-2 клеток базального эпителия, что может отражать готовность данных клеток к реализации апоптогенных сигналов (табл. 5).

Исследование содержания регуляторов апоптоза на единицу площади ткани (мм²) в позитивных по наличию экспрессии bcl-2 и p53 образцах различных морфологических типов ЭППР показало снижение содержания bcl-2⁺ лимфоцитов при миксоидном типе полипов и отеке Рейнке в сравнении с ангиоматозным типом полипов и тканями голосовых узелков (табл. 6). В то время как максимальное количество bcl-2⁺ клеток базального эпителия зафиксировано в тканях голосовых узелков в сравнении с другими изучаемыми ЭППР. Подсчет количества позитивных

по экспрессии p53 лимфоцитов не показал значимых различий между группами. Однако число p53-позитивных клеток базального эпителия при миксоидном типе и максимально отеке Рейнке на единицу площади ткани значимо превышало аналогичные показатели при ангиоматозном типе полипов и тканях голосовых узелков.

Таким образом, иммунофенотип опухолеподобных ЭППР имеет следующие особенности:

- отек Рейнке: высокое содержание CD3⁺ лимфоцитов, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺; низкое содержание CD68⁺; высокое содержание p53-позитивных клеток базального эпителия; низкое содержание bcl-2-позитивных лимфоцитов и клеток базального эпителия;

- миксоидный тип полипов: низкое содержание лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, клеток моноцитарно – макрофагального ряда CD68⁺; высокое содержание p53-позитивных клеток базального эпителия; низкое содержание bcl-2-позитивных лимфоцитов и клеток базального эпителия;

- ангиоматозный тип полипов: низкое содержание лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺; высокое содержание клеток моноцитарно-макрофагального ряда CD68⁺; MMP-9⁺; низкое содержание p53-позитивных клеток базального эпителия; высокое содержание bcl-2-позитивных лимфоцитов;

- голосовые узелки: низкое содержание лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺; высокое содержание клеток моноцитарно-макрофагального ряда CD68⁺, MMP-9⁺; низкое содержание p53-позитивных клеток базального эпителия; высокое содержание bcl-2-позитивных лимфоцитов.

Обсуждение

Мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (МАЛТ) верхних дыхательных путей активно участвует в реакциях иммунного реагирования [1, 5, 11, 16, 24]. Согласно концепции единства дискретно расположенных анатомических отделов МАЛТ, регион гортани содержит гортань-ассоциированную лимфоидную ткань – LALT (Larynx-Associated Lymphoid Tissue) [19], компоненты которой достаточно автономны по отношению к системным проявлениям иммунных процессов. Нами показано, что слизистая оболочка голосовых складок снабжена определенным количеством иммунных клеток и имеет характерные особенности в зависимости от гистологической структуры ЭППР. Ряд исследований постулирует, что МАЛТ гортани содержит как лимфоциты основных субпопуляций,

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ИММУННЫХ КЛЕТОК И КЛЕТОК С ЭКСПРЕССИЕЙ MMP-9 В ТКАНЯХ ОПУХОЛЕПОДОБНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОСОВЫХ СКЛАДКОВ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONTENT OF INDIVIDUAL SUBPOPULATIONS OF IMMUNE CELLS AND CELLS WITH THE EXPRESSION OF MMP-9 IN THE TISSUES OF TUMOR-LIKE FORMATIONS OF THE VOCAL FOLDS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель, ед/мм ² Index, units/mm ²	Гистологическая структура ткани полипа Histological structure of polyp tissue			
	Полипы голосовых складок Vocal cord polyps		Группа 3 Узелки голосовых складок Group 3 Nodules of the vocal folds (n = 7)	Группа 4 Отек Рейнке Group 4 Reinke's edema (n = 14)
	Группа 1 Ангиоматозный тип Group 1 Angiomatous type (n = 10)	Группа 2 Миксоидный тип Group 2 Mixoid type (n = 9)		
CD3⁺ лимфоциты CD3 ⁺ lymphocytes	38,3 (34,6-40,1)*	34,6 (29,6-37,8)*	28,6 (24,60-32,60)*	204,4 (187,3-211,3)
CD4⁺ лимфоциты CD4 ⁺ lymphocytes	28,6 (22,5-30,4)*	30,2 (26,8-33,2)*	24,3 (22,5-28,8)*	117,2 (103,6-122,4)
CD8⁺ лимфоциты CD8 ⁺ lymphocytes	15,6 (13,2-16,1)*	14,7 (12,3-16,5)*	12,2 (10,5-14,6)*	89,4 (84,6-99,7)
CD20⁺ лимфоциты CD20 ⁺ lymphocytes	8,2 (6,8-10,4)*	10,6 (9,4-12,3)*	13,0 (8,8-15,8)*	24,3 (22,8-30,5)
CD68⁺ лимфоциты CD68 ⁺ lymphocytes	76,5 (72,3-80,1)	18,6 (12,5-22,1)#	128,5 (112,3-136,9)	16,3 (14,8-21,5)#
MMP-9⁺ лимфоциты MMP-9 ⁺ lymphocytes	29,1 (24,8-33,9)	13,6 (11,8-16,6)#	58,9 (52,3-68,8)	17,3 (14,4-19,5)#

Примечание. * – значимые согласно критерию Манна–Уитни ($p \leq 0,02$) различия с группой 4; # - с группами 1 и 3.

Note. *, significant according to the Mann–Whitney test ($p \leq 0.02$) differences with group 4; # - with groups 1 and 3.

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБРАЗЦОВ ТКАНЕЙ ПО НАЛИЧИЮ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЭКСПРЕССИИ p53 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭППР

TABLE 2. DISTRIBUTION OF TISSUE SAMPLES BY THE PRESENCE OF LYMPHOCYTE EXPRESSION OF p53 IN VARIOUS EXUDATIVE LESIONS OF REINKE'S SPACE

Наличие лимфоцитов с экспрессией p53 Availability lymphocytes with p53 expression	Гистологическая структура ткани полипа Histological structure of polyp tissue			
	Полипы голосовых складок Vocal cord polyps		Группа 3 Узелки голосовых складок Group 3 Nodules of the vocal folds (n = 7)	Группа 4 Отек Рейнке Group 4 Reinke's edema (n = 14)
	Группа 1 Ангиоматозный тип Group 1 Angiomatous type (n = 10)	Группа 2 Миксоидный тип Group 2 Mixoid type (n = 9)		
Позитивная экспрессия Positive expression	6 (60%)	5 (55,5%)	4 (57,1%)	9 (64,2%)
Негативная экспрессия Negative expression	4 (40%)	4 (44,5%)	3 (42,9%)	5 (35,8%)
Точный критерий Фишера, p Fisher exact, p		0,6	0,6	0,5

Примечание. Для сравнения использовали точный критерий Фишера ($p \leq 0,05$).

Note. For comparison, Fisher's exact test was used ($p \leq 0.05$).

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБРАЗЦОВ ТКАНЕЙ ПО НАЛИЧИЮ ЭКСПРЕССИИ p53 В КЛЕТКАХ БАЗАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА ЭППР

TABLE 3. DISTRIBUTION OF TISSUE SAMPLES BY THE PRESENCE OF P53 EXPRESSION IN BASAL EPITHELIAL CELLS DEPENDING ON THE MORPHOLOGICAL TYPE OF THE REINKE'S SPACE

Наличие клеток базального эпителия с экспрессией p53 Presence of basal epithelial cells expressing p53	Гистологическая структура ткани полипа Histological structure of polyp tissue			
	Полипы голосовых складок Vocal cord polyps		Группа 3 Узелки голосовых складок Group 3 Nodules of the vocal folds (n = 7)	Группа 4 Отек Рейнке Group 4 Reinke's edema (n = 14)
	Группа 1 Ангиоматозный тип Group 1 Angiomatous type (n = 10)	Группа 2 Миксоидный тип Group 2 Mixoid type (n = 9)		
Позитивная экспрессия Positive expression	4 (40,%)	8 (88,8%)	5 (71,4%)	12 (85,7%)
Негативная экспрессия Negative expression	6 (60%)	1 (11,1%)	2 (28,6%)	2 (14,3%)
Точный критерий Фишера, p Fisher exact, p		0,03	0,6	0,02

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ТАБЛИЦА 4. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБРАЗЦОВ ТКАНЕЙ ПО НАЛИЧИЮ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЭКСПРЕССИИ bcl-2 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭППР

TABLE 4. DISTRIBUTION OF TISSUE SAMPLES BY THE PRESENCE OF bcl-2 LYMPHOCYTIC EXPRESSION IN VARIOUS OF THE REINKE'S SPACE

Наличие лимфоцитов с экспрессией bcl-2 Presence of lymphocytes expressing bcl-2	Гистологическая структура ткани полипа Histological structure of polyp tissue			
	Полипы голосовых складок Vocal cord polyps		Группа 3 Узелки голосовых складок Group 3 Nodules of the vocal folds (n = 7)	Группа 4 Отек Рейнке Group 4 Reinke's edema (n = 14)
	Группа 1 Ангиоматозный тип Group 1 Angiomatous type (n = 10)	Группа 2 Миксоидный тип Group 2 Mixoid type (n = 9)		
Позитивная экспрессия Positive expression	5 (50%)	6 (66,6%)	3 (42,9%)	8 (57,1%)
Негативная экспрессия Negative expression	5 (50%)	3 (33,4%)	4 (57,1%)	6 (42,9%)
Точный критерий Фишера, p Fisher exact, p		0,4	0,6	0,5

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ТАБЛИЦА 5. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБРАЗЦОВ ТКАНЕЙ ПО НАЛИЧИЮ ЭКСПРЕССИИ bcl-2 В КЛЕТКАХ БАЗАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА ЭППР

TABLE 5. DISTRIBUTION OF TISSUE SAMPLES BY THE PRESENCE OF bcl-2 EXPRESSION IN BASAL EPITHELIAL CELLS DEPENDING ON THE MORPHOLOGICAL TYPE OF THE REINKE'S SPACE

Наличие клеток базального эпителия с экспрессией bcl-2 Presence of basal epithelial cells expressing bcl-2	Гистологическая структура ткани полипа Histological structure of polyp tissue			
	Полипы голосовых складок Vocal cord polyps		Группа 3 Узелки голосовых складок Group 3 Nodules of the vocal folds (n = 7)	Группа 4 Отек Рейнке Group 4 Reinke's edema (n = 14)
	Группа 1 Ангиоматозный тип Group 1 Angiomatous type (n = 10)	Группа 2 Миксоидный тип Group 2 Mixoid type (n = 9)		
Позитивная экспрессия Positive expression	6 (60%)	1 (11,1%)	5 (71,4%)	3 (21,4 %)
Негативная экспрессия Negative expression	3 (30%)	8 (88,9%)	2 (28,6%)	11 (78,6 %)
Точный критерий Фишера, p Fisher exact, p		0,02	0,15	0,04

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

например, CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов, с экспрессией антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II, так и другие типы иммунных клеток: макрофаги, дендритные клетки, НК-клетки, а также гранулоциты и эозинофилы, организованные в структурированные клеточные скопления [1, 16, 18]. Подобно тонкому кишечнику, более 90% популяции иммунных клеток гортани и области голосовых складок распределено диффузным образом по всему эпителию и собственной пластинке [24]. Наиболее высокое представительство дендритных клеток, НК-, Т- и В-клеток описано в подгортанных тканях (субглоссисе) и наиболее редкое – в области истинных голосовых складок [19]. Примечательно, что в тканях голосовых складок плода человека дендритные клетки, Т-, В-лимфоциты и макрофаги полностью отсутствуют [19, 25]. Показано, что субпопуляционный состав лимфоцитов МАЛТ гортани наиболее представлен в собственной пластинке по сравнению с эпителием, при этом В-лимфоциты практически отсутствуют в эпителиальном слое [26]. Несмотря на значительную межиндивидуальную вариабельность, данное исследование продемонстрировало преимущественную локализацию (CD8⁺) Т-лимфоцитов в более глубоких слоях слизистой МАЛТ гортани,

сопровождаемую высокой экспрессией МНС I и II класса. Авторы отмечают накопление CD3⁺, CD161⁺ лимфоцитов, определяющих фенотип НКТ-клеток, в верхнем слое эпителия [26]. Наши исследования иммунофенотипа показали ряд особенностей касающихся соотношения и содержания иммунных клеток при формировании различных клинических форм ЭППР, объединенных единым патогенезом. При отеке Рейнке и миксоидной форме полипов в тканях установлено большее представительство основных популяций иммунных клеток (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺), а при образованиях с преобладанием ангиоматозно-фиброзного компонента (ангиоматозный тип полипов, голосовые узелки) отмечена высокая численность клеток моноцитарно-макрофагального ряда CD68⁺ и клеток с экспрессией MMP-9⁺, что свидетельствует о более интенсивных процессах ремоделирования с последующей дегенерацией тканей. Однако, несмотря на схожесть этиологических факторов и общность механизмов патогенеза при формировании данной патологии, определенный вклад вносят особенности структурной организации различных зон голосовых складок и лимфодренажной системы надгортанника, подгортанного пространства, голосовых складок [20]. Лимфоид-

ТАБЛИЦА 6. СОДЕРЖАНИЕ РЕГУЛЯТОРОВ АПОПТОЗА В ТКАНЯХ ЭППР, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 6. CONTENT OF APOPTOSIS REGULATORS IN EXUDATIVE LESIONS OF REINKE'S SPACE, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель, ед/мм ² Index, units/mm ²	Гистологическая структура ткани полипа Histological structure of polyp tissue							
	Полипы голосовых складок Vocal cord polyps				Группа 3 Узелки голосовых складок Group 3 Nodules of the vocal folds (n = 7)		Группа 4 Отек Рейнке Group 4 Reinke's edema (n = 14)	
	Группа 1 Ангиоматозный тип Group 1 Angiomatous type (n = 10)		Группа 2 Миксоидный тип Group 2 Mixoid type (n = 9)		лимфоциты lymphocytes	базальный эпителий basal epithelium	лимфоциты lymphocytes	базальный эпителий basal epithelium
	лимфоциты lymphocytes	базальный эпителий basal epithelium	лимфоциты lymphocytes	базальный эпителий basal epithelium				
bcl-2⁺ клетки bcl-2 ⁺ cells	68,3 (33,2-98,0)	4,1 (3,2-12,5)	10,2 (5,8-21,2)*	3,2 (2,2-4,6)	46,3 (38,3-67,1)	25,9 (19,3-34,2)#	13,1 (12,1-16,8)*	3,1 (1,5-3,5)
p53⁺ клетки p53 ⁺ cells	4,2 (3,5-5,4)	12,5 (2,3-50,5)	7,2 (6,5-8,9)	90,5 (76,3-125,3)**	5,5 (4,3-7,8)	16,8 (11,3-18,2)	19,2 (4,3-20,1)	287,1 (37,3-495,6)**

Примечание. * – значимые согласно критерию Манна–Уитни ($p \leq 0,02$) различия по количеству лимфоцитов с экспрессией bcl-2⁺ с группами 1, 3; # – различия по количеству клеток базального эпителия с экспрессией bcl-2⁺ с группами 1, 2, 4; ** – различия по количеству клеток базального эпителия с экспрессией p53⁺ с группами 1, 3.

Note. *, significant according to the Mann–Whitney test ($p \leq 0.02$) differences in the number of lymphocytes expressing bcl-2⁺ with groups 1, 3; #, differences in the number of cells of the basal epithelium with the expression of bcl-2⁺ with groups 1, 2, 4; **, differences in the number of basal epithelial cells expressing p53⁺ with groups of 1, 3.

ные клетки из указанных областей гортани мигрируют преимущественно в глубокую шейную цепь лимфатических узлов [22]. Также формированию полипозно-измененной ткани голосовых складок способствует скопление отечной жидкости в рыхлой соединительной ткани пространства Рейнке, в силу недостаточного отведения тканевой жидкости по слабо развитым лимфатическим коллекторам плотных тканей голосовой связки и голосовой мышцы. Одним из общих моментов патогенеза являются значительные нарушения микроциркуляции в тканях, за счет лимфостаза, интерстициального отека, приводящие к гипоксически-ишемическим и далее дистрофическим изменениям в тканях с развитием фиброза, избыточной васкуляризацией стромы, ремоделированием соединительного матрикса, на что указывает показанное нами высокое содержание MMP-9 в тканях голосовых узелков и ангиоматозном типе полипов, одной из функций которой является деструкция коллагеновых структур, являющихся основой базальных мембран эпите-

лия и эндотелия микрососудов. Можно предположить, что при данных гистологических разновидностях высокая активность MMP-9 является одним из ведущих факторов, регулирующих проницаемость базальных мембран для жидкостных и форменных элементов крови, лимфы и перемещения тканевой жидкости [10]. В то же время, способность цинкзависимых эндопептидаз, в частности MMP – 1,9, разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, приводит, с одной стороны, к повышению проницаемости тканей патологически измененной области голосовых складок, с другой, способствует инициации реакций иммунного реагирования на фрагменты деградации белков, хемотаксису и активации клеток моноцитарно-макрофагальной линии (CD68⁺), синтезу хемокинов и цитокинов различной функциональной направленности [13].

Поддержание клеточного гомеостаза МАЛТ гортани зависит от согласованной работы ингибиторов и индукторов апоптоза и может изменяться в зависимости от характера патологиче-

ского процесса. Известно, что белки семейства bcl-2 экспрессируются преимущественно в зонах патологически измененных тканей, содержащих пролиферирующие клетки, его задачей является пролонгация жизни клеточной популяции, в том числе пролиферирующих и дифференцирующихся клеток эпителия, иммунных клеток [12]. Bcl-2 способствует выживанию клеток путем связывания с фактором ингибирования апоптоза APAF1 и/или ингибирует каспазы за счет предотвращения выхода цитохрома С из митохондрий, тем самым блокируя альтернативный путь реализации апоптоза. Сочетание высокого содержания bcl-2-позитивных лимфоцитов и низкого содержания p53-позитивных клеток базального эпителия в тканях голосовых узелков и при ангиоматозном типе полипов отражает высокую способность к

выживанию клеточных популяций в условиях неоангиогенеза и формирования участков фиброза в условиях недостаточной оксигенации тканей. В то же время, при миксоидном типе полипов и отеке Рейнке, напротив, зафиксировано высокое содержание p53-позитивных клеток базального эпителия на фоне низкого содержания bcl-2-позитивных лимфоцитов и клеток базального эпителия, что свидетельствует о низком потенциале выживаемости данных клеток.

Все вышесказанное указывает на особую значимость мукозального иммунитета региона гортани при формировании различных клинико-морфологических вариантов экссудативных поражений пространства Рейнке, связанных рядом единых аспектов патогенеза.

Список литературы / References

1. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Даянов А.Н. Особенности местного иммунитета слизистой оболочки гортани в норме и при хронической воспалительной патологии // *Фундаментальные исследования*, 2011. № 9 (3). С. 373-376. [Aznabaeva L.F., Arefieva N.A., Dayanov A.N. Features of local immunity of the mucous membrane of the larynx in normal conditions and in chronic inflammatory pathology. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2011, no. 9 (3), pp. 373-376. (In Russ.)]
2. Быкова В.П., Кочесокова Э.А., Иванченко Г.Ф., Ротова И.Д. Морфология полипов и слизистой оболочки голосовых складок при болезни Рейнке // *Архив патологии*, 2015. № 77 (1). С. 30-37. [Bykova V.P., Kochesokova E.A., Ivanchenko G.F., Rotova I.D. Morphology of polyps and mucous membranes of the vocal folds in Reinke's disease. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology*, 2015, no. 77 (1), pp. 30-37. (In Russ.)]
3. Василенко Ю.С. Голос. Фониатрические аспекты. М.: Энергоиздат, 2002. С. 186-195. [Vasilenko Yu.S. Voice. Phoniatic aspects]. Moscow: Energoizdat, 2002, pp. 186-195.
4. Дайхес Н.А., Быкова В.П., Пономарев А.Б., Давудов Х.Ш. Клиническая патология гортани. Руководство-атлас. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 160 с. [Daihes N.A., Bykova V.P., Ponomarev A.B., Davudov Kh.Sh. Clinical pathology of the larynx. Atlas guide]. Moscow: Medical Information Agency, 2009. 160 p.
5. Даянов А.Н. Местный иммунитет слизистой оболочки гортани в норме и при хроническом неспецифическом ларингите / А.Н. Даянов, Л.Ф. Азнабаева, Н.А. Арефьева // *Российская оториноларингология: Материалы конференции «Прикладная и фундаментальная наука – российской оториноларингологии»*. Приложение. 2010. № 1. С. 366-370. [Dayanov A.N. Local immunity of the mucous membrane of the larynx in the norm and in chronic nonspecific laryngitis / A.N. Dayanov, L.F. Aznabaeva, N.A. Arefieva. Materials of conference "Applied and fundamental science – Russian Otorhinolaryngology". Supplement. 2010. no. 1, pp. 366-370. (In Russ.)]
6. Копнин Б.П. Новые функции опухолевого супрессора p53: контроль клеточной архитектуры, адгезии и движения клеток // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*, 2003. № 3. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-funktsii-opuholevogo-supressora-r53-kontrol-kletochnoy-arhitektury-adegezii-i-dvizheniya-kletok>. [Kopnin B.P. New functions of the p53 tumor suppressor: control of cell architecture, adhesion and cell movement. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMS = Bulletin of N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS*, 2003, no. 3. [Electronic resource]. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-funktsii-opuholevogo-supressora-r53-kontrol-kletochnoy-arhitektury-adegezii-i-dvizheniya-kletok>.
7. Мустафаев Д.М., Ашуров З.М., Зенгер В.Г., Осипенко Е.В., Массарыгин В.В., Копченко О.О. Эндоларингеальная микрохирургия доброкачественных новообразований гортани и объективная оценка их функциональных результатов // *Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии*, 2008.

№ 2. С. 16-22. [Mustafaev D.M., Ashurov Z.M., Zenger V.G., Osipenko E.V., Massarygin V.V., Kopchenko O.O. Endolaryngeal microsurgery of benign laryngeal neoplasms and objective assessment of their functional results. *Annaly plasticheskoy rekonstruktivnoy i estetichnoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic. Surgery*, 2008, no. 2, pp. 16-22. (In Russ.)]

8. Нестерова К.И., Бунова С.С., Аглиуллина Э.Г., Нестерова А.А. Глоточная симптоматика при кислотозависимых заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Вестник КазНМУ, 2014. № 2 (3). С. 89-90. [Nesterova K.I., Bunova S.S., Agliullina E.G., Nesterova A.A. Pharyngeal symptoms in acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract. *Vestnik KazNMU = Bulletin of Kazakh National Medical University*, 2014, no. 2 (3), pp. 89-90. (In Russ.)]

9. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 584 с. [Palchun V.T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. Otorhinolaryngology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 584 p.

10. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах // ВНМТ, 2011. Т. 18, № 2. С. 86-89. [Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes. *VNMT = Bulletin of New Medical Technologies*, 2011, Vol. 18, no. 2, pp. 86-89. (In Russ.)]

11. Степанова Ю.Е., Коноплев О.И., Готовяхина Т.В., Корень Е.Е., Мальцева Г.С. Острый и хронический ларингит у испытуемых, занимающихся голосовыми и речевыми профессиями // Вестник оториноларинголога, 2019. Т. 84, № 1. С. 68-71. [Stepanova Yu.E., Konoplev O.I., Gotovyakhina T.V., Koren E.E., Maltseva G.S. Acute and chronic laryngitis in subjects involved in voice and speech professions. *Vestnik otorinolaringologa = Bulletin of Otorhinolaryngologist*, 2019, Vol. 84, no. 1, pp. 68-71. (In Russ.)]

12. Тяжелова В.Г. Закономерности регулирования митохондриального апоптоза нейтрофилов // Фундаментальные исследования, 2013. № 8 (1). С. 108-113. [Tyazhelova V.G. Patterns of regulation of mitochondrial apoptosis of neutrophils. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2013, no. 8 (1), pp. 108-113. (In Russ.)]

13. Шевченко А.В., Коненков В.И., Королев М.А., Убшаева Ю.Б., Прокофьев В.Ф. Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ MMP-2, MMP-3, MMP-9 у женщин с ревматоидным артритом // Терапевтический архив, 2015. Т. 87, № 12. С. 36-40. [Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Korolev M.A., Ubshaeva I.B., Prokofyev V.F. Matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 gene polymorphisms in women with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*, 2015, Vol. 87, no. 12, pp. 36-40. (In Russ.)]

14. Barker E. Early immunological changes associated with laryngeal transplantation in a major histocompatibility complex-matched pig model. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, Vol. 146, pp. 503-508.

15. Bohlender J. Diagnostic and therapeutic pitfalls in benign vocal fold diseases. *Laryngorhinootologie*, 2013, Vol. 92, no. 1, pp. 239-257.

16. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A., Brook J.R., Bhatnagar A., Diez-Roux A.V. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, Vol. 121, 2331-2378.

17. Campagnolo A.G., Benninger M.S. Allergic laryngitis: chroniclaryngitis and allergic sensitization. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2019, Vol. 85, no. 3, pp. 263-266.

18. Debertain A.S. Coincidence of different structures of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the respiratory tract of children: no indications for enhanced mucosal immunostimulation in sudden infant death syndrome (SIDS). *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, Vol. 5, no. 146, pp. 54-59.

19. Dietrich C., Jecker P., Tschernig T., Mann W.J. Presence of dendritic cells, T lymphocytes, macrophages, B lymphocytes and glandular tissue in the human fetal larynx. *Acta Otolaryngol.*, 2004, Vol. 124, no. 7, pp. 833-838.

20. Duflo S.M., Thibeault S.L., Li W., Smith M.E., Schade G., Hess M.M. Differential gene expression profiling of vocal fold polyps and Reinke's edema by cDNA microarray. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2006, Vol. 115, no. 9, pp. 703-714.

21. Johns M.M. Update on the etiology, diagnosis, and treatment of vocal fold nodules, polyps, and cysts. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2003, Vol. 11, no. 6, pp. 456-461.

22. Koufman J.A., Amin M.R., Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2012, Vol. 123, no. 4, pp. 385-388.

23. Martins R.H., Defaveri J., Domingues S., Silva R.J. Vocal polyps: clinical, morphological, and immunohistochemical aspects. *Voice*, 2011, Vol. 25, no. 1, pp. 98-106.

24. Rees L.E. Lifestyle factors influence immunology architecture of the human larynx. *Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 118, pp. 324-327.

25. Segal L.N. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. *Nat. Microbiol.*, 2016, Vol. 1, 16031. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.31.
26. Tonti E.L. NKT cell help to B lymphocytes can occur independently of cognate interaction. *Blood*, 2008, Vol. 528, pp. 27-48.
27. Vasconcelos D., Gomes A., Araújo C. Vocal fold polyps: Literature review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2019, Vol. 23, no. 1, pp. 116-124.

Авторы:

Ковалев М.А. — заведующий отделением оториноларингологии Филиала № 3 ФГБУЗ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого», г. Одинцово, Россия

Давыдова Е.В. — д.м.н., заведующая отделением реабилитации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор кафедры пищевых и биотехнологий, заведующий лабораторией иммунобиотехнологии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет)», г. Челябинск; ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Kovalev M.A., Head, Department of Otorhinolaryngology, A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital (3rd Branch), Odintsovo, Russian Federation

Davydova E.V., PhD, MD (Medicine), Head, Rehabilitation Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Food and Biotechnology, Head, Laboratory of Immunobiotechnology, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk; Leading Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 01.03.2022
Принята к печати 28.03.2022

Received 01.03.2022
Accepted 28.03.2022