

# ИММУНОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

## СОДЕРЖАНИЕ IL-8, IL-17, IL-22 И IFN- $\gamma$ В НАЗАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ КАРИЕСОМ

Климов А.В., Климов В.В., Шустова В.А., Тазин И.Д.

Сибирский государственный медицинский университет,  
Томск, Россия

Мукозальная иммунная система имеет большое значение в гомеостазе барьерных органов и функционирует с помощью многих факторов естественного иммунитета, включая врождённые лимфоидные клетки (ILC) и фагоциты, а также на основе адаптивных иммунных ответов, приводящих к формированию локально действующих эффекторных молекул (антител) и CD8+ и CD4+T-клеток. Важными регуляторными молекулами в секретах являются цитокины, которые вырабатываются как эффекторными, так и регуляторными клетками, включая такие субпопуляции как Т-хелперы-17 (Th17) и Т-хелперы-22 (Th22).

С целью определения содержания цитокинов различного функционального профиля (IL-8, IL-17, IL-22, IFN- $\gamma$ ) нами обследован назальный секрет у 36 детей обоего пола в возрасте 2,5-4,5 года, имеющих повышенную частоту респираторных инфекций, наличие хронического аденоидита и проявления раннего рецидивирующего кариеса. Контролем служила группа здоровых детей (n=15) того же возраста.

Отоларингологическое и стоматологическое исследование включало переднюю риноскопию, фарингоскопию, оптико-эндоскопическую ринофарингоскопию, отоскопию, осмотр зубов и полости рта. Иммунологическое исследование предполагало определение параметров иммунной системы на системном уровне, в результате чего у 2-х детей была выявлена транзиторная гипогаммаглобулинемия, у одного — селективный дефицит IgA, у 4-х - дефекты интерферонопродукции. Назальный секрет получали с помощью ватного тупфера, который помещали в пробирку с 2 мл физиологического раствора, выдерживали 30 минут, центрифугировали при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость по 0,2 мл разливали в пробирку для последующего определения цитокинов. Для стандартизации концентраций цитокинов проводилось измерение белка в назальном секрете с помощью биуретового метода. Содержание цитокинов определялось иммуноферментным методом.

В клинической группе обнаружено достоверное повышение по отношению к контролю содержания IFN- $\gamma$  и IL-17. В отношении остальных цитокинов статистически значимой разницы не найдено. Оба цитокина, IFN- $\gamma$  и IL-17, обладают провоспалительной активностью и вырабатываются целым рядом клеток, включая Th1, ILC1, Th17, ILC17 и другими. Известно, что Th1 работают в синергизме с Th17, а Th2 — с Th22. Полученные нами

результаты можно осторожно интерпретировать как проявление имеющейся воспалительной активности в назальном секрете, а следовательно и во всём регионе носоглотки и ротоглотки в группе детей с хроническим аденоидитом и рецидивирующим кариесом. По-видимому, при этом нет баланса между главными иммунорегуляторными Т-клетками, функционирующими на мукозальном уровне (Th17 и Th22). Это также может быть одной из причин имеющегося дисбиоза у таких детей во рту, что способствует развитию у них раннего кариеса.

## ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ ПРИ ЭКССУДАТИВНОМ ОТИТЕ, РАЗВИВШЕМСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА

Кологривова Е.Н.<sup>1,2</sup>, Плешко Р.И.<sup>1,2</sup>, Щербик Н.В.<sup>1,2</sup>, Староха А.В.<sup>1,2</sup>, Климов А.В.<sup>1</sup>, Аргунова Н.А.<sup>1</sup>, Ситникова А.В.<sup>1</sup>, Федорова О.В.<sup>1</sup>, Юнусов Р.Ш.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

<sup>2</sup>Томский филиал ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА», Томск, Россия

**Введение.** Глоточная миндалина, входящая в состав назофарингеальной лимфоидной ткани, является одним из самых важных компонентов системы мукозальной иммунной защиты верхних дыхательных путей. Воспаление глоточной миндалины (аденоидит) часто осложняется развитием хронического воспаления в анатомически близких областях. Барьерная функция мукозального иммунитета реализуется с участием компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Макрофаги являются клетками, функционирующими как в адаптивных, так и во врожденных иммунных реакциях. С учетом функциональной активности можно выделить две субпопуляции макрофагов: M1-клетки, обладающие провоспалительными свойствами, и M2-клетки, играющие доминирующую роль в подавлении иммунных реакций и ремоделировании тканей.

**Целью настоящей работы** было изучение функционального статуса макрофагов у пациентов с экссудативным средним отитом, сформировавшимся на фоне хронического аденоидита.

**Материал и методы.** В основную группу вошли 24 ребенка с хроническим аденоидитом, осложненным экссудативным средним отитом; в группу сравнения — 24 ребенка с хроническим аденоидитом без осложнений. Контрольную группу составили 16 относительно здоровых детей. Материалом для исследования явились назальные смывы, мазки-отпечатки со слизистой носа, а также биоптаты глоточных миндалин, взятых во время аденотомии у детей с аденоидитом. В назальных смывах микроскопически оценивали клеточный состав (нейтрофилы, ма-

крофаги, лимфоциты), определяли концентрацию интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) и интерлейкина (IL)-10 методом иммуоферментного анализа. На гистологических препаратах подсчитывали число макрофагов в 1мм<sup>2</sup> среза, иммуногистохимически оценивали количество CD68<sup>+</sup>-клеток (клетки гистио-макрофагального ряда).

**Основные результаты.** Анализ мазков-отпечатков со слизистой носа выявил максимальное содержание макрофагов у детей с экссудативным средним отитом, что значимо отличалось как от контрольных значений ( $p=0,001$ ), так и от показателей группы сравнения ( $p=0,002$ ). Гистологическое исследование выявило значимое снижение числа морфологически идентифицируемых макрофагов в фолликулах глоточной миндалины при осложненном течении хронического аденоидита ( $p=0,039$ ), тогда как иммуногистохимически у пациентов этой группы определялось увеличение количества внутрифолликулярных CD68<sup>+</sup>-клеток ( $p=0,005$ ). IFN- $\gamma$  в назальных смывах чаще определялся у детей с отитом (в 33% проб назального лаважа; у детей без осложнений – в 17% проб, у здоровых – только в 6% проб). Частота выявления проб назального лаважа, содержащих IL-10, обладающий противовоспалительной активностью, напротив, была самой высокой в группе здоровых (21%) и самой низкой – у пациентов с осложненным течением хронического аденоидита (8%).

**Заключение.** Увеличение численности макрофагов на слизистой оболочке носоглотки, ассоциированное с высокой частотой выявления провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$  и повышением количества CD68<sup>+</sup>-клеток в ткани глоточной миндалины у пациентов с экссудативным средним отитом свидетельствуют о поляризации макрофагов в сторону M1-популяции, характеризующейся ярко выраженными воспалительными свойствами, что может вносить существенный вклад в развитие осложнений при хроническом аденоидите.

## ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНОСИТЕ

Лаптева А.М., Коленчукова О.А., Смирнова С.В.

«НИИ МПС», Красноярск, Россия

**Введение.** Несмотря на возрастающее количество фундаментальных исследований в области иммунологии, аллергологии, оториноларингологии и результаты многочисленных клинических наблюдений патогенез полипозного риносинусита (ПРС) до настоящего времени окончательно не ясен. Нередко ПРС является манифестацией клинического симптомокомплекса – астматической триады, которая является одним из самых тяжелых вариантов бронхиальной астмы.

**Цель и задачи.** Изучение иммунологических показателей и НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови при полипозном риносинусите.

**Материалы и методы.** Обследованы больные ПРС, ( $n=58$ ) и практически здоровые лица ( $n=87$ ) в возрасте от 25 до 45 лет. Диагностика ПРС основывалась на комплексном обследовании больных оториноларингологом и аллергологом-иммунологом. При постановке диагноза ПРС использованы стандартные общеклинические методы. Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием различных моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD56, CD19, CD25, CD95, HLA-DR (BeckmanCoulter, USA). Определение иммуноглобулинов А, М и G в сы-

воротке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли турбидиметрическим методом. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови и назальных смывах (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) и иммуноглобулинов (IgE и sIgA) определяли иммуоферментным методом. Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови проводили биолюминесцентным методом.

**Результаты.** При исследовании иммунологических показателей в группе больных ПРС, обнаружено снижение общего количества лимфоцитов, процентного содержания CD3<sup>+</sup>-клеток, процентного и абсолютного уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также регуляторного индекса снижение общего количества лимфоцитов, процентного содержания CD3<sup>+</sup>-клеток, процентного и абсолютного уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также регуляторного индекса относительно контрольной группы. Наряду с этими показателями выявлено увеличение общего количества лейкоцитов, процентного содержания CD19<sup>+</sup>-, процентного и абсолютного уровня CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов по сравнению с группой контроля. CD95<sup>+</sup>-рецептор определяется как маркер готовности клетки реализовать свое развитие через апоптоз (маркер апоптотической предуготовленности). Исследование гуморального звена иммунитета не выявило различий с группой контроля по показателям концентраций А, М, G иммуноглобулинов, при этом наблюдалось увеличение количества ЦИК. Исследование цитокинового профиля при ПРС показало значительное повышение концентрации ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 в сыворотке крови и назальном секрете наряду с возрастанием уровней ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  относительно контроля. Исследование метаболической активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах крови при ПРС выявило увеличение Г6ФДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ, НАДФИЦДГ, НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ и НАДНГДГ и снижение НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ в лимфоцитах крови. В группе больных ПРС в лимфоцитах крови активируется пентозофосфатный путь окисления глюкозы (увеличение Г6ФДГ). Следовательно, при ПРС выражена активация митохондриальных окислительно-восстановительных реакций. Повышение уровня малатдегидрогеназы свидетельствует об активности фермента в малат-аспаратном водородном шунтировании митохондрий, определяя высокую энергетическую способность клетки. Наблюдаемое повышение активности НАДФМДГ, возможно, необходимо в целях компенсации недостаточности метаболических реакций в цикле Кребса в качестве шунтирования ряда ферментативных реакций лимонного цикла. Так же при полипозном риносинусите в лимфоцитах крови выявлено увеличение активности НАДН-ГДГ и снижение НАДФГДГ относительно контрольной группы.

**Заключение.** Исследование иммунного статуса при ПРС выявило дисбаланс иммунологических показателей и цитокинового профиля на фоне разнонаправленных изменений активности внутриклеточных процессов в лимфоцитах крови (интенсификация аэробных процессов и липидного анаболизма при снижении анаэробных процессов и аминокислотного обмена).

## ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА И СИСТЕМЫ ПРОТЕОЛИЗА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

Плешко Р.И.<sup>1,2</sup>, Кологривова Е.Н.<sup>1,2</sup>, Акбашева О.Е.<sup>1</sup>, Щербик Н.В.<sup>1,2</sup>, Староха А.В.<sup>1,2</sup>, Акжолова Б.Б.<sup>1</sup>, Юнусов Р.Ш.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

<sup>2</sup>Томский филиал ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА», Томск, Россия

**Введение.** Развитие хронического воспаления на слизистых оболочках в детском возрасте, как правило, тесно связано с нарушениями врожденного иммунитета. Состоятельность барьерных функций эпителия и функциональное состояние мигрирующих лейкоцитов и тканевых макрофагов определяют течение воспалительного процесса и его распространение.

**Целью работы** стала оценка фагоцитарного звена иммунитета и системы протеолиза у детей с хроническим аденоидитом (ХА), ассоциированным с экссудативным средним отитом (ЭСО).

**Материалы и методы.** Изучены мазки-отпечатки со слизистой носа, назальные смывы и слюна 87 детей в возрасте от 3 до 7 лет (38 детей с ХА, 33 – с ХА, осложненным ЭСО, которым была рекомендована аденотомия, и 16 практически здоровых детей) без отягощенного аллергологического анамнеза. Проведен сравнительный анализ риноцитограммы, концентрации интерлейкина (IL)-8 и IL-18 (иммуноферментным методом) в назальных смывах, активности эластазоподобных протеиназ и  $\alpha 1$  - протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ) в назальных смывах и слюне.

**Основные результаты.** Показано, что у больных детей существенно снижено число нейтрофилов на слизистой носовой полости (до 8,5 (2,0 – 26,0)% при ХА и 22 (3,0 – 32,5)% – при ХА, ассоциированным с ЭСО; 62,0 (41,5 – 81,0)% - у здоровых детей). Анализ назальных смывов выявил значительное снижение содержания IL-8 (90,0 (91,5 – 250,0) пг/л; в контроле - 413,0 (283,0– 472,0),  $p=0,001$ ) у детей с осложненным течением ХА. Концентрация IL-18 у этих детей была также снижена, особенно по сравнению со значениями больных ХА (соответственно, 45,3 (35,0 – 55,5) пг/л; 185,00 (91,08– 271,55) пг/л,  $p=0,03$ ). Биохимические исследования назальных смывов не выявили статистически значимых различий в средней активности эластазы и  $\alpha 1$ -ПИ у больных и здоровых детей. Однако, анализ индивидуальных значений показал, что среди детей, больных ХА, преобладали лица с пониженной протеолитической активностью (0,15–0,25 мкмоль БАНЭ/мл-мин) -50%, в то время как у 50% детей с осложненным ХА чаще наблюдалась повышенная, по сравнению с референтными значениями (0,38–0,48 мкмоль БАНЭ/мл-мин), активность эластазы (0,55–1,11 мкмоль БАНЭ/мл-мин),  $p=0,001$ . Активность  $\alpha 1$ -ПИ, напротив, чаще имела повышенные значения у детей с ХА (50%) и более низкие – у больных с ХА, осложненным ЭСО (48%). Активность протеиназно-антипротеиназной системы в слюне у детей анализируемых групп не различалась.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении неспецифических факторов резистентности у детей с ХА, более выраженные при сочетании с ЭСО. Уменьшение числа нейтрофильных гранулоцитов на слизистой оболочке носа, угнетение их

миграции вследствие сниженной продукции IL-8, основного хемотаксического фактора, может являться основной причиной нарушения бактерицидности. Неэффективность ограничения воспалительного процесса у больных с ХА, ассоциированным с ЭСО, может быть связана также с усилением протеолитической активности, о чем свидетельствует повышенная активность эластазы и снижение активности ее ингибитора на слизистых покровах носовой полости.

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛИЦЕВОЙ БОЛИ ПРИ РИНОСИНУСИТЕ

Стагниева И.В.<sup>1</sup>, Симбирцев А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Болевое раздражение является частью единой эволюционно сложившейся защитной системы, в которой болевые стимулы могут модулировать иммунный ответ, а активация иммунокомпетентных клеток через систему медиаторов влияет на возбудимость болевых путей (Ren K., Dubner R., 2010). Активация рецепторов боли, передача и модуляция болевого сигнала обеспечивается медиаторами воспаления. Универсальным медиатором болевого раздражения и воспалительного процесса является субстанция Р (SP). Помимо нервных клеток, источником субстанции Р могут являться макрофаги, эозинофилы, лимфоциты, дендритные клетки и моноциты (Maggiotti I., Bost K.L., 2001). Медиаторами взаимодействия этих клеток являются цитокины. Дисбаланс в цитокиновой системе лежит в основе развития и исхода воспаления и гипералгезии. В связи с этим представляется весьма актуальным оценить роль цитокинов в определении тяжести течения риносинуситов с учетом выраженности болевого симптома.

**Целью исследования** является определение роли цитокинов в патогенезе болевого симптома при риносинуситах.

**Материалы и методы.** Исследован цитокиновый профиль у 380 больных гнойным риносинуситом с различной выраженностью болевого симптома. Оценка болевого симптома выполнялась с помощью «Многомерного вербально-цветового болевого теста» (МвцБТ) (Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е., 2004). Объективным критерием боли являлся уровень субстанции Р в сыворотке крови пациентов, который определяли методом иммуноферментного анализа наборами Peninsula Laboratories, LLC фирмы Bachem Group (USA), Cat. No. S-1153. По выраженности болевого симптома больные были разделены на 4 группы: 1 группа – пациенты с отсутствием болевого симптома: суммарный показатель болевого симптома по МвцБТ до 20%, уровень SP менее 100 пг/мл; 2 группа – пациенты со слабой болью: суммарный показатель болевого симптома по МвцБТ от 21 до 40%, уровень SP 100 - 500 пг/мл; 3 группа – с умеренной болью: суммарный показатель болевого симптома по МвцБТ от 41 до 80%, уровень SP 500–2000 пг/мл; 4 группа – с выраженной болью: суммарный показатель болевого симптома по МвцБТ более 80%, уровень SP более 2000 пг/мл. Всем больным было выполнено полное клинико-лабораторное обследование, включающее эндоскопию ЛОР органов, рентгеновское исследование, иммунограмму. Уровень IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  цитокинов в сыворотке крови определяли методом ИФА.

**Результаты.** В 1-й группе больных имеется гнойный воспалительный процесс без болевого симптома с тяжелым течением. Показатели иммунитета выявили иммунодефицит по всем направлениям: страдает клеточное звено, гуморальное и фагоцитоз. У этих больных цитокиновый баланс смещен в сторону противовоспалительных цитокинов (IL-10 -  $6,919 \pm 0,571$  пг/мл), концентрации провоспалительных цитокинов резко снижены: IL-1 $\beta$  -  $2,013 \pm 0,525$  пг/мл, IL-6 -  $5,984 \pm 0,917$  пг/мл, IL-8 -  $10,065 \pm 1,438$  пг/мл, INF $\gamma$  -  $4,367 \pm 0,716$  пг/мл), имеется недостаточность продукции IL-1 $\beta$ , IL-8. Низкие концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и INF $\gamma$  не индуцируют синтез вещества P, а высокие концентрации IL-10 - блокируют рецепторы вещества P - болевого симптома нет. Во 2-й группе с гнойным воспалительным процессом и слабым болевым симптомом выявлены повышенные, но не высокие концентрации провоспалительных цитокинов Th-2-пути: IL-1 $\beta$  -  $6,392 \pm 0,810$  пг/мл, IL-6 -  $16,974 \pm 1,254$  пг/мл, IL-8 -  $14,113 \pm 1,513$  пг/мл, которые активизируют иммунный ответ. IL-1 $\beta$ , INF $\gamma$  не имеют высоких концентраций (IL-1 $\beta$  -  $6,392 \pm 0,810$  пг/мл, INF $\gamma$  -  $12,088 \pm 1,015$  пг/мл), и не индуцируют синтез вещества P, болевым симптомом слабый. В 3-й группе больных с гнойным воспалительным процессом и умеренным болевым симптомом цитокиновый баланс смещен в сторону провоспалительных цитокинов, причем концентрации противовоспалительных цитокинов не отличались от контрольной группы (IL-1 $\beta$  -  $34,07 \pm 0,521$  пг/мл и IL-6 -  $42,56 \pm 3,456$  пг/мл). Болевым симптомом соответствует тяжести течения воспалительного процесса. В 4-й группе больных с выраженным болевым симптомом течение гнойного воспалительного процесса отягощено механизмами нейрогенного воспаления. Имеются высокие концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  -  $52,38 \pm 2,311$  пг/мл, IL-6 -  $37,11 \pm 2,015$  пг/мл, IL-8 -  $46,67 \pm 3,006$  пг/мл и TNF $\alpha$  -  $13,12 \pm 1,035$  пг/мл. Концентрация противовоспалительных цитокинов резко снижена IL-4 -  $1,12 \pm 0,114$  пг/мл, IL-10 -  $0,91 \pm 0,028$  пг/мл. Это привело к недостаточности гуморального ответа и пролонгированию болевого симптома.

**Выводы:** 1. Адекватный ответ иммунной системы, когда цитокиновый профиль пациента соответствует тяжести течения воспалительного процесса при риносинусите проявляется умеренным болевым симптомом.

2. Нарушения иммунной реактивности в виде дисрегуляции цитокин-опосредованных механизмов проявляются нетипичным болевым симптомом: его отсутствием или значительной болью, не характерными для риносинусита.

## **ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ БЕТА-ДЕФЕНСИНОВ -1, -2 И КАТЕЛИЦИДИНА LL-37 В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ СРЕДНЕГО УША ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Тырнова Е.В.<sup>1</sup>, Алешина Г.М.<sup>2</sup>, Янов Ю.К.<sup>1</sup>, Кокряков В.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Для слизистых оболочек и кожи, как пограничных органов, ведущим физиологическим барьером первой линии защиты являются покровные эпителии, поскольку именно эпителиальная ткань, в первую очередь, контактирует с агрессивной окружающей средой и первой реа-

гирует на патогенные воздействия многочисленных микроорганизмов. Эпителий слизистых оболочек обладает значительным эффекторным потенциалом в реакциях воспаления и иммунитета, реализуя его в ответ на стимулирующие воздействия экзогенной и эндогенной природы.

**Целью настоящей работы** является оценка экспрессии генов антибиотических пептидов бета-дефенсин-1, -2 человека (hBD-1, -2) и кателицидина LL-37 в поверхностном эпителии слизистой оболочки среднего уха при хронических воспалительных заболеваниях.

**Материалом для исследования** служили образцы слизистой оболочки ЛОР-органов, полученные во время хирургического вмешательства в условиях общей анестезии. Образцы тканей немедленно помещали в стабилизирующий раствор RNAlater. Исследованы образцы слизистой оболочки барабанной и мастоидальной полости при хроническом туботимпанальном среднем отите, центральная перфорация, при тимпаносклерозе, при хроническом гнойном эпипантальном среднем отите и холестеатоме, при отосклерозе, в качестве контроля служили нижние и средние носовые раковины – всего 92 образца.

Молекулярно-генетические методы включали выделение общей РНК из поверхностного эпителия; синтез комплементарной кДНК с использованием обратной транскриптазы M-MLV; амплификацию с использованием флюорофора SYBR Green методом полимеразной цепной реакции с детекцией накопления продуктов реакции в режиме реального времени. Уровень экспрессии мРНК стандартизировали относительно гена бета-актина в качестве внутреннего контроля.

Экспрессия гена hBD-1 установлена во всех исследованных образцах респираторного эпителия, что подтверждает известное представление о конститутивном характере экспрессии пептида. Экспрессия гена hBD-1 повышена, за исключением тимпаносклероза, в эпителии барабанной полости по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни), наиболее высокая при холестеатоме ( $p < 0,01$ ). Экспрессия гена hBD-2 детектирована во всех типах ткани, самая высокая частота детекции в группах среднего отита и холестеатомы (38,46% и 61,54%), тогда как в контрольных группах составила 15,38% и 23,08%. Экспрессия гена hBD-2 повышена при холестеатоме по сравнению с контролем, тимпаносклерозом, отосклерозом ( $p < 0,01$  во всех случаях). Экспрессия гена LL-37 детектирована во всех видах исследованных тканей, в нижних и средних носовых раковинах в 100% случаев, в слизистой оболочке среднего уха в 46,15-71,43% случаев, наиболее часто при холестеатоме, реже всего при отосклерозе. Экспрессия гена LL-37 в эпителии среднего уха снижена по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), наиболее высокая экспрессия гена LL-37 детектирована при отосклерозе.

Усиленная экспрессия гена hBD-1 в эпителии барабанной полости может быть обусловлена индукцией инфекционными факторами хронического среднего отита или повышенной потребностью обеспечения (сохранения) стерильности этой анатомо-функциональной области. Экспрессия гена hBD-2 непосредственно в областях нарушенной клеточной регуляции может обострять прогрессирование болезни и способствовать поддержанию хронического воспаления. Детекция мРНК LL-37 в слизистой оболочке стерильной в норме барабанной полости указывает на наличие микробной инвазии или присутствие в этом биотопе патоген-ассоциированных молекулярных паттернов.