

МОРФОЛОГИЯ НОСОВЫХ ПОЛИПОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗМЕНЕННОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ

Сухачев П.А.¹, Сергеев О.С.¹, Прохоренко И.О.², Панина М.И.²

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; ²Медицинский университет РЕАВИЗ, Самара, Россия, e-mail:

MORPHOLOGY OF NASAL POLYPS IN PATIENTS WITH ALTERED IMMUNOLOGICAL REACTIVITY

Sukhachev PA¹, Sergeev OS¹, Prokhorenko IO², Panina MI¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia; ²Medical University REAVIZ, Samara, Russia, e-mail:

Для цитирования:

Сухачев П.А., Сергеев О.С., Прохоренко И.О., Панина М.И. Морфология носовых полипов у пациентов с измененной иммунологической реактивностью // Морфологические ведомости. – 2017. – Том 25. – № 4. – С. 22-26. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).04.22-26](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).04.22-26)

For the citation:

Sukhachev PA, Sergeev OS, Prokhorenko IO, Panina MI. Morphology of nasal polyps in patients with altered immunological reactivity. *Morphologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter*. 2017 Dec 30;25(4):22-26. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).04.22-26](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).04.22-26)

Резюме: В статье представлены морфофункциональные характеристики слизистой оболочки носа 88 пациентов с полипозным риносинуситом. Полипозная ткань имеет типичный вид: многорядный реснитчатый эпителий с большим числом бокаловидных клеток, у полипов прослеживаются разные стадии их «зрелости», начиная с эдематозного и заканчивая периваскулярными и диффузными воспалительными клеточными инфильтратами, в которых выявлены эозинофилы, лимфоциты и лаброциты. Их присутствие может свидетельствовать об аллергической природе риносинусита, который, как и любой патологический процесс, сопровождается стрессовой реакцией. Стресс первоначально активирует, затем тормозит иммунный ответ путем изменения секреции иммунными клетками про- и противовоспалительных цитокинов. Для заключительной стадии созревания полипа характерны фиброзные уплотнения его стромы с явлениями цирроза.

Ключевые слова: риносинусит, полипы носа, морфология, иммунология

Summary: Morphological-functional characteristics of nasal polyps were studied in 88 patients with rhinosinusitis polyps. The tissue of a polyp had typical picture, multi-rows ciliated epithelium with a large number of goblet cells. Different stages of polyp maturation were observed: from edematous to perivascular and diffuse cellular infiltrates consisting of eosinophils, lymphocytes and mast cells. Their presence proves allergic nature of rhinosinusitis, which as any pathology process by stress is accompanied. At the early stage, chronic stress downregulate pro-inflammatory cytokines, while upregulating the anti-inflammatory cytokines. All the steps induced continued increased pro-inflammatory cytokines and finally inflammation, which induce various diseases. The final stage of polyp maturation was characterized by fibrous induration of its stroma with cirrhosis signs.

Key words: rhinosinusitis, nasal polyps, morphology, immunology

Введение. Под полипозным риносинуситом (далее – ПРС) понимают хроническое рецидивирующее заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, в основе которого лежит воспалительный процесс, характеризующийся эозинофильно-нейтрофильным экссудатом с последующей пролиферацией в виде полипов [1, 2, 3, 4]. По самым скромным подсчетам, ежегодно в России синуситом страдают до 10 млн. людей, и каждый взрослый человек переносит 2-3 эпизода этого заболевания, что свидетельствует о распространенности ПРС среди населения страны, которая за последнее десятилетие выросла с 2 до 4%. Среди лиц, постоянно находящихся под наблюдением поликлинического оториноларинголога, 5% – это люди с ПРС, и 4% дополнительно лечатся у аллерголога. В целом, обращаемость пациентов к ЛОР-специалисту достигает 49 на 100000 населения, средний возраст для дебюта ПРС которых близок к 42 годам. Мужчины болеют ПРС в 2 чаще женщин [3, 5]. Отсюда становится ясной актуальность проблемы данной патологии, тем более, что исследование иммунопатогенеза ПРС до сих пор остается предметом дискуссий. Изучение риносинуситов осложняется понимаемой многими исследователями патогенетической связью ПРС с такими специфическими страданиями, как бронхиальная астма, муковисцидоз, другими аллергиями, в том числе, с частыми рецидивами самого ПРС, в связи с чем данное заболевание считается мультифакторным [6, 7, 8].

Цель – исследование морфологических особенностей полипов носа у лиц, страдающих полипозным риносинуситом, и сопутствующих им иммунологических параметров крови.

Материалы и методы исследования. Возраст находившихся на лечении 54 мужчин и 34 женщины колебался в пределах 17-75 лет. Постановка диагноза основывалась на рекомендациях Международного Консенсуса по лечению ринита, анамнезу заболевания, риноскопической и эндоскопической картине слизистой носа, а также по иммунологическим тестам определения иммуноглобулинов крови [2, 4, 9]. В целях дифференцированного подхода при описании морфологической картины ПРС и риносинусита состояние региональной перфузии как интегрального показателя активности и фазы локального воспаления изначально изучалось не инвазивным методом морфометрии [10, 11]. Материалом для морфологического исследования служили фрагменты слизистой оболочки нижних носовых раковин, изъятые в ходе эндоскопических полипотомий носа пациентов с ПРС и аллергическим риносинуситом. Гистологические препараты пациентов с риносинуситом были разделены на 3 группы, которые соответствовали клинически выделенным стадиям аллергического риносинусита: вазодилатации, хроническому отеку и гиперплазии. Морфологический анализ биоптатов пациентов, страдающих хроническим риносинуситом, проводился в связи с тем, что полипоз в разных источниках описывается как самостоятельное заболевание, как стадия развития риносинусита, и как его осложнение при неблагоприятных анатомических вариациях. Например, полипоз носа трактуется как вариант течения риносинусита и его исхода [7]. В качестве контроля использовались аналогичные фрагменты слизистой, полученные от клинически здоровых лиц. Из материала биопсий готовились срезы толщиной 7-9 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, пикрофуксином, по Ван-Гизон, а также фуксином, по Харту, с подкрашиванием пикрофуксином, по Ван-Гизон. Подготовленные для

микроскопии препараты подверглись морфометрическому анализу с помощью компьютерной системы детализации изображений. Телеморфометрическая установка включала цифровую видеокамеру, совместимые с ней световой микроскоп и персональный компьютер с установленной на его жесткий диск программой «Видео Тест-Морфо».

Иммунологический статус пациентов оценивался по уровню иммуноглобулинов (Ig) A-, M-, G- и E-классов в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии и по содержанию CD3+, CD4+, CD8+, CD72+-субпопуляций лимфоцитов методом иммунофенотипирования с использованием моноклональных антител с последующим расчетом иммуномодулирующего индекса (CD4+/CD8+). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0. Достоверность полученных результатов оценивалась по критерию Стьюдента, пороговым значением считалось $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования и обсуждение. При патоморфологическом исследовании отобранных в ходе операции образцов было установлено следующее. Ткань полипа имела типичный вид соединительнотканного образования, покрытого реснитчатым эпителием, представленным большим количеством бокаловидных клеток в состоянии гиперплазии и единичными слизистыми железами. Строму ограничивал многорядный реснитчатый эпителий с выраженным отеком и характерными отечными пузырями. Здесь же выявлялись клетки мерцательного эпителия, находящиеся в различной степени дегенерации. Обращала на себя внимание неравномерность покровного эпителия в виде участков оголенной базальной мембраны, чередующихся с атрофическими зонами. Повсюду господствовали признаки воспаления, сопровождаемые гиперемией, отеком и экссудацией.

На каждом из препаратов у отдельных полипов прослеживается разная степень их зрелости, начиная с эдематозного и заканчиваясь периваскулярными, а впоследствии и диффузными воспалительными клеточными инфильтратами. В составе экссудата субэпителиального пространств фигурируют преимущественно эозинофилы, лимфоциты, либо лимфоцитоподобные клетки, а также лаброциты с характерными для этих клеток цитоплазматическими гранулами. Такие клеточные инфильтраты свидетельствует, скорее, об аллергической природе воспаления. На последней стадии созревания полипа формируются фиброзные уплотнения его стромы с эпизодически встречающимися явлениями цирроза.

Таблица 1
Показатели клеточного и гуморального иммунитета
у пациентов с полипозным риносинуситом

Показатели	Нормальные значения	Значения у пациентов с полипозом
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6-9	$5,2 \pm 0,37$
CD72-лимфоциты, %	6-20	$13,25 \pm 1,67$
CD3-лимфоциты, %	69-85	$74,31 \pm 0,52$
CD4-лимфоциты, %	23-47	$41,41 \pm 0,62$
CD8-лимфоциты, %	16-32	$23,43 \pm 0,41$
Иммуноглобулин G, г/л	8,0-14,3	$14,51 \pm 1,72$
Иммуноглобулин A, г/л	1,0-2,60	$2,33 \pm 0,13$
Иммуноглобулин M, г/л	0,95-2,25	$1,25 \pm 0,47$
Иммуноглобулин E, МЕд/мл	100-200	$340,82 \pm 30,45$
Индекс CD4/CD8	0,95-2,25	$1,96 \pm 0,05$
Фагоцитарный показатель, %	60-80	$43,1 \pm 1,9$

Элементы разрастающейся фиброзной ткани, содержащей эластические и коллагеновые волокна, деформируют рядом локализованные мелкие артериолы и венулы, приводя к расстройству периферической гемодинамики, в определенной мере напоминающей картину сосудистых трансформаций микроциркуляторного русла слизистой оболочки носа у пациентов с аллергическим риносинуситом [12, 10, 11].

Иммунологический статус лиц, находившихся под нашим наблюдением, представлен в таблице 1. Из ее материалов следует, что, кроме фагоцитарного показателя и титра иммуноглобулина E-класса, который в 2,5 раза превышал значения контроля, остальные параметры иммунной системы пациентов с ПРС не выходили за пределы референтных значений.

Современные исследования иммунопатогенеза ПРС фокусируются на изучении отдельных патогенов

(антигенов/флогенов), молекул или клеток, которые запускают воспалительный процесс. В ответ на действие таких повреждающих факторов в организме развивается комплекс местных и системных защитных реакций. К первым относится воспалительная реакция поврежденной ткани, а также локальный иммунный ответ на внедрение флогенных агентов/антигенов, ко вторым – стрессорная реакция нейроиммунноэндокринной системы [1, 13].

Обязательными компонентами воспаления выступают реагирующие на альтерацию микрососуды, стромальные клетки поврежденного органа, мигрирующие в сформировавшийся флогенный очаг лейкоциты, а также компоненты системы комплемента, гемостаза и многие другие плазменные белки. Вовлечение в воспалительный процесс факторов иммунного ответа – цитокинов, антител и Т-клеток характерно при альтерации биологическим материалом, несущим на себе признаки генетически чужеродной информации [13].

Основу воспаления составляет сосудисто-мезенхимальная реакция, характеризующаяся множественностью и разнообразием участвующих элементов, включая клетки мезенхимального происхождения (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, лаброциты, тромбоциты, эозинофилы, нейтрофилы, моноциты/макрофаги, лимфоциты, фибробласты). Все перечисленные клетки, равно как и клетки-аборигены, являются источниками многочисленных медиаторов воспаления и аллергии, действующих локально (эйкозаноиды, цитокины, биогенные амин, интерлейкины и другие), либо оказавшись в эпицентре патологического процесса благодаря сохраняющейся циркуляции (комplement, компоненты гемокоагуляции, калликреин-кининовая система и другие).

Включение в процесс воспаления многих типов клеток, субклеточных элементов и органных систем предопределяет развитие сложных механизмов регуляции воспалительной и иммунной реактивности на местном уровне и на организменном уровне. Центральное место среди них занимает цитокиновая сеть. Таким образом, воспаление нельзя рассматривать в отрыве от иммунных процессов, так как это не что иное, как основной способ реализации иммунных механизмов в организме в критической (аварийной) ситуации.

Важнейшую роль в стрессовой мобилизации играют структуры нейро-иммуно-эндокринной системы. В ее состав включают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатическую нервную субсистемы, тимико-лимфатический аппарат, костный мозг, кровь и кровообращение [14, 15, 16]. Формирующиеся в организме компенсаторно-адаптивные реакции на действие стрессора (воспалительного процесса) направлены на предупреждение развития и ограничения патологических изменений и нарушений гомеостаза [14]. Активируясь на ранних стадиях стресса, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатическая нервная системы, составляющие основу стресс-реагирующей системы, секретируют главные гормоны стресса – адреналин, норадреналин, адренкортикотропный гормон и глюкокортикоиды, у человека – кортизол [15, 16]. Так, катехоламины стимулируют выработку цитокинов иммуносупрессорного действия – интерлейкина (далее – ИЛ)-10 и трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β). ИЛ-10 играет важную роль в негативной регуляции биосинтеза глюкокортикоидов, которые также обладают иммуносупрессивным эффектом. Эти гормоны подавляют продукцию лимфоцитами и макрофагами таких цитокинов как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-23, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и γ -интерферон (ИФН- γ). Они же индуцируют выделение Th2 клетками иммунной системы противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТФР- β .

Глюкокортикоиды также способны оказывать влияние на процессы дифференцировки Т-хелперных клеток, направляя развитие иммунного ответа преимущественно по Th2 типу. Данному эффекту противодействуют производные мужского полового гормона дегидроэпиандростерона, активирующие иммунный ответ Th1-типа. Этот гормон секретируется в основном надпочечниками и обладает способностью регулировать синтез ИЛ-2, ИЛ- β 1, ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α . Поэтому соотношение концентраций кортизола и дегидроэпиандростерона в лимфоидной ткани может служить фактором, определяющим ведущий тип иммунного ответа на фоне развития стресса [9, 17].

На ранней стадии стресса тормозится продукция провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ) и усиливается синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТФР- β). В результате воспроизводство цитокинов Т-хелперами первого порядка (Th1) угнетается, а их супрессия облегчает выход иммунорегуляторов Th2, которые активируют гуморальный иммунитет, обеспечивая защиту периферических тканей от инфекционных, опухолевых антигенов и аутоантигенов [18, 19]. В данном контексте уместно обратить внимание на давно установленный оториноларингологами факт – хронический риносинусит подразделяется на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия полипов в среднем носовом ходе [3, 20]. Для патогенетических механизмов этих подгрупп характерны: Th1-тип иммунного реагирования при хроническом риносинусите без полипов и Th2-тип при полипозном процессе [3, 13, 20].

В определенный момент хронического стресса развивается состояние толерантности систем катехоламинов и глюкокортикоидов, эффекты которых ведут к ослаблению влияний на дальнейший ход воспалительной реакции вследствие изменения содержания в иммунных клетках ядерного белка «карра-В» (NF-kB) – ключевого провоспалительного фактора. NF-kB стимулирует через соответствующие гены экспрессию провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , хемокины и другие молекулярные субстанции – участники воспалительного ответа. Ограниченная продукция NF-kB на этой стадии снижает провоспалительную активность иммунокомпетентной системы [21, 22].

В естественных физиологических условиях ядерный цитоплазматический белок эффекторных иммунных клеток Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов пребывает в не активной форме, находясь в связанном состоянии с белковым ингибитором. Активаторами NF-kB являются ИЛ-1, ФНО- α , ИФН- γ , бактериальный липополисахарид, которые выключают эту тормозную связь. В свою очередь, будучи активированным, NF-kB стимулирует через соответствующие гены экспрессию выше перечисленных провоспалительных цитокинов других биологически активных веществ – медиаторов воспаления.

Указанные события, связанные с нарастанием уровня провоспалительных цитокинов на фоне иммуносупрессии, могут развиваться в направлении формирования воспалительного процесса в любой ткани, в том числе полипозной в слизистой оболочке носа, стимулируя высвобождение клетками-участниками воспалительного процесса факторов роста. Таким образом, наиболее реальным результатом хронического стресса является активация провоспалительных цитокинов и медиаторов, на определенном уровне которых запускается либо усиливается воспалительный процесс, приводящий к конкретной соматической патологии [23, 24, 25].

Роль IgE-зависимой аллергической реакции в патогенезе ПРС достоверно не доказана, несмотря на то, что этой теме посвящено значительное количество работ. Достоверное повышение IgE-класса может свидетельствовать в пользу участия атопической аллергии в формировании хронического эозинофильного воспаления слизистой оболочки носа, что согласуется с данными ранних и последних исследований [1, 3, 7, 8, 12]. В качестве аллергенов могут выступать антигены облигатных бактерий, биопленок либо грибов [7, 26]. К тому же, к настоящему времени эозинофильное воспаление слизистой носа ассоциируется с Th2-иммунным ответом. Исходя из этого, развитие ПРС можно связать с высвобождением Th2-цитокинов [20]. На такую вероятность развития событий обращали внимание некоторые авторы, указывая, что уровни таких цитокинов как ИЛ-5, эозинофильный катионный протеин и IgE увеличиваются до 80% в сравнении с хроническим риносинуситом без носовых полипов и носовыми полипами у больных с муковисцидозом [27]. Тем не менее, некоторыми исследованиями показано, что ПРС является смешанным Th1/Th2-воспалением с инфильтрацией рядом воспалительных клеток, таких как CD8+, Th1-лимфоциты, плазматические клетки, лаброциты и макрофаги.

Как отмечалось, обязательным последствием хронического воспаления является фиброплазия – разрастание соединительной ткани, содержащей эластические и коллагеновые волокна, которое обусловлено действием

многочисленных факторов роста. Главным их источником, как и других регуляторов пролиферации, выступают местные макрофаги. Среди системных регуляторов пролиферации известное значение имеют глюкокортикоидные гормоны, выброс которых во время ПРС как одного из главных стрессоров вполне возможен. Многие эффекты макрофагов на процессы пролиферации увязаны с лимфокин-продуцирующей активностью Т-лимфоцитов [13]. Ряд публикаций других авторов в целом свидетельствуют об высокой актуальности и необходимости разработки проблем морфологической диагностики заболеваний верхних дыхательных путей, связанных с возможным воздействием аллергенов, как пускового механизма хронического продуктивного воспаления [28-32].

Заключение. Морфологически для назального полипоза характерно последовательное развитие в слизистой оболочке носа хронического эозинофильно-нейтрофильного воспаления, в основе которого лежат деформации структуры полости носа. Формирование полипа проходит в несколько этапов, представленных эдематозом, периваскулярным и диффузным воспалительным клеточными инфильтратом. В его составе присутствуют эозинофилы, лимфоциты и лаброциты, которые могли бы свидетельствовать в пользу аллергической природы воспаления. Последнее, как и любой патологический процесс, сопровождается стрессовой реакцией. Стресс первоначально активизирует, затем тормозит иммунный ответ путем изменения секреции иммунными клетками про- и противовоспалительных цитокинов. В качестве источника антигенов, сенсибилизирующих организм, может выступать микробно-грибковая колонизация слизистой, медиаторы воспаления, включая цитокины. Для заключительной стадии созревания полипа характерны фиброзные уплотнения его стромы с явлениями цирроза.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Безшапочный С.Б., Гасюк Ю.А., Балинский В.А. Морфогенез стромы назальных полипов// Вестник оториноларингологии.– 2014.– № 3.– С.9-11.
2. Клинические рекомендации Национального согласительного комитета «Полипозный риносинусит».– М., 2010.
3. Козлов В.С., Савлевиц Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению// Вестник оториноларингологии.– 2014.– № 3.– С. 95-99.
4. Коренченко С.В., Сухачев Е.А. Изложение Европейской позиции по риносинуситу и полипам носа.– Самара, 2009.– 207с.
5. Семкина О.В. Участие эозинофильного воспаления в формировании полипозного синусита// Российская оториноларингология.– 2014.– № 1.- С. 198-201.
6. Хейль В., Коберштейн Р., Цавта Б. Референтные пределы у взрослых и детей. Преаналитические предосторожности/ Пер. с англ. В.В. Меньшикова.- М.: Издательство «Лабпресс», 2001.- 176с.
7. Ahmadiashar A., Farjd H.R., Moezzi F., Mousavinasab N. Nasal polyposis in patients with asthma and allergic rhinitis// J Laryngol Otol.- 2012.- Vol. 126 (8).- P. 780-783. doi:10.1017/S0022215112000771.
8. Bachert C., Zhang N, Holtappels G. et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma// J Allergy Clin Immunol.- 2010.- Vol. 126 (5).- P. 962-968. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.007.
9. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012// Rhinol Suppl.- 2012.- Vol. 50 (23).- 1-298 p. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3925.
10. Сухачев П.А., Сухачев Е.А., Прохоренко И.О. Исследование иммунологических и морфологических сдвигов в организме и сосудистой системе слизистой оболочки носа у пациентов с острым аллергическим риносинуситом// Вестник медицинского института «РЕАВИЗ».- 2016.- № 4 (24).- С. 58-66.
11. Федорина Т.А., Сухачев П.А., Сергеев О.С. Морфофункциональные изменения в сосудистой системе носовых раковин при аллергическом риносинусите/ В кн.: XX Всероссийский конгресс «Экология и здоровье человека».- Самара, 2015.- С. 222-230.
12. Коленчукова О.А., Смирнова С.В., Лаптева А.М. Особенности иммунологических и метаболических показателей при полипозном риносинусите// Вестник оториноларингологии.- 2015.- № 6.- С. 22-27.
13. Молекулярные механизмы воспаления: Учебное пособие/ Под ред. акад. РАН и РАМН В.А. Черешнева.- Екатеринбург: Уро РАН.- 2010.- 263с.
14. Rabasa C., Gagliano H., Pastor-Ciurana J. et al. Adaptation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis to daily repeated stress does not follow the rules of habituation: a new perspective// Neurosci Biobehav Rev.- 2015.- Vol. 56.- P. 35-49.
15. Childs Y.R., Flynn Sh. L., Remaley A.T. et al. Documenting stress in caregivers of transplantation patients: initial evidence of HPA dysregulation// Stress.- 2016.- Vol. 7.- P. 11.
16. Pavlov V.A., Tracey K.J. Neural circuitry and immunity// Immunol Res.- 2015.- Vol. 63 (1-3).- P. 38-57.
17. Welsby I., Goriely S. Regulation of interleukin-23 expression in health and disease// Adv Exp Med Biol.- 2016.- Vol. 941.- P. 167-189.
18. Strahler J., Rohleder N., Wolf J.M. Acute psychosocial stress induces differential short-term changes in catecholamine sensitivity of stimulated inflammatory cytokine production// Brain Behav Immun.- 2015.- Vol. 29 – P. 139-148.
19. Tian R., Hou G., Li D., Yuan Ti-F. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health// Sci World J.- 2014.- P.9.
20. Вохидов У.Н. Показатели цитокинов IL-2, IL-4, IL-8 в сыворотке крови при различных формах хронических полипозных риносинуситов// Российская ринология.- 2014.- № 1.- С. 30-33.

21. Osler M., Bendix L., Rod N.H. Norepinephrine controls effector T cell differentiation through β 2-adrenergic receptor-mediated inhibition of NF- κ B and AP-1 in dendritic cells// *Brain Behav Immun.*- 2016.- Vol. 29.- P. 5.
22. Takenaka M.C., Araujo L.P., Maricato J.T. et al. Norepinephrine controls effector T cell differentiation through β 2-adrenergic receptor-mediated inhibition of NF κ B and AP-1 in dendritic cells// *J Immunol.*- 2016.- Vol. 196 (2).- P. 637-644.
23. Carson W.F., Kunkel S.L. Regulation of cellular immune responses in sepsis by histone modifications// *Adv Prot Struct Biol.*- 2017.- Vol. 106.- P. 191-224.
24. Stolk R.F., van der Poll T., Angus D.C. et al. Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis// *Am J Respir Crit Care Med.*- 2016.- Vol. 194 (5).- P. 550-558.
25. Tanaka T., Narazaki M., Masuda K., Kishimoto T. Regulation of IL-6 in immunity and diseases// *Adv Exp Med Biol.*- 2016.- Vol. 941.- P. 79-88.
26. Винникова Н.В. Особенности микрофлоры полости носа больных полипозным риносинуситом// *Российская ринология.*- 2015.- № 1.- С. 11-13.
27. Van Zele T. et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators// *Allergy.*- 2006.- № 61.- P. 1280-1289.
28. Бархина Т.Г., Михалева Л.М., Голованова В.Е., Черников В.П. Субмикроскопические изменения клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме// *Морфологические ведомости.*- 2014.- № 2.- С. 6-12.
29. Бархина Т.Г., Утешева В.А., Гуцин М.Ю., Юдина Е.Б., Хайруллин Р.М. Эозинофилиты: морфологические аспекты диагностики (обзор)// *Морфологические ведомости.*- 2015.- № 2.- С. 7-14.
30. Бархина Т.Г., Михалева Л.М., Голованова В.Е., Гуцин М.Ю., Черников В.П. Ультраструктурные изменения клеток слизистой оболочки желудка при бронхиальной астме// *Морфологические ведомости.*- 2015.- № 1.- С. 11-17.
31. Бархина Т.Г., Гуцин М.Ю., Гусниев С.А., Польшнер С.А., Хайруллин Р.М. Роль макро- и микроэлементов в этиологии и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей (обзорная статья)// *Морфологические ведомости.*- 2016.- Т. 24.- № 3.- С. 99-106.
32. Бархина Т.Г., Гусниев С.А., Гуцин М.Ю., Утешева В.А., Черников В.П. Клинико-морфологическая характеристика различных форм ринитов// *Морфологические ведомости.*- 2017.- Т. 25.- № 2.- С. 14-20.

Авторская справка

Сухачев Павел Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологии: патологическая анатомия, патологическая физиология, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; e-mail: patan12@rambler.ru

Сергеев Олег Степанович, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и клинической патологии: патологическая анатомия, патологическая физиология, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; e-mail: sergeev41@mail.ru

Прохоренко Инга Олеговна, доктор медицинских наук, Медицинский университет РЕАВИЗ, Самара, Россия; e-mail: ingaproch@mail.ru

Панина Марина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической патологии, патологическая анатомия, патологическая физиология, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; e-mail: patan12@rambler.ru