

Современные методы оценки морфофункционального состояния

РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

А.В. ГУРОВ^{1,2}, Л.М. МИХАЛЕВА³, М.В. ГОРДИЕНКО¹, А.Г. ЕРМОЛАЕВ¹, З.В. МУРЗАХАНОВА¹, Д.Л. МУРАТОВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы: 117152, Россия, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»: 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, клинических исследований и научного прогнозирования государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: + 7(916) 138-11-98; e-mail: alex9999@inbox.ru

Михалева Людмила Михайловна – д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», зав. патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

города Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(903) 621-44-57, e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Гордиенко Мария Владимировна – аспирант кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(925) 059-32-52; e-mail: mashunia_07@bk.ru

Ермолаев Александр Геннадьевич – аспирант кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7(903) 761-62-98;

e-mail: ermolaev2009@yandex.ru

Мурзаханова Зульфия Ваизовна – аспирант кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 534-76-73; e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

Муратов Дмитрий Леонидович – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (910) 467-06-07; e-mail: alex9999@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены сведения о преимуществах и возможностях современных методов патоморфологических исследований, применяемых в оториноларингологии, не только позволяющих дифференцировать различные формы патологических процессов, но и дающих представление об изменении их физиологических функций, а также возможность проследить за этапностью процессов регенерации. Особое внимание в статье уделено возможностям иммуногистохимического метода исследования.

Ключевые слова: иммуногистохимическое исследование в оториноларингологии, регенерация барабанной перепонки, хронизация воспаления в среднем ухе, хроническое воспаление небных миндалин

Для цитирования: Гуров А.В., Михалева Л.М., Гордиенко М.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Муратов Д.Л. Современные методы оценки морфофункционального состояния различных органов и тканей в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2019; 8: 43-47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-43-47>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern methods of assessment of morphofunctional state

OF VARIOUS ORGANS AND TISSUES IN OTOLARYNGOLOGY

Aleksander V. GUROV^{1,2}, Lyudmila M. MIKHALEVA³, Maria V. GORDIENKO¹, Alexander G. ERMOLAEV¹, Zulfiya V. MURZAKHANOVA¹, Dmitry L. MURATOV¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

² State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhnevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute» of the Moscow Healthcare Department: 117152, Russia, Moscow, Zagorodnoe Shosse, 18a, Bldg. 2

³ Federal State Budgetary Institution Research Institute of Human Morphology: 117418, Russia, Moscow, Tsyurupy, 3

Author credentials:

Gurov Aleksander Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Senior Researcher, Department of Epidemiology, Clinical Research and Scientific Forecasting, State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhnevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute» of Moscow Healthcare Department; Tel.: + 7(916) 138-11-98; e-mail: alex9999@inbox.ru

Mikhaleva Lyudmila Mikhaylovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute of Human Morphology», Head of the Pathoanatomical Department, State Budgetary Institution of Healthcare of the city

of Moscow «City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow Health Department»; Tel.: +7(903) 621-44-57, e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Gordienko Maria Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), a postgraduate student of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(925) 059-32-52; e-mail: mashunia_07@bk.ru

Ermolaev Alexander Gennadievich – Dr. of Sci. (Med.), a postgraduate student of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health

of the Russian Federation; Tel.: +7(903) 761-62-98; e-mail: ermolaev2009@yandex.ru

Murzakhanova Zulfiya Vaizovna – a postgraduate student of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (903) 534-76-73; e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

Muratov Dmitry Leonidovich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (910) 467-06-07; e-mail: alex9999@inbox.ru

ABSTRACT

The article presents information about the advantages and possibilities of modern methods of pathomorphological assessment used in otorhinolaryngology that not only allow to differentiate various forms of pathological processes, but also provide insight into the change in their physiological functions, as well as the opportunity to follow the stages of regeneration processes. Special attention is paid to the possibilities of the immunohistochemical method of assessment.

Keywords: immunohistochemical assay in otolaryngology, tympanic membrane regeneration, chronic inflammation in the middle ear, chronic inflammation of palatal tonsils

For citing: Gurov A.V., Mikhaleva L.M., Gordienko M.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Muratov D.L. Modern methods of assessment of morphofunctional state of various organs and tissues in otolaryngology. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 43-47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-43-47>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Несмотря на наметившуюся тенденцию существенного прогресса развития медицины в последние десятилетия, а также разработку, внедрение и развитие новых медицинских технологий, позволяющих наиболее точно, быстро и эффективно диагностировать наличие патологического процесса в органах и тканях, воспалительные заболевания ЛОР-органов до сих пор остаются значимой проблемой здравоохранения практически всех стран мира [1, 2].

При этом достаточно высокий процент от общей патологии ЛОР-органов занимают острые воспалительные заболевания, часто приводящие не только к временной потере трудоспособности пациента, но и к хронизации воспалительного процесса, развитию стойких необратимых морфофункциональных изменений в структуре слизистой оболочки пораженного органа, не поддающиеся консервативному лечению. Развитие хронического течения изначально острого воспаления в большинстве случа-

ев является результатом неадекватного, несвоевременного начатого или незавершенного лечения острого процесса в его начальных фазах [3]. Помимо этого, во многом, если не в основном, хронизация воспалительных изменений обусловлена нарушением принципов неотложности и достаточности лечения острого воспаления. Также еще одним широко распространенным фактором, усугубляющим хронизацию острого воспаления ЛОР-органов, является преждевременное прекращение или уменьшение лечебного воздействия до наступления выздоровления (или окончания показанного курса лечения) [3, 4].

Стоит отметить, что вопросы диагностики, восстановления утраченных либо поврежденных тканей и органов в оториноларингологии относятся к важнейшим, не утратившим своей актуальности. Разработано большое количество различных методов и способов консервативного и хирургического лечения ЛОР-заболеваний. Однако остаются дискуссионными и недостаточно изученными опре-

деленные моменты дифференцировки клеточных структур, пролиферации в ходе воспалительных процессов, активности репаративных процессов, протекающих в различные сроки болезни и ремиссии, а также вопросы дифференциального диагноза между истинно воспалительными изменениями и другими формами патологических процессов [5–8].

Данные факты указывают на то, что проблема объективизации структурных изменений, а параллельно с этим и физиологических изменений тканей, возникающих в условиях как острого, так и хронического воспалительного процесса, остается нерешенной, а существующие методики, способы диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся различными патоморфологическими изменениями в оториноларингологии, не всегда эффективны, что может способствовать росту числа осложнений, а также онкологических заболеваний и снижению качества жизни больных [9–11]. Все это диктует необходимость более детального изучения специфики изменений citoархитектоники тканей, изменения присущих им физиологических функций в условиях повреждения и развития воспалительной реакции, а также процессов апоптоза и регенерации.

Одним из самых современных и передовых методов исследования и диагностики как ЛОР-патологии, так и других заболеваний в смежных медицинских специальностях в настоящее время является иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование – особый вид исследования ткани организма человека, который предполагает использование специальных реактивов, которые представляют собой структуру антител, способных связываться в тканях организма человека с определенными патологически измененными участками (представляющими собой структуру антигена), тем самым позволяя судить, присутствует ли в ткани тот или иной вид патологического процесса или нет. Таким образом, врач-морфолог на молекулярном уровне может оценивать и анализировать присланный на исследование кусочек ткани организма человека и изучать его функциональную активность. С помощью данного метода можно оценить как клеточный состав воспалительного инфильтрата, так и состояние местной иммунной защиты слизистой оболочки.

Особое значение для изучения характера повреждения тканей в динамике имеет искусственное моделирование повреждения, в том числе и воспалительного характера, на лабораторных животных в условиях эксперимента, что позволяет отслеживать этапность процессов регенерации. Во всем мире в лабораторной практике в качестве модели для эксперимента чаще используют крыс и кроликов. Такой выбор неслучаен, поскольку данные лабораторные животные имеют сходное анатомо-гистологическое строение соединительнотканых образований различных органов и систем.

Барабанная перепонка данных животных также имеет сходное строение с барабанной перепонкой человека, при этом они имеют широкий наружный слуховой проход, что обуславливает доступность визуализации барабанной перепонки при отоскопическом исследовании.

Указанные животные являются выгодными объектами для изучения также и с точки зрения экономических затрат.

Барабанная перепонка крысы и кролика, так же как человека, состоит из двух частей: натянутой и ненатянутой, имеет те же слои: 1) эпидермальный слой ороговевающего плоского эпителия, 2) слой соединительной ткани, 3) слой эпителиальных клеток слизистой оболочки, представленный эпидермисом. Эпидермальный слой состоит из 3–5 клеточных слоев. Слой соединительной ткани содержит волокна, расположенные радиально ближе кнаружи, циркулярно ближе к внутреннему слою. Между этими слоями находятся тонкие косые волокна. Волокна соединительной ткани имеют сходство с коллагеновыми и эластиновыми волокнами. В ненатянутой части барабанной перепонки эластиновые волокна преобладают над коллагеновыми. В соединительной ткани барабанной перепонки располагается сеть сосудов микроциркуляторного русла. Внутренний слизистый слой барабанной перепонки непрерывно переходит в слизистую оболочку среднего уха, он состоит из реснитчатых столбчатых эпителиальных клеток. Ближе к периферии слизистый слой барабанной перепонки представлен многоядным мерцательным эпителием, а в центре барабанной перепонки – однослойный плоский или кубический эпителий. Знания строения клеточного состава барабанной перепонки необходимы для оценки динамики и особенностей регенерации барабанной перепонки [12].

Всем известны стадии заживления раневого повреждения: воспалительная реакция в ответ на альтерацию, пролиферация, реорганизация рубца. Ряд авторов сравнивают регенерацию барабанной перепонки с регенерацией кожи [13]. Еще в 1995 г. Broekaert D. описал ряд особенностей, характерных для регенерации барабанной перепонки: базальный слой эпидермальных клеток обладает способностью к синтезу ДНК и митозу, первой стадией заживления ран является воспаление, которое микроскопически выглядит как сквамозный гиперпластический эпителий на границе с перфорацией, с обильным образованием кератина [14]. A Boedts D. в 1995 г. в своих исследованиях указал на то, что при острой травме барабанной перепонки в толще эпителия по краю перфорации накапливается экссудат, состоящий из интерстициальной жидкости, крови и лимфы, из которого впоследствии образуется уплотненный слой, обеспечивающий благоприятную среду для заживления раны. При этом на расстоянии около 2 мм от края перфорации барабанной перепонки он наблюдал эпителиальные клетки, которые находились в состоянии митоза, в наибольшем количестве в области прикрепления рукоятки молоточка к барабанной перепонке [15]. Вторая стадия заживления ран – пролиферативная, которая характеризуется пролиферацией и миграцией плоского эпителия, фибробластов, клеток кубического эпителия. Maria S. в 2010 г. в своей работе описала микроскопические особенности регенерации тканей барабанной перепонки после травматической перфорации в различных участках барабанной перепонки в эксперименте на крысах: область прикрепления рукоятки молоточка к барабанной перепонке

автор указал как центр роста кератиноцитов, поскольку именно в этой области была отмечена наибольшая митотическая активность эпителиальных клеток, фибробластов, быстрый рост эпителиальных клеток, кровеносных сосудов по сравнению с отдаленными от области прикрепления рукоятки молоточка частями барабанной перепонки. Некоторые авторы считают, что к центру пролиферации также можно отнести кольцевидную связку барабанной перепонки, однако частичное иссечение рукоятки молоточка приводит к незаживающей перфорации барабанной перепонки, этот факт указывает на то, что именно рукоятка молоточка является центром пролиферационной активности. Это наблюдение показывает, что вмешательства, подразумевающие улучшение регенерации перфорации барабанной перепонки, должны быть сконцентрированы на области прикрепления рукоятки молоточка, а не на месте перфорации перепонки [16].

Для оценки пролиферативной способности тканей барабанной перепонки в условиях острого среднего отита Шевлюк Н.Н. и соавт. применили в своей работе гистохимическое исследование с периодатом калия и реактивом Шиффа по Мак Манусу с контролем амилазы. Результат анализа морфофункциональной характеристики тканей барабанной перепонки на этапах воспаления демонстрировал наличие выраженной пролиферативной активности [17]. В ходе исследования выявляли экспрессию про- и антиапоптотических белков (p53, bcl-2). Для идентификации клеток с признаками пролиферативной активности применяли иммуногистохимическую реакцию с моноклональными антителами Ki-67 с использованием реактивов. Результат анализа морфофункциональной характеристики тканей барабанной перепонки на этапах воспаления демонстрировал наличие выраженной пролиферативной активности [17].

Для оценки клеточного состава воспалительного инфильтрата слизистой оболочки среднего уха в настоящее время также применяют иммуногистохимическое исследование с антителами к CD68 (макрофаги), к CD138 (плазматические клетки), к CD45 (общий лейкоцитарный антиген). Возрастание количества макрофагов и их активность особенно характерны для декомпенсированных воспалительных процессов. Для плазматических клеток характерна высокая скорость синтеза и секреции антител, что отличает их от предшественников (В-лимфоцитов). Хорошо развитый секреторный аппарат данных клеток позволяет синтезировать и секретировать несколько тысяч молекул иммуноглобулинов в секунду. Количество плазматических клеток увеличивается при различных инфекционно-аллергических и воспалительных заболеваниях. Плазматические клетки имеют многоэтапный путь развития, характерной чертой которого является то, что их предшественники могут выступать в роли самостоятельных иммунокомпетентных клеток. Скопление лейкоцитов в тканях свидетельствует о выраженности остроты воспалительного процесса.

Наряду с объективными сложностями, которые возникают при проведении патоморфологического исследования элементов среднего уха, существует целый ряд

проблем, связанных с изучением структур небных миндалин при их патологических изменениях. Небные миндалины, как самые крупные лимфоидные образования глотки, являются важными органами в формировании как местного, так и общего иммунитета. В то же время анатомические особенности небных миндалин, в частности наличие глубоко ветвящихся крипт (4–5 порядков), не только играют ключевую роль в физиологических функциях миндалин, но и активно способствуют формированию и развитию патологических процессов.

Самой распространенной патологией небных миндалин является хронический тонзиллит [18]. Несмотря на частоту встречаемости, разность подходов к диагностике, а тем более к лечению данной патологии огромна. Все это не в последнюю очередь обусловлено недостаточной изученностью цитоархитектоники небных миндалин в норме и при хронической тонзиллярной патологии. С этой проблемой отчасти позволяют справиться современные методики исследования, позволяющие оценить не только характер патоморфологических изменений в миндалинах, но и их функциональную активность, в частности методика иммуногистохимического исследования.

Имеющиеся литературные данные в области проблемы хронического воспаления в небных миндалинах отличаются отсутствием исследований с большой выборкой, а также исследований, отражающих этапность развития воспаления в данных органах. В качестве контрольной группы в современных исследованиях чаще всего используются небные миндалины от пациентов с наличием гипертрофических изменений, с лабораторно подтвержденным отсутствием β -гемолитического стрептококка группы А. При этом в группе пациентов с хроническим тонзиллитом отбираются небные миндалины от больных с различными формами данного заболевания в соответствии с классификацией Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна.

Обобщенные литературные данные исследования небных миндалин с использованием метода иммуногистохимии и различными антителами представляют следующую картину. Исследование маркера пролиферации клеток Ki-67 демонстрирует наличие положительного результата у пациентов с хроническим тонзиллитом с одинаковой локализацией, с преобладанием накопления в области зародышевого центра. В миндалинах с признаками гипертрофического тонзиллита такие клетки численно преобладают в зоне зародышевого центра и по периферии фолликула со статистически достоверной разницей [15].

По результатам исследования маркеров антиапоптотической активности клеток Bcl-2 и сурверина были получены данные, что экспрессия Bcl-2 преобладает по периферии фолликулов и увеличена в клетках у пациентов с хронической тонзиллярной патологией. Экспрессия сурверина преобладает в зародышевом центре и также увеличена в клетках небных миндалин с признаками хронического тонзиллита [19].

Исследование маркеров апоптотической активности клеток Fas/CD95, каспазы-3, Fas: Fas/CD95 демонстрирует тот факт, что положительные клетки присутствуют в

обоих исследуемых группах с преобладанием в клетках зародышевого центра. Каспаза-3 преобладает в миндалинах у пациентов с хроническим тонзиллитом. Факт экспрессируется без отличий в группах как с гипертрофическим, так и с хроническим тонзиллитом [19].

В Т-лимфоцитах экспрессируется 8 из 10 TLR-рецепторов, из которых экспрессия TLR-1, 2, 5, 9, 10 наиболее выражена. Клетки CD8⁺ (Т-киллеры) экспрессируют TLR-рецепторы слабее, чем CD4⁺ (Т-хелперы). При этом CD4⁺ демонстрируют значительно более высокие уровни TLR-1 и TLR-9, чем CD8⁺, а экспрессия TLR-3 значительно выше в CD8⁺-клетках. При сравнении экспрессии TLR в миндалинах пациентов, инфицированных БГСА, и пациентов контрольной группы выявляются достоверные различия: клетки CD8⁺ миндалин с хроническим тонзиллитом увеличивают экспрессию TLR-2, 3, 5, а CD4⁺ снижают экспрессию TLR-9 [20]. TLR присутствуют в эпителиаль-

ных клетках небных миндалин, в первую очередь в криптальном и люминарном эпителии [21, 22]. Результаты данных исследований позволяют четко дифференцировать гипертрофические процессы, возникающие в лимфоидной ткани, и воспалительные изменения в структуре миндалин.

Таким образом, развитие фундаментальных и прикладных научных исследований в области изучения морфофункционального состояния тканей при различных заболеваниях в оториноларингологии представляют собой новую веху в современной клинической науке. Данные, полученные в таких исследованиях, расширяют понимание механизмов развития патологических изменений и процессов регенерации при них, а также способствуют выбору наиболее эффективной тактики лечения, что, в свою очередь, улучшает качество жизни пациентов и оптимизирует экономические затраты.



Получила/Received 25.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Богданов Б.А. Медико-социальные последствия воспалительных заболеваний среднего уха и системный подход по лечению этих заболеваний: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. 22 с. [Bogdanov B.A. Medical and social impact of inflammatory diseases of the middle ear and a systematic approach to the treatment of these diseases: extended abstract of Cand. Sci. (Med.) Dissertation. Novosibirsk, 2005. 22 p.] (In Russ).
- Лучихин Л.А., Магомедов М.М., Горбачева В.А. Эффективность ушных капель «Отофа» и «Полидекса» при лечении воспалительных заболеваний уха. *Вестник оториноларингологии*. 1999;4:32–5. [Luchikhin L.A., Magomedov M.M., Gorbachev V.A. The efficacy of Otof and Polydexa ear drops in the treatment of inflammatory diseases of the ear. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1999;4:32–5.] (In Russ).
- Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Магомедов М.М. Практическая оториноларингология. М., 2006. 367 с. [Palchun V.T., Luchikhin L.A., Magomedov M.M. *Practical otorhinolaryngology*. M., 2006. 367 p.] (In Russ).
- Пальчун В.Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии*. 2009;2:4–6. [Palchun V.T. How to prevent chronization and complications of acute inflammation of the upper respiratory tract. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2009;2:4–6.] (In Russ).
- Асташенко С.В., Аникин И.А. Реоперации при хроническом гнойном среднем отите: основные причины. *Российская оториноларингология*. 2011;2:202–204. [Astashenko S.V., Anikin I.A. Reoperation in chronic purulent otitis media: the main reasons. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2011;2:202–204.] (In Russ).
- Долгов В.А., Шевлюк Н.Н., Иванова Н.И., Лунькова Л.Б., Чесноков В.П., Мажарцева Н.А. Морфофункциональная характеристика тканей барабанной перепонки и результаты миринопластики на разных сроках ремиссии хронического гнойного среднего отита. *Практическая медицина*. 2015;2(87):60–63. [Dolgov V.A., Shevlyuk N.N., Ivanova N.I., Lunkova L.B., Chesnokov V.P., Mazhartseva N.A. Morphofunctional characteristics of the tympanic membrane tissues and the results of myringoplasty at different periods of remission of chronic suppurative otitis media. *Prakticheskaya Meditsina*. 2015;2(87):60–63.] (In Russ).
- Косяков С.Я., Коршок В.В., Пчеленок В.В. Результаты закрытых типов операции при хроническом среднем отите с холестеатомой. *Российская ринология*. 2012;20(2):42. [Kosyakov S.Ya., Korshok V.V., Pchelenok V.V. The outcomes of closed surgery in chronic otitis media with cholesteatoma. *Rossiyskaya Rinologiya*. 2012;20(2):42.] (In Russ).
- Шербакова Я.Л., Янов Ю.К., Кузовков В.Е., Мегрелишвили С.М. Нарушения слуха и методы их коррекции. *Российская оториноларингология*. 2014;6:104–110. [Shcherbakova Ya.L., Yanov Yu.K., Kuzovkov V.E., Megrelisvili S.M. Hearing disorder and methods for correction. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2014;6:104–110.] (In Russ).
- Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П. Заболевания среднего уха: руководство для врачей. М.: Медицина, 1988. 288 с. [Tarasov D.I., Fedorov O.K., Bykova V.P. Diseases of the middle ear: a guide for practitioners. M.: Medicine, 1988. 288 p.] (In Russ).
- Кротов Ю.А. Миринопластика при обширных перфорациях барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;5:57–59. [Krotov Yu.A. Myringoplasty in extensive perforations of the tympanic membrane. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2001;5:57–59.] (In Russ).
- Onal K. et al. A multivariate analysis of otological, surgical and patient-related factors in determining success in myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(2):115–20.
- Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Представления о тканях. История и современность. *Морфология*. 2014;145(2):74–78. [Shevlyuk N.N., Stadnikov A.A. Visions of the tissues. The past and the present. *Morfologia*. 2014;145(2):74–78.] (In Russ).
- Broekaert D. The tympanic membrane: a biochemical updating of structural components. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1995;49:127–137.
- Boedts D. Tympanic membrane perforations. *Acta Otorhino-laryngol Belg*. 1995;49:149–158.
- Maria et al. Tympanic Membrane Healing Histology. *Laparoscope*. 2010;120:2060–2065.
- Boedts D. The tympanic epithelium in normal and pathological conditions. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1978;32:295–419.
- Шевлюк Н.Н., Долгов В.А. Морфофункциональная характеристика тканей барабанной перепонки в процессе развития экспериментального среднего отита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(3):143–148. doi:10.12737/21760. [Shevlyuk N.N., Dolgov V.A. Morphofunctional characteristics of the tympanic membrane tissues in the process of developing experimental otitis media. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*. 2016;23(3):143–148. doi:10.12737/21760.] (In Russ).
- Каспранская Г.П., Лопатин А.С. Хронический тонзиллит: разные взгляды на проблему. *Медицинский совет*. 2013;5-6:69–71. [Kaspranskaya G.P., Lopatin A.S. Chronic tonsillitis: different views on the problem. *Meditsinsky Sovet*. 2013;5-6:69–71.] (In Russ).
- Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. «Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015 Oct;35(4):277–84.
- Månsson A., Adner M., Höckerfelt U., Cardell L.O. A distinct Toll-like receptor repertoire in human tonsillar B cells, directly activated by PamCSK, R-837 and CpG-2006 stimulation (Immunology. 2006 Aug;118(4):539–48. Epub 2006 Jun 16).
- Хафизова Ф.А. Дис. ... д-ра мед. наук. 2012. [Khafizova F.A. Dissertation of Dr. of Sci. (Med.). 2012.] (In Russ).
- Lange M.J., Lasiter J.C., Misfeldt M.L. Toll-like receptors in tonsillar epithelial cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Apr;73(4).