

Показатели пролиферации и антиапоптоза в небных миндалинах при хроническом тонзиллите

А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев✉, ermolaev2009@yandex.ru, З.В. Мурзаханова, Н.Р. Махмудова, А.А. Келеметов, С.С. Курашов

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Иммунная функция небных миндалин связана с постоянной пролиферацией лимфоцитов, поэтому показатели пролиферации, апоптоза и антиапоптотической активности в небных миндалинах являются достаточно информативными для оценки их функционального состояния и вклада в адаптивный иммунитет. Хронический воспалительный процесс в небных миндалинах влияет на их функциональное состояние. Понимание иммунокомпетентности небных миндалин на разных стадиях течения хронического тонзиллита позволяет применить оптимальную тактику лечения данного заболевания, в т. ч. вовремя провести тонзиллэктомию.

Цель. На основании данных результатов собственных исследований и литературных источников провести оценку роли небных миндалин в адаптивном иммунитете путем оценки их пролиферативной и антиапоптотической активности.

Материалы и методы. В исследование было включено 158 пациентов с различными формами хронического тонзиллита и 8 пациентов без признаков хронического тонзиллита, которые были разделены на 4 исследуемые группы в соответствии с клинической классификацией хронического тонзиллита по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну. Полученные от пациентов образцы ткани небных миндалин исследовали иммуногистохимическим методом с использованием маркеров пролиферации Ki67 и антиапоптоза Bcl2.

Результаты. При проведении иммуногистохимического исследования с маркерами пролиферации и антиапоптоза выявлено повышение пролиферативной и антиапоптотической активности клеток лимфоидной ткани при хроническом тонзиллите простой формы и существенном снижении этих показателей при хроническом тонзиллите токсико-аллергической формы 1-й и 2-й степени.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости выполнения тонзиллэктомии при хроническом тонзиллите токсико-аллергической формы 2-й степени, а также при неэффективности консервативной терапии тонзиллита токсико-аллергической формы 1-й степени.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, пролиферация, антиапоптоз, морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Махмудова Н.Р., Келеметов А.А., Курашов С.С. Показатели пролиферации и антиапоптоза в небных миндалинах при хроническом тонзиллите. *Медицинский совет.* 2022;16(14):235–240. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-235-240>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Indicators of proliferation and antiapoptosis in palatine tonsils in chronic tonsillitis

Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya, Aleksandr G. Ermolaev✉, ermolaev2009@yandex.ru, Zulfiya V. Murzakhanova, Nailiya R. Makhmudova, Arslan A. Kelemetov, Sergey S. Kurashov

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The immune function of the palatine tonsils is associated with a constant proliferation of lymphocytes, therefore, the indicators of proliferation, apoptosis and anti-apoptotic activity in the palatine tonsils are quite informative for assessing their functional state and contribution to adaptive immunity. Chronic inflammation in the palatine tonsils affects their functional state. Understanding the immunocompetence of the palatine tonsils at different stages of the course of chronic tonsillitis allows the optimal tactics of treating this disease, including timely tonsillectomy.

Objective. Based on the results of research and literature sources, to find a comparative characteristic of the contribution of palatine tonsils to adequate immunity, ways to assess their proliferative and anti-apoptotic activity.

Materials and methods. The study included 158 patients with various forms of chronic tonsillitis and 8 patients without signs of chronic tonsillitis, who were divided into 4 study groups, in accordance with the clinical classification of chronic tonsillitis according to B.S. Preobrazhensky and V.T. Palchun. The tissue samples of the palatine tonsils obtained from patients were examined immunohistochemically in an automatic mode using markers of Ki67 proliferation and Bcl2 antiapoptosis.

Results. When conducting an immunohistochemical study with markers of proliferation and anti-apoptosis, an increase in the proliferative and anti-apoptotic activity of lymphoid tissue cells in chronic tonsillitis of a simple form was revealed, and a significant decrease in these indicators in chronic tonsillitis of toxic-allergic forms of I and II stage.

Conclusions. Data were obtained on the planned tonsillectomy in chronic tonsillitis of the toxic-allergic form of II degree, as well as in case of ineffectiveness of conservative therapy of tonsillitis of toxic-allergic form of I degree.

Keywords: chronic tonsillitis, proliferation, antapoptosis, morphological study, immunostochemical study

For citation: Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G., Murzakanova V.Z., Makhmudova R.N., Kelemetov A.A., Kurashov S.S. Indicators of proliferation and antiapoptosis in palatine tonsils in chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):235–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-235-240>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Небные миндалины (НМ) у взрослого человека являются самыми крупными структурами в составе лимфоэпителиального глоточного кольца Пирогова – Вильдейера. Располагаясь на стыке дыхательных и пищеварительных путей, они контактируют с огромным количеством микроорганизмов, в связи с чем играют одну из ведущих ролей в защите верхних и нижних дыхательных путей от патогенов и вносят существенный вклад в формирование адаптивного иммунитета [1–6].

Поскольку иммунная функция НМ связана с постоянной пролиферацией лимфоцитов, а лимфоидная ткань является тканью с высокообновляющимися клеточными популяциями, то показатели пролиферации, апоптоза и антиапоптотической активности в НМ являются достаточно информативными для оценки их функционального состояния и вклада в адаптивный иммунитет [7–10].

Возникающий и длительно текущий воспалительный процесс в НМ влияет на их функциональное состояние [11–13]. Учитывая высокую распространенность хронического тонзиллита (ХТ) среди населения детского и взрослого возраста, возможность развития местных и общих осложнений, вопрос о иммунокомпетентности НМ на разных стадиях течения ХТ является крайне актуальным, т. к., опираясь на эти данные, можно выбрать оптимальную тактику лечения данного заболевания, в т. ч. вовремя провести тонзиллэктомию [14–21].

В литературе имеются данные об изменении показателей пролиферации, апоптоза и антиапоптоза в ткани небных миндалин при ХТ. Повышение пролиферативной активности лимфоцитов НМ отмечается как в здоровых небных миндалинах, так и в миндалинах с хроническим воспалительным процессом, являясь важным ответом на микробную агрессию. При этом в миндалинах с хроническим воспалением уровень пролиферативной активности ниже, а антиапоптотической активности выше, чем в здоровых миндалинах [22–24]. Отмечается определенная роль апоптоза в формировании гипертрофии НМ [25, 26].

Важно отметить, что в имеющихся работах по данной тематике в качестве контрольной группы используется материал НМ с гипертрофическим тонзиллитом (в основном полученный при проведении тонзиллотомий у детей), а исследования, отражающие изменения показателей пролиферации, апоптоза и антиапоптоза при различных формах ХТ, практически отсутствуют [24, 27–31].

Цель исследования – изучить процессы пролиферации и антиапоптоза в НМ при разных формах ХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 158 пациентов с различными формами хронического тонзиллита и 8 пациентов без признаков хронического тонзиллита, которые были разделены на 4 исследуемые группы.

Первую группу составили пациенты без признаков хронического воспаления небных миндалин (3 мужчин, 5 женщин, средний возраст $41,9 \pm 10,6$ года).

Остальные пациенты с клинически диагностированным ХТ были разделены на три клинические группы (вторая, третья, четвертая) на основе классификации ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну [32].

Вторую группу составили пациенты с хроническим тонзиллитом простой формы (ХТ простая форма): 4 мужчин и 7 женщин, средний возраст $39,5 \pm 7,7$ года.

В третью группу вошли больные с хроническим тонзиллитом токсико-аллергической формы 1-й степени (ХТ ТАФ 1) (25 мужчин и 39 женщин, средний возраст $34,9 \pm 9,4$ года). **Четвертая группа** была сформирована из пациентов с хроническим тонзиллитом токсико-аллергической формы 2-й степени (ХТ ТАФ 2) (37 мужчин и 46 женщин, средний возраст $32,8 \pm 12,6$ года).

В исследование не включали пациентов с гипертрофией небных миндалин и значительно отягощенной соматической патологией.

Материал для морфологического исследования был получен в ходе выполнения тонзиллэктомии или тонзиллотомии при лечении хронического тонзиллита, ринхопалатинита, папиллом или кист НМ.

Полученные в ходе выполнения хирургических вмешательств образцы ткани НМ помещали в раствор 10%-ного забуференного формалина (рН 7,2) в условиях операционной. По достижению оптимальной степени фиксации ткани проводили дегидратацию образцов в растворах спиртов восходящей концентрации, затем просветление в ксилоле и заливку в парафине. Далее изготавливали парафиновые блоки, затем срезы на микротоме толщиной 3–4 мкм, которые помещали на стекла, покрытые адгезивным составом. После этого проводили депарафинирование срезов и их окраску.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в автоматическом режиме в иммуногистостейнере BenchMark XT Ventana (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием антител, маркеров пролиферации и антиапоптоза клеток – Ki67, Bcl2 (табл. 1), оценивали расположение клеток, экспрессирующих данные маркеры, в структуре ткани НМ, а также проводили их количествен-

- **Таблица 1.** Характеристика антител, используемых для проведения иммуногистохимического исследования
- **Table 1.** Characteristics of antibodies used for immunohistochemical study

Название антитела	Характеристика антитела
Bcl2 (clone 124)	Протеин мембраны митохондрий, защищающий клетки от апоптоза
Ki67 (clone 30-9)	Негистонный нуклеопротеин, выявляемый во всех фазах клеточного цикла, за исключением G0

ную оценку. Количественный анализ был осуществлен посредством подсчета Bcl2-позитивных и Ki67-позитивных клеток в 5 лимфоидных фолликулах в 15–20 репрезентативных полях зрения с апертурой объектива 0,65 и диаметром поля зрения 0,5. Также оценивался уровень экспрессии Ki67 путем определения пролиферирующей (Ki67-положительной) фракции клеток в процентах в герминативных центрах фолликулов и паракортикальной зоне.

Визуализацию проводили при помощи светового микроскопа Carl Zeiss Lab. Al. (Carl Zeiss, Германия), совмещенного с видеокамерой AxioCam Erc5s (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) и программного обеспечения Zen Lite, использовали программу для морфометрии Image Pro Plus Software.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммуногистохимическое исследование с использованием соответствующих маркеров пролиферации и антиапоптоза показало, что во всех исследованных группах

- **Рисунок 1.** Ткань небной миндалины без признаков хронического воспаления. Иммуногистохимическая окраска Ki67, увеличение x200

- **Figure 1.** Tissue of the palatine tonsil without signs of chronic inflammation. Immunohistochemical staining with antibodies for Ki-67, x200



▽ Герминативный центр ▽ Паракортикальная зона

распределение клеток, экспрессирующих маркеры пролиферации и антиапоптоза, было одинаково. Ki67-позитивные клетки (маркер пролиферации) равномерно распределены в центре фолликулов – большинство клеток были обнаружены в темной зоне герминативного центра. В меньшей степени они присутствовали в светлой зоне и зоне мантии. Низкая пролиферативная активность была обнаружена в паракортикальной Т-зависимой зоне миндалин (рис. 1–4). Клетки, экспрессирующие маркер антиапоптоза Bcl2, визуализировались в мантийной зоне лимфоидных фолликулов. В герминативных центрах экспрессия Bcl2 полностью отсутствовала (рис. 5–8).

Учитывая полученные данные, для выявления отличий в исследуемых группах была проведена оценка активно делящихся клеток в каждой исследуемой группе в структурных элементах лимфоидных фолликулов. Было обнаружено, что при ХТ простой формы происходит повышение пролиферативной активности клеток, при ХТ ТАФ 1 и ХТ ТАФ 2 она снижается (табл. 2).

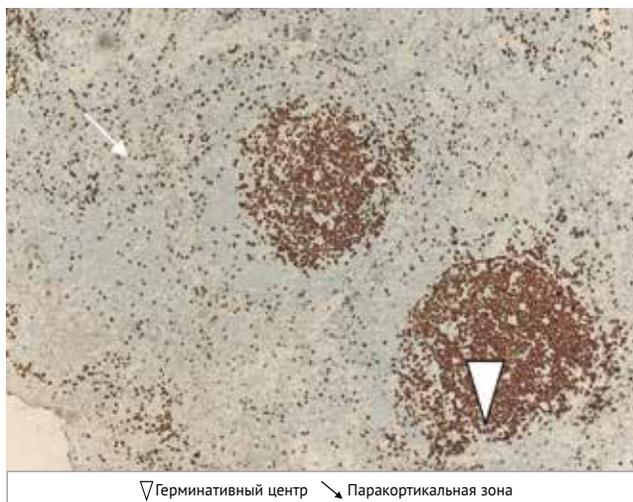
Следует отметить, что во всех микропрепаратах присутствовал положительный внутренний контроль в виде положительной ядерной экспрессии в клетках базального слоя пласта многослойного плоского эпителия.

Оценка экспрессии маркера антиапоптоза клеток Bcl2 показала, что при всех формах тонзиллита, а также в норме, клетки, экспрессирующие данный маркер, были обнаружены в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов, что является проявлением защиты лимфоцитов, прошедших клональный отбор, от апоптоза. В герминативных центрах Bcl2-позитивные клетки полностью отсутствовали.

Выполненная квантификация Ki67- и Bcl2-позитивных клеток в 5 фолликулах показала увеличение клеток, экспрессирующих данные маркеры при простой форме ХТ, и их уменьшение при ХТ ТАФ 1 и ХТ ТАФ 2 (табл. 3).

- **Рисунок 2.** Небная миндалина, хронический тонзиллит, простая форма. Иммуногистохимическая окраска Ki67, увеличение x200

- **Figure 2.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis simple form. Immunohistochemical staining with antibodies for Ki-67, x200



▽ Герминативный центр ▽ Паракортикальная зона

● **Таблица 2.** Распределение Ki67-позитивных клеток в исследуемых группах
 ● **Table 2.** Distribution of Ki67-positive cells in the studied groups

Группа	Герминативные центры	Мантийная зона	Паракортикальная зона
1-я группа	98 ± 3,2%	5 ± 2,1%	10 ± 2,4%
2-я группа	99 ± 4,7%	10 ± 3,6%	15 ± 3,9%
3-я группа	97 ± 4,3%	4 ± 4,2%	8 ± 3,3%
4-я группа	95 ± 6,4%	3 ± 2,6%	5 ± 3,2%

● **Таблица 3.** Количество позитивных клеток в 5 лимфоидных фолликулах
 ● **Table 3.** Number of positive cells in 5 lymphoid follicles

Группа	Герминативные центры Ki67	Мантийная зона Ki67	Герминативные центры Bcl2	Мантийная зона Bcl2
1-я группа	14000 ± 380	1300 ± 360	0	9000 ± 270
2-я группа	16000 ± 570	1500 ± 420	0	10000 ± 650
3-я группа	12000 ± 490	1200 ± 440	0	8000 ± 310
4-я группа	10000 ± 630	1000 ± 380	0	6500 ± 310

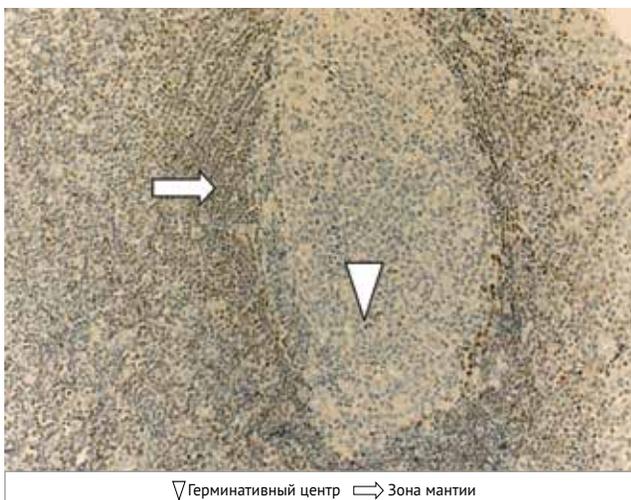
● **Рисунок 3.** Небная миндалина, хронический тонзиллит ТАФ 1. Иммуногистохимическая окраска Ki67, увеличение x200
 ● **Figure 3.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis TAF 1. Immunohistochemical staining with antibodies for Ki-67, x200



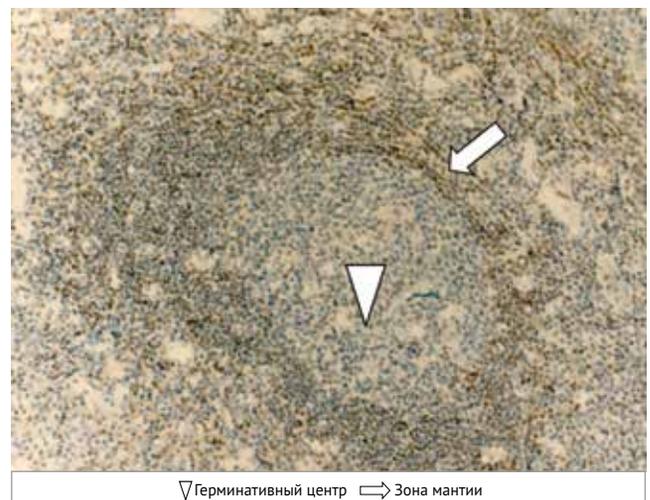
● **Рисунок 4.** Небная миндалина, хронический тонзиллит ТАФ 2. Иммуногистохимическая окраска Ki67, увеличение x200
 ● **Figure 4.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis TAP 2. Immunohistochemical staining with antibodies for Ki-67, x200



● **Рисунок 5.** Ткань небной миндалины без признаков хронического воспаления. Иммуногистохимическая окраска Bcl2, увеличение x400
 ● **Figure 5.** Palatine tonsil tissue without signs of chronic inflammation. Immunohistochemical staining expression of Bcl2, x400



● **Рисунок 6.** Небная миндалина, хронический тонзиллит, простая форма. Иммуногистохимическая окраска Bcl2, увеличение x400
 ● **Figure 6.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis simple form. Immunohistochemical staining expression of Bcl2, x400



- **Рисунок 7.** Небная миндалина, хронический тонзиллит ТАФ 1. Иммуногистохимическая окраска Bcl2, увеличение x400
- **Figure 7.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis TAF 1. Immunohistochemical staining expression of Bcl2, x400



- **Рисунок 8.** Небная миндалина, хронический тонзиллит ТАФ 2. Иммуногистохимическая окраска Bcl2, увеличение x400
- **Figure 8.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis TAF 2. Immunohistochemical staining expression of Bcl2, x400



ВЫВОДЫ

При ХТ нарушается взаимосвязь между пролиферативной активностью и антиапоптозом лимфоцитов в ткани НМ. Это приводит к ослаблению их защитной функции и нивелирует активность в поддержании адаптивного иммунитета. При простой форме ХТ отмечается повышение пролиферативной и антиапоптотической активности клеток лимфоидной ткани. Однако при ХТ ТАФ 1 обнаруживается снижение данных показате-

лей, которое при ХТ ТАФ 2 становится максимальным, что является проявлением структурно-функциональных изменений в НМ. Эти данные свидетельствуют о снижении защитной функции лимфоидной ткани, что определяет необходимость выполнения тонзиллэктомии при ХТ ТАФ 2, а также при неэффективности консервативной терапии ХТ ТАФ 1.

Поступила / Received 28.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2022
Принята в печать / Accepted 21.06.2022

Список литературы / References

1. Карпова Е.П., Ганковская Л.В., Возгомент О.В., Авальян Я.С., Куликова И.Ю., Меркушева Е.Д., Хасанова Е.М. Гипертрофия небных миндалин – возможные подходы в лечении. *Вестник оториноларингологии*. 2020;(3):57–63. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503157>.
Karpova E.P., Gankovskaya L.V., Vozgoment O.V., Avalyan Ya.S., Kulikova I.Yu., Merkusheva E.D., Khasanova E.M. Hypertrophy of palatine tonsils – possible treatment approaches. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;(3):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208503157>.
2. Рязанская А.Г., Быкова В.П., Юнусов А.С. Вторичные фолликулы лимфоэпителиальных органов глотки как структурная основа гуморального звена адаптивного иммунитета в условиях иммуноотропной терапии. *Российская ринология*. 2020;(3):137–144. <https://doi.org/10.17116/rosrino202028031137>.
Ryazanskaya A.G., Bykova V.P., Yunusov A.S. Secondary follicles of the lympho-epithelial organs of the pharynx as the structural basis of the humoral component of adaptive immunity in immunotropic therapy. *Russian Rhinology*. 2020;(3):137–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202028031137>.
3. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г. Небные миндалины: физиология и патология. *Вестник оториноларингологии*. 2019;(6):11–16. <https://doi.org/10.17116/otorino20198406111>.
Pal'chun V.T., Kriukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G. Palatine tonsils: physiology and pathology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;(6):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198406111>.
4. Пальчун В.Т., Господарь М.А., Колокольникова Е.Г., Пальцын А.А., Полякова Т.С., Червонская Н.В., Константинова Н.Б. Морфологическое радиоавтографическое исследование небных миндалин при хроническом тонзиллите и у здорового человека. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(2):4–7. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2006/2/>.
Pal'chun V.T., Gospodar M.A., Kolokolchikova E.G., Paltsyn A.A., Polyakova T.S., Chervonskaya N.V., Konstantinova N.B. Morphological radioautographic study of the palatine tonsils in chronic tonsillitis and in a healthy person. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2006;(2):4–7. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2006/2/>.
5. Park H.S., Francis K.P., Yu J., Cleary P.P. Membranous cells in nasal-associated lymphoid tissue: a portal of entry for the respiratory mucosal pathogen group A streptococcus. *J Immunol*. 2003;171(5):2532–2537. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.5.2532>.
6. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Гусева О.А. Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;(2):30–33. <https://doi.org/10.17116/otorino201883230-33>.
Pal'chun V.T., Gurov A.V., Guseva O.A. The specific pathogenetic features of the development of chronic tonsillar pathology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;(2):30–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883230-33>.
7. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2020;(16):150–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.
Pal'chun V.T., Kriukov A.I., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):150–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.
8. Simark-Mattsson C., Dahlgren U., Roos K. CD4+CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+CD25- tonsil cells. *Scand J Immunol*. 2002;55(6):606–611. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2002.01095.x>.
9. Wang J., Isaacson P.G., Spencer J. Immunohistochemical analysis of T cell proliferation in normal tonsil and B cell lymphoma. *J Clin Pathol*. 1995;48(9):873–875. <https://doi.org/10.1136/jcp.48.9.873>.
10. Geißler K., Markwart R., Requardt R.P., Weigel C., Schubert K., Scherag A. et al. Functional characterization of T-cells from palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0185214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185214>.
11. Преображенский Б.С., Попова Г.Н. *Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ним общие заболевания*. М.; 1970. 384 с.
Preobrazhensky B.S., Popova G.N. *Angina, chronic tonsillitis and associated general diseases*. Moscow; 1970. 384 p. (In Russ.)
12. Melio F., Berge L. Upper respiratory tract infections. In: Marx J., Walls R., Hockberger R. *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. Elsevier; 2010; pp. 913–926.
13. Nave H., Gebert A., Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl)*. 2001;204(5):367–373. <https://doi.org/10.1007/s004290100210>.
14. Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология: национальное руководство*. М.; 2016. 1024 с.

- Pal'chun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology: a national guide*. Moscow; 2016. 1024 p. (In Russ.)
15. Arifov S.S., Khasanov S.A. Aspects of Diagnostics and Treatment of Chronic Tonsillitis in Elderly and Senior Patients. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(1):6862–6874. Available at: <https://www.annalsofscrb.ro/index.php/journal/article/view/855>.
 16. Dagnelie C.F., Touw-Otten F.W., Kuyvenhoven M.M., Rozenberg-Arnska M., de Melker R.A. Bacterial flora in patients presenting with sore throat in Dutch general practice. *Fam Pract*. 1993;10(4):371–377. <https://doi.org/10.1093/fampra/10.4.371>.
 17. Douglas C.M., Lang K., Whitmer W.M., Wilson J.A., Mackenzie K. The effect of tonsillectomy on the morbidity from recurrent tonsillitis. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(6):1206–1210. <https://doi.org/10.1111/coa.12850>.
 18. Nash D.R., Harman J., Wald E.R., Kelleher K.J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(11):1114–1149. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.11.1114>.
 19. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e557–e564. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2648>.
 20. Timbo S.K., Keita M.A., Togola F.K., Traoré T., Traoré L., Ag M.A. Aspects épidémiologiques de l'angine à Bamko. *Mali Med*. 2006;21(4):1–3. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19437836>.
 21. Foki E., Seemann R., Stelzer K., Lill C. The effect of tonsillectomy on chronic recurrent tonsillitis in children. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(9):992–996. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1322712>.
 22. Koch R.J., Brodsky L. Effect of specific bacteria on lymphocyte proliferation in diseased and nondiseased tonsils. *The Laryngoscope*. 1993;103(9):1020–1026. <https://doi.org/10.1288/00005537-199309000-00013>.
 23. Farhan H.S., Farhan A.S. Study of Some Histopathological and Immunological Analysis in Patients with Chronic Tonsillitis. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2021;15(3):2553–2558. Available at: <https://medicopublication.com/index.php/ijfnt/article/view/15690>.
 24. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(4):277–284. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26824215>.
 25. Önal M., Yılmaz T., Bilgiç E., Müftüoğlu S.F., Kuşçu O., Günaydin R.Ö. Apoptosis in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(2):191–195. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.12.005>.
 26. Kuki K., Hotomi M., Yamanaka N. A study of apoptosis in the human palatine tonsil. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;523:68–70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9082813>.
 27. Sağıroğlu A., Acer N., Okuducu H., Ertekin T., Erkan M., Durmaz E. et al. Palatine tonsil volume estimation using different methods after tonsillectomy. *Anat Sci Int*. 2017;92(4):500–508. <https://doi.org/10.1007/s12565-016-0350-1>.
 28. Hafeez A., Khan M.Y., Minhas L.A. A comparative histological study of the surface epithelium and high endothelial venules in the subepithelial compartments of human nasopharyngeal and palatine tonsils. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(6):333–337. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19486568>.
 29. Jović M., Avramović V., Vlahović P., Veličković A., Petrović V. Expression of CD34 and CD146 vascular markers contributes to the immunological function of the human palatine tonsil. *Histol Histopathol*. 2018;33(3):261–268. <https://doi.org/10.14670/HH-11-919>.
 30. Sokmensuer L.K., Muftuoglu S., Asan E. Immunohistochemical analysis of CD71, CD98 and CD99 activation antigens in human palatine and nasopharyngeal tonsils. *Saudi Med J*. 2005;26(3):385–389. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15806204>.
 31. Iudina T.A., Nasyrova R.A. Morphological and immunohistochemical studies of palatine tonsillar hypertrophy in children. *Arkh Patol*. 2010;72(6):21–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21400774>.
 32. Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(3):8–11. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ij/2013/3/030042-4668201332?phrase_id=134224.
Pal'chun V.T. Classification and therapeutic strategy for chronic tonsillitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;(3):8–11. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ij/2013/3/030042-4668201332?phrase_id=134224.

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>; alex9999@inbox.ru

Дубова Татьяна Клеониковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>; gusvbr@mail.ru

Ермолаев Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры биологии имени академика В.Н. Ярыгина педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2642-5173>; ermolaev2009@yandex.ru

Мурзаханова Зульфия Ваизовна, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7412-6448>

Махмудова Наиля Рамильевна, к.б.н., доцент кафедры биологии имени академика В.Н. Ярыгина педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2614-5091>; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Келеметов Арслан Алимурадович, аспирант кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4170-6811>; Dr.Kele-metov@mail.ru

Курашов Сергей Сергеевич, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6806-1334>; sergey.krshv@gmail.com

Information about the authors:

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician B.S. Preobrazhensky of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>; alex9999@inbox.ru

Tatiana K. Dubovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>; gusvbr@mail.ru

Aleksandr G. Ermolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biology named after Academician V.N. Yarygin Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2642-5173>; ermolaev2009@yandex.ru

Zulfiya V. Murzakhanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician B.S. Preobrazhensky of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7412-6448>

Nailya R. Makhmudova, Cand. Sci. (BioL), Associate Professor of the Department of Biology named after Academician V.N. Yarygin Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2614-5091>; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Arslan A. Kelemetov, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4170-6811>; Dr.Kele-metov@mail.ru

Sergey S. Kurashov, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6806-1334>; sergey.krshv@gmail.com