BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2022-025

Оригинальная статья / Original article

Вирус герпеса человека и полиморфизм *G-1082A* IL-10 при гипертрофии глоточной миндалины у детей

В.И. Попадюк, И.В. Кастыро, И.А. Коршунова, А.И. Чернолев, И.М. Кириченко, П.В. Михальская✉, polinamikhalskaia@gmail.com, **Е.А. Спирин, К.С. Гусев, В.В. Дубова, А.С. Долгоновская, К.П. Шаламов**

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Резюме

Введение. Гипертрофия глоточной миндалины (ГГМ) считается одним из наиболее распространенных заболеваний лор-органов.
Цель. Изучить полиморфизм гена интерлейкина 10 (IL-10) и инфекции, вызванные герпесвирусами человека 6-го типа (ВГЧ-6), цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), у детей с ГГМ.
Материалы и методы. В исследование включены 106 детей с ГГМ и 38 здоровых детей от 2 до 11 лет. Все дети с ГГМ были разделены на три подгруппы в зависимости от размеров глоточной миндалины. Вирусы определяли методом количественной полимеразной цепной реакции.
Результаты. У пациентов с ГГМ чаще выявлялся ВГЧ-6 по сравнению с ЦМВ и ВЭБ. Среди трех подгрупп детей с ГГМ инфекции ВГЧ-6 и ВЭБ преобладали у детей с максимальной степенью ГГМ. Частота генотипа GG была выше в контрольной группе детей. Была обнаружена достоверно более высокая частота аллеля G и генотипов GG и GA для IL-10 rs1800896 в подгруппе детей с наименьшим размером глоточной миндалины по сравнению с другими подгруппами. Мы предположили, что инфекция ВГЧ-6 и ВЭБ может способствовать увеличению размера глоточной миндалины. Генотип GG по IL-10 rs1800896 может способствовать устойчивости к ГГМ.
Обсуждение. Частота ВГЧ-6 и ЦМВ в контрольной и основной группе имела существенные различия. ВГЧ-6 был наиболее часто выявляемым вирусом у больных ГГМ по сравнению с ЦМВ и ВЭБ. Частота генотипа GG была выше в контрольной группе детей. Достоверно более высокая частота аллеля G и генотипов GG выявлена в первой подгруппе детей по сравнению со второй и третьей. Мы обнаружили достоверно более низкую частоту аллеля G и генотипов GG и GA в третьей подгруппе детей по сравнению со второй.
Заключение. Наличие инфекций ВГЧ-6 и ЦМВ влияет на развивающуюся ГГМ, а ВГЧ-6 и ВЭБ могут способствовать увеличению размера глоточной миндалины.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6-го типа, вирус герпеса человека 5-го типа, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 4-го типа, вирус Эпштейна – Барр, rs1800896 IL-10

Для цитирования: Попадюк В.И., Кастыро И.В., Коршунова И.А., Чернолев А.И., Кириченко И.М., Михальская П.В., Спирин Е.А., Гусев К.С., Дубова В.В., Долгоновская А.С., Шаламов К.П. Вирус герпеса человека и полиморфизм *G-1082A* IL-10 при гипертрофии глоточной миндалины у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(1):46–54. https://doi.org/10.21518/ms2022-025.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

G-1082A IL-10 polymorphism as a predictor of adenoid hypertrophy in children with human herpes virus

Valentin I. Popadyuk, Igor V. Kastyro, Irina A. Korshunova, Anna I. Chernolev, Irina M. Kirichenko, Polina V. Mikhalskaia✉, polinamikhalskaia@gmail.com, **Evgeny A. Spirin, Kirill S. Gusev, Valeriya V. Dubova, Anastasia S. Dolgonovskaya, Konstantin P. Shalamov**

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Adenoid hypertrophy (pharyngeal tonsil hypertrophy) is considered as one of the most common diseases of the ENT organs.
Aim. To study the polymorphism of the IL-10 gene (interleukin 10) and infections caused by human herpesvirus 6 (HHV6), cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) in children with AH.
Materials and methods. The study included 106 children with adenoid hypertrophy and 38 healthy children aged 2 to 11 years. All children with adenoid hypertrophy were divided into three subgroups depending on the size of the pharyngeal tonsil. Viruses were determined by real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR).
Results. In patients with AH, HHV6 was detected more often than in CMV and EBV. Among the three subgroups of children with HGM, HHV6 and EBV infections prevailed in children with the maximum degree of pharyngeal tonsil hypertrophy. The frequency of the GG genotype was higher in the control group of children. Significantly higher frequencies of the G allele and GG and GA genotypes for IL-10 rs1800896 were found in the subgroup of children with the smallest size of the pharyngeal tonsil compared to other subgroups.
Discussions. The frequencies of HHV-6 and CMV in the control group are significantly different. HHV-6 was the most frequently detected virus in patients with HGM compared with CMV and EBV. The frequency of the GG genotype was in the control

© Попадюк В.И., Кастыро И.В., Коршунова И.А., Чернолев А.И., Кириченко И.М., Михальская П.В., Спирин Е.А. и др., 2023

group of children. A significantly higher frequency of the G allele and GG genotypes was found in the first subgroup of children compared to the second and exclusive subgroups. We found a lower frequency of the G allele and GG and GA genotypes in a significant subgroup of children compared to the second subgroup. Previous studies show a significant increase in the frequency of the A allele and the AA and IL-10 genotypes (rs1800896-1082G/A) in patients resistant to HHV-6 and CMV infections compared to those infected.

Conclusions. The presence of HHV-6 and CMV infections contributes to the development of pharyngeal tonsil hypertrophy, and HHV-6 and EBV may contribute to the size of the pharyngeal tonsil.

Keywords: human herpes viruses 6, human herpes virus 5, CMV, human herpes virus 4, EBV, rs1800896 IL-10

For citation: Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Korshunova I.A., Chernolev A.I., Kirichenko I.M., Mikhalskaia P.V., Spirin E.A., Gusev K.S., Dubova V.V., Dolgonovskaya A.S., Shalamov K.P. *G-1082A* IL-10 polymorphism as a predictor of adenoid hypertrophy in children with human herpes virus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):46–54. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2022-025.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глоточная миндалина входит в состав лимфоидного глоточного кольца (кольца Пирогова – Вальдейера). Гипертрофия глоточной миндалины (ГГМ) физиологически возникает у детей в возрасте от 2 до 12 лет, но может вызывать различные коморбидные состояния, когда размер ткани становится чрезмерным для занимаемого ею пространства носоглотки [1, pp. 252–273]. Как правило, ГГМ исчезает к 16 годам [2]. Она может приводить к обструкции верхних дыхательных путей и, как следствие, затруднению носового дыхания, что может быть связано с нарушениями сна, гипоназальной речью, храпом [1]. ГГМ можно лечить как хирургическим способом (аденотомия), так и консервативно (топические назальные глюкокортикоиды) [3–6]. Правильная и своевременная диагностика патогенеза развития ГГМ необходима для верного выбора тактики лечения этого заболевания, так как хирургический метод не всегда необходим и в случае аллергической природы ГГМ может привести не только к викарной гипертрофии трубных миндалин, но и к развитию хирургического стресса, что было показано в ряде экспериментальных [7–10] и клинических исследований [11–14].

В силу анатомического расположения глоточной миндалины ее ткань связана с различными патогенными факторами и принимает участие в иммунной системе слизистой оболочки глотки [15] и гуморальном и клеточном ответе [16]. Секретируя антитела, В-клетки играют важную роль. В то же время их различные субпопуляции способны подавлять иммунный ответ [17]. Цитокины обладают способностью контролировать стимуляцию, активацию, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов [18]. Предыдущие исследования показали, что интерферон-γ, интерлейкин (IL) 2, IL-4, IL-10, IL-12 и фактор некроза опухоли-α могут контролировать и усиливать локальный иммунный ответ в глоточной миндалине [19]. Активируя $CD8^+$ Т-клетки, IL-10 может оказывать иммуностимулирующее действие на В-клетки [20]. Некоторые результаты показали, что он оказывает прямое влияние на В-клетки, включая предотвращение апоптоза, усиление пролиферации и дифференцировки плазматических клеток [21]. Кроме того, у детей с хроническим тонзиллитом и ГГМ выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов, в том числе IL-10 [22]. Цитокин IL-10 играет важную иммунорегуляторную и противовоспалительную роль и кодируется геном IL-10, который является высокополиморфным. Генетический полиморфизм IL-10 находится в проксимальной области, включая rs1800896, rs1800871 и rs1800872, образуя различные гаплотипы, связанные с продукцией IL-10 [23].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что ткань глоточной миндалины может быть резервуаром бактерий и вирусов из-за специфического расположения глоточной миндалины [15]. Так, в небных и глоточных миндалинах детей были обнаружены цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа и вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [24, 25]. Члены семейства Herpesviridae подразделяются на подсемейства Alphaherpesvirinae (α), Betaherpesvirinae (β) и Gammaherpesvirinae (γ) [26]. Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа и ветряной оспы относятся к подсемейству Alphaherpesvirinae, тогда как ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7 относятся к подсемейству Betaherpesvirinae [27]. В то же время к подсемейству Gammaherpesvirinae относятся ВЭБ и ВГЧ-8. В течение жизни все люди инфицируются одним или несколькими герпесвирусами [28]. Характерно, что вирусы герпеса сохраняются в организме хозяина в виде пожизненной инфекции после первичного заражения. В то же время тяжелое течение заболевания и смертность, вызванные подсемействами Alphaherpesvirinae (α) и Betaherpesvirinae (β), встречаются редко [27].

До сих пор исследования в основном были сосредоточены на генетических полиморфизмах IL-10 и их связи с опухолевыми заболеваниями [29–32]. Поэтому в некоторых исследованиях поднимается вопрос о возможности полиморфизма IL-10 rs1800872 и IL-10 rs1800896 в качестве генетических биомаркеров рака желудка [29]. Другое исследование предполагает, что аллель IL-10 1082G может коррелировать с наличием плоскоклеточного рака [30]. По другим данным, полиморфизмы IL-10 могут играть существенную роль в развитии рака предстательной железы [30]. Сообщается о роли генетического полиморфизма IL-10 (rs1800896-1082G/A) в устойчивости к герпесвирусным инфекциям [33]. Кроме того, предполагалось, что восприимчивость к опоясывающему герпесу определяется генетически [34]. Была проведена предварительная

ограниченная работа для оценки роли генетического полиморфизма IL-10 и инфекции ВГЧ-6, ЦМВ и ВЭБ в ГГМ у детей.

Целью настоящего исследования является оценка роли полиморфизма IL-10 rs1800896 и инфекций ВГЧ-6, ЦМВ и ВЭБ у детей с ГГМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 144 пациента, находившиеся на обследовании в отоларингологическом отделении клиники «ВиТерра» (Москва), с предварительным диагнозом ГГМ в период с декабря 2019 по апрель 2020 г. Из них 80 детей (55,5%) были мужского пола и 64 (45,5%) – женского в возрасте от 2 до 11 лет. По результатам эндоскопического исследования носа и боковых рентгенограмм дети были разделены на две группы. В основную группу вошли пациенты с ГГМ (n = 106), в группу сравнения – пациенты без ГГМ (n = 38).

Основная группа с ГГМ была разделена на три подгруппы в зависимости от размеров глоточной миндалины по расстоянию между сошником и тканью глоточной миндалины [35]. В первую подгруппу (n = 28) вошли пациенты с ГГМ 1-й степени, у которых аденоиды занимали только верхний сегмент в носоглотке. Во вторую подгруппу (n = 39) – пациенты с ГГМ 2-й степени, у которых аденоиды занимали верхнюю половину носоглотки. В третью подгруппу (n = 32) вошли пациенты с ГГМ 3-й степени (максимальная ГГМ), у которых ГГМ распространялась на носоглотку с обструкцией хоан [35]. Диагноз ГГМ устанавливался на основании эндоскопии полости носа и носоглотки и (или) результатов рентгенографии носоглотки в боковой проекции, а также характерного анамнеза (храп, хроническое дыхание через рот, апноэ во сне, средний отит). В общей сложности 104 пациентам была выполнена фиброназофарингоскопия, а 40 проведена рентгенография носоглотки в боковой проекции. Из исследования были исключены пациенты с острой инфекцией в полости носа и (или) носоглотке. Оценка каждого пациента включала анамнез заболевания и опросник по симптомам. Были получены информированные согласия родителей до проведения исследования.

Инструментальная диагностика. Боковое рентгенографическое исследование носоглотки

Предыдущее исследование показало, что использование рентгенографии носоглотки в боковой проекции остается очень надежным и достоверным диагностическим тестом для оценки ГГМ [36]. Кроме того, некоторые исследования выявили хорошее соответствие рентгенологических данных эндоскопическим [37]. Для оценки проходимости дыхательных путей выполнялась боковая рентгенография по стандартной методике. Рентгенограммы получены на цифровом рентгенографическом комплексе Sitec DigiRAD-FP (Sitec Medical Co., Ltd., Республика Корея). Соотношение ГГМ и носоглотки (коэффициент АН) выражает размер глоточной миндалины; эти отношения были получены с помощью простых линейных измерений по боковым рентгенограммам черепа [38]. Коэффициент АН рассчитывали как отношение расстояния между крайней точкой передней выпуклости тени глоточной миндалины и прямой частью переднего края основного затылка к расстоянию между клиновидно-затылочным синхондрозом и задним концом твердого неба [39].

Фиброназофарингоскопия

Волоконно-оптическая эндоскопия чрезвычайно полезна для оценки размера глоточной миндалины [40]. Однако этот метод может подходить не всем пациентам в силу возраста или гипервозбудимости ребенка. Для получения полного изображения хоан одним и тем же оториноларингологом во всех оценках использовалась волоконно-оптическая видеориноскопия (PENTAX Europe GmbH, Гамбург, Германия). Перед выполнением назальной гибкой эндоскопии у всех пациентов использовали местную анестезию и вазоконстрикцию без какой-либо седации. Размеры глоточной миндалины были разделены на три категории в зависимости от расстояния между сошником и тканью глоточной миндалины, как описано ранее [35].

Опросник

В анкете родителям испытуемых задавался вопрос о наличии у детей аллергических заболеваний, лекарственной, пищевой аллергии, хронических заболеваний, как часто их дети болели в течение года, какова продолжительность заболевания и длительность грудного вскармливания.

Молекулярно-генетическое исследование

Был исследован полиморфизм *G-1082A* (rs1800896) гена IL-10 (местоположение – 1q32.1). Кроме того, определялось наличие в организме трех вирусов (*таблица*).

ВЭБ также известен как ВГЧ-4. Его клетки-мишени включают эпителиальные и В-клетки [41]. ЦМВ также называют ВГЧ-5. Его основными клетками-мишенями являются эпителиальные клетки, моноциты и лимфоциты [42]. ВГЧ-6 принадлежит к роду *Roseolovirus* подсемейства Betaherpesvirinae. Виды ВГЧ-6 делятся на два варианта – ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [43], которые проявляют тропизм к $CD4^+$ Т-лимфоцитам [44].

Извлечение ДНК

Для генотипирования геномную ДНК из периферической крови детей выделяли с помощью набора для ручного выделения геномной ДНК крови (НПК «Синтол», Москва, Россия) в соответствии с протоколом. Объем для выделения ДНК составлял 200 мкл, а выход ДНК – 10 мкг. Для оценки наличия вирусов были взяты образцы мазков из полости носа. Назальный секрет собирали стерильным стержневым мазком из носа, соблюдая правила асептики.

Полимеразная цепная реакция

Для изучения полиморфизма гена IL-10 *G-1082A* (rs1800896) использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием

● ***Таблица.*** Типы исследованных вирусов герпеса человека
● ***Table.*** Types of known Human Herpesviruses

Тип вирусов герпеса человека	Эквивалент	Целевая клетка
ВГЧ-4	Вирус Эпштейна – Барр, лимфокриптовирус	Эпителиоциты, В-лимфоциты
ВГЧ-5	Цитомегаловирус	Эпителиоциты, моноциты
ВГЧ-6А и ВГЧ-6В	Розеоловирус	Т-клетки

коммерчески доступных наборов (НПК «Синтол», Москва, Россия). В каждом наборе используются два аллель-специфических зонда, которые позволяют обнаруживать два аллеля полиморфизма. Использование аллель-специфичной ПЦР в одной пробирке уменьшило количество реакций и конкуренцию аллель-специфичных праймеров при отжиге на матрице, а также позволило лучше разделить аллели гомозиготных генотипов. Рост флуоресценции наблюдали в канале красителя FAM для обнаружения нормального генотипа G/G образца дикого типа. Рост флуоресценции наблюдался в канале красителя FAM и R6G при выявлении гетерозиготного генотипа G/A. Рост флуоресценции наблюдался в канале красителя R6G при выявлении гомозигот мутантного типа генотипа A/A. Условия количественной ПЦР были следующими: 95 °C 3 мин, 95 °C 15 сек, 60 °C 40 сек, 40 циклов. Мы использовали термоциклер CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, США) с программным обеспечением CFX Manager™.

Вирусы определяли количественной ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом (artus HHV-6 RG PCR Kit, QIAGEN, Hilden, Германия). Зонды, специфичные для ДНК ВГЧ-6А, были помечены флуорофором FAM™, а зонды, специфичные для ДНК ВГЧ-6В, – флуорофором, имеющим те же характеристики, что и Cy5. Зонд, специфичный для внутреннего контроля, был помечен флуорофором JOE. Вирусную нагрузку ЦМВ определяли в первых положительных образцах плазмы (мультиплексная ПЦР) с использованием набора для ПЦР artus CMV RG (QIAGEN, Hilden, Германия) и инструментов Rotor-Gene Q в соответствии с рекомендациями производителя. Выявление ДНК ВЭБ проводили с использованием набора для ПЦР artus EBV RG.

Статистическая обработка

Для анализа полученных данных были использованы R-language и статистическое программное обеспечение IBM SPSS Statistics 20.0. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между группами проводили с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали отношение шансов и 95%-й доверительный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты

Фиброназофарингоскопия была выполнена 104 пациентам, а боковая рентгенография носоглотки – 40 пациентам. На *рис. 1* представлены результаты боковой цефалометрической рентгенографии.

Аденоидно-назофарингеальное отношение рассчитывали как отношение расстояния между крайней точкой передней выпуклости тени глоточной миндалины (A) и прямым участком переднего края основного затылка (P) к расстоянию между клиновидно-затылочной костью, синхондрозом и задним концом твердого неба (N).

Из 40 рентгенологических случаев у 10 пациентов была обнаружена ГГМ с минимальной степенью (25%), в 16 случаях (40%) – с увеличением средней степени, в 12 случаях (30%) – максимальной степени. ГГМ не была обнаружена у двух пациентов с предшествующей аденотомией в анамнезе (5%).

Из 104 случаев эндоскопии ГГМ была обнаружена в 61 случае, в том числе у 18 пациентов (17%) с размером глоточной миндалины 1-й степени, у 23 пациентов (22%) с размером глоточной миндалины 2-й степени и у 20 пациентов (19%) с размером глоточной миндалины 3-й степени. ГГМ не была обнаружена в 43 случаях (42%), в том числе у 38 пациентов группы сравнения и у 5 пациентов с предшествующей аденотомией в анамнезе.

Опросник

Мы не обнаружили существенных различий между группами с ГГМ и без нее по лекарственной аллергии, носовым кровотечениям и атопическому дерматиту (*рис. 2*). Значимые различия выявлены для аллергических заболеваний, включая аллергический ринит и пищевую аллергию, хронический отит и хронический тонзиллит. Аллергические заболевания чаще встречались у пациентов с ГГМ (основная группа) по сравнению с пациентами без нее. Аллергическая болезнь преобладала в первой и второй подгруппе. Среди аллергических заболеваний частота только аллергического ринита была выше у детей с ГГМ (основная группа), чем без нее (группа сравнения). Доля аллергического ринита была больше в первой подгруппе больных ГГМ по сравнению со второй и третьей.

● ***Рисунок 1.*** Результаты боковой рентгенографии носоглотки
● ***Figure 1.*** The X-ray nasopharynx lateral view findings

A – без гипертрофии глоточной миндалины; B – с гипертрофией глоточной миндалины.

Анализ персистенции вирусной инфекции

Всего было собрано и исследовано 144 образца назофарингеального секрета для определения ВГЧ-6, ВЭБ и ЦМВ.

Было обнаружено, что у 81 (56%) пациента из 144 имелся хотя бы один вирус. Среди пациентов с положительными результатами на любой вирус герпеса (81 чел.) было выявлено, что у 31 (38,3%) имелось более одного вируса герпеса. Возраст этих пациентов составил менее 11 лет. Наиболее часто встречался ВГЧ-6 (80 пациентов, 55,6%), затем ВЭБ (22 пациента, 15,3%) и ЦМВ (21 пациент, 14,5%).

На *рис. 3* представлена частота заболеваемости инфекций ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 в группе сравнения и у детей, больных ГГМ. Распределение частоты ВГЧ-6 между группами с ГГМ и сравнения показало значительные различия (χ^2 = 3,92, p = 0,05). При этом распределение частоты ЦМВ между детьми контрольной и основной группы также выявило достоверные различия (χ^2 = 8, p = 0,005). Однако для ВЭБ не было обнаружено существенных различий (χ^2 = 3,58, p = 0,06).

На *рис. 4* показана частота вирусотрицательных и вирусположительных результатов между тремя подгруппами детей основной группы. В трех подгруппах пациентов достоверные различия показала частота ВГЧ-6 (χ^2 = 15,16, p = 0,0005), а также ВЭБ (χ^2 = 20,818, p = 0,02). В то же время мы не обнаружили существенных различий в распространении ЦМВ между этими подгруппами (χ^2 = 0,23, p = 0,86).

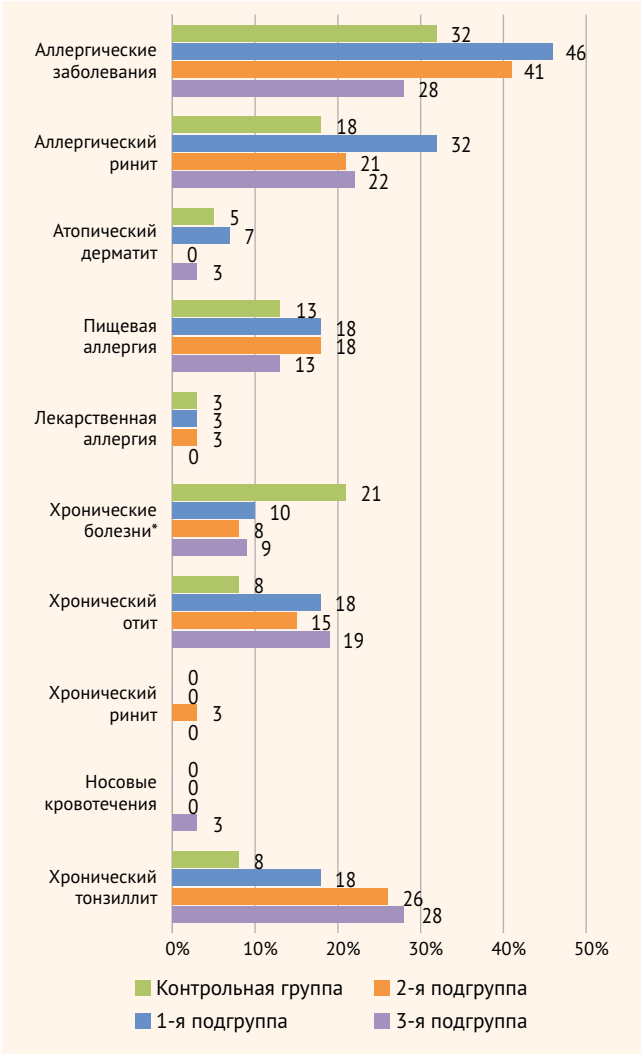
Полиморфизм rs1800896 гена IL-10

Распределение генотипов IL-10 rs1800896 в контрольной группе и у детей с ГГМ достоверно различалось (χ^2 = 6,71, p = 0,03). Частота аллеля A не имела достоверных различий между контрольной группой и детьми с ГГМ (χ^2 = 0,79, p = 0,37). Частота генотипа GG имела тенденцию к увеличению в контрольной группе по сравнению с основной группой детей. Результаты обобщены на *рис. 5A*.

Частота аллелей и генотипов для полиморфизма rs1800896 гена IL-10 в трех подгруппах детей суммирована на *рис. 5B*. Распределение генотипов достоверно различалось между тремя подгруппами больных ГГМ (p ⩽ 0,002). Частота двух аллелей показала достоверное различие между двумя подгруппами: второй и третьей (χ^2 = 6,04, p = 0,01) и первой и второй (χ^2 = 7,87, p = 0,005). Достоверно более высокая частота аллеля G и генотипов GG IL-10 (rs1800896-1082G/A) выявлена

● ***Рисунок 2.*** Клиническая характеристика исследуемых групп детей. Контрольная группа по сравнению с основной группой, включающей 1–3-ю подгруппу пациентов

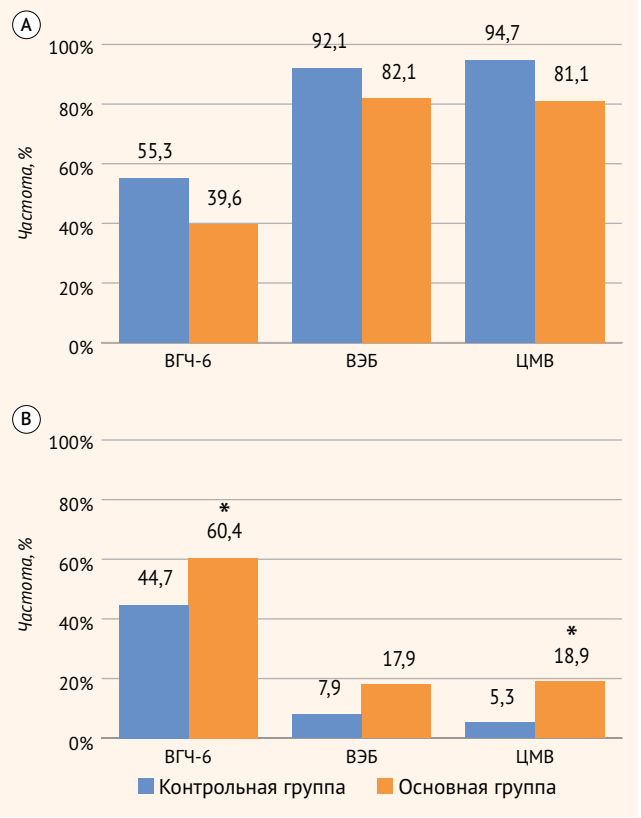
● ***Figure 2.*** Clinical characteristics of the study groups of children. The control group vs the treatment group, which includes the 1st to 3rd subgroup of patients



* Хронические заболевания, кроме оториноларингологических.

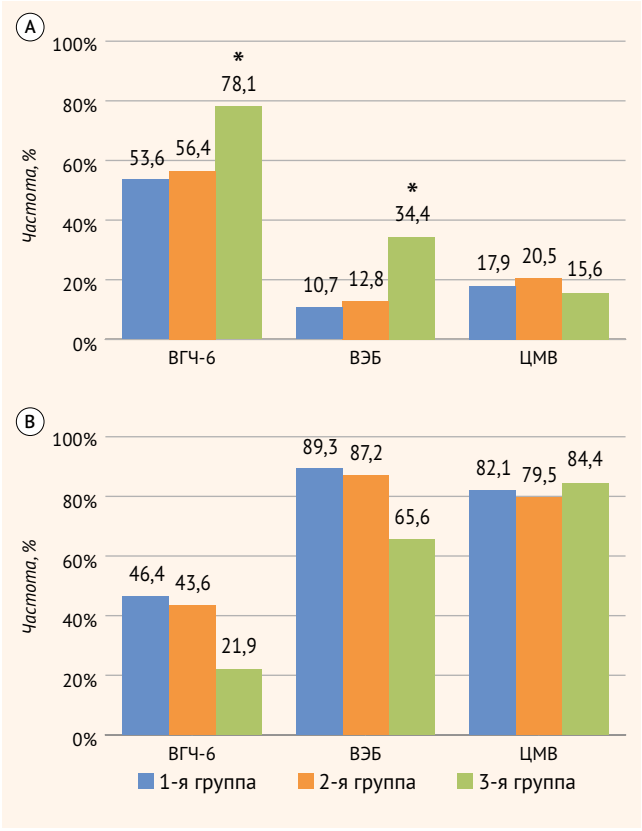
● ***Рисунок 3.*** Частота вирусной инфекции в контрольной и основной группе

● ***Figure 3.*** The frequencies of viral infection in the control and treatment groups



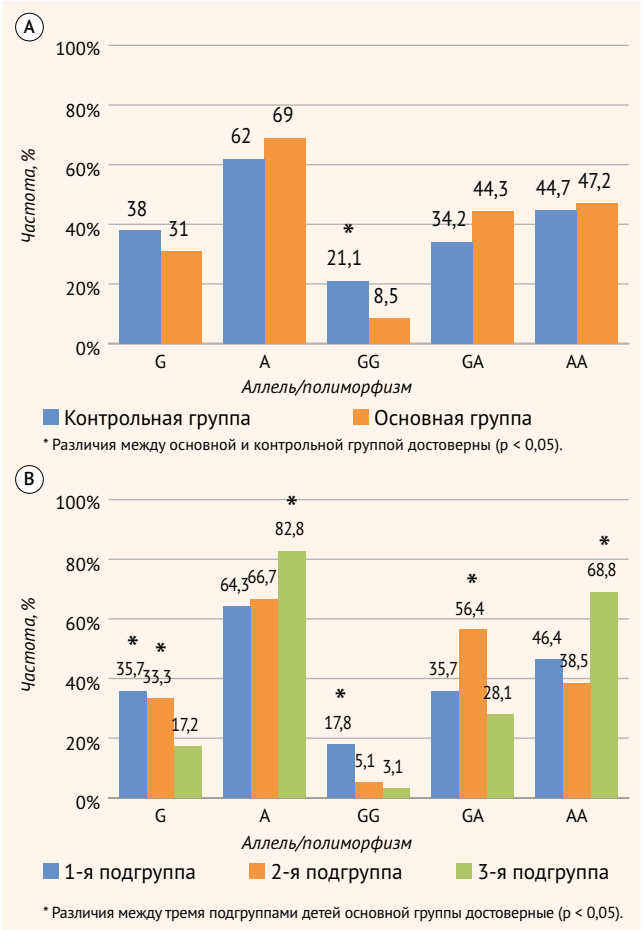
A – отрицательный результат; B – положительный результат.
У 31 пациента в основной и контрольной группе выявлено более одного вируса. ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа; ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр; ЦМВ – цитомегаловирус.
* Различия между основной и контрольной группой достоверны (p < 0,05).

● ***Рисунок 4.*** Частота вирусной инфекции в трех подгруппах детей основной группы
● ***Figure 4.*** The frequency of viral infection in three subgroups of children of the treatment group



A – отрицательный результат; B – положительный результат.
У 27 больных ГГМ выявлено более одного вируса. ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа; ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр; ЦМВ – цитомегаловирус.
* Существенные различия между тремя подгруппами.

● ***Рисунок 5.*** Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1800896 гена IL-10
● ***Figure 5.*** The frequencies of the IL-10 rs1800896 alleles and genotypes



* Различия между основной и контрольной группой достоверны ($p < 0,05$).
* Различия между тремя подгруппами детей основной группы достоверные ($p < 0,05$).

A – контрольная и основная группа; B – три подгруппы основной группы.
У 7 пациентов в анамнезе была аденотомия.

в первой подгруппе детей по сравнению с третьей. Достоверно более высокая частота генотипов ГГМ выявлена во второй подгруппе по сравнению с первой и третьей. Частота генотипов AA была выше в третьей подгруппе по сравнению с первой и второй.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что частота ВГЧ-6 и ЦМВ в контрольной и основной группе имела существенные различия. ВГЧ-6 был наиболее часто выявляемым вирусом у больных ГГМ по сравнению с ЦМВ и ВЭБ. Среди трех подгрупп детей с ГГМ ВГЧ-6 и ВЭБ чаще выявлялись в третьей подгруппе детей. В то же время мы не обнаружили существенных различий в распространении ЦМВ между тремя подгруппами. В некоторых исследованиях изучалось наличие ВПГ, ВЭБ и ЦМВ в тканях глоточной миндалины детей с ГГМ и хроническим аденоидитом [45–47]. ВГЧ-8 в небных и глоточной миндалинах у детей был обнаружен и показан в исследовании [24]. В то же время другое исследование показало, что ВЭБ обладает тропностью к носоглотке, и у детей старше 25 мес. больше шансов заразиться ВЭБ [48]. Герпесвирусы с высокой частотой обнаруживались в ткани глоточной миндалины у детей с ГГМ. Авторы статьи отмечают возможную связь между возникновением у пациентов ГГМ и наличием герпесвирусов [45]. Наши результаты также предполагают потенциальную связь между наличием ВГЧ-6 и ЦМВ и возникновением ГГМ. В проведенном исследовании мы показали, что ВГЧ-6 и ВЭБ могут влиять на развитие максимального размера ГГМ у детей.

Еще одним примечательным открытием этого исследования стало распределение генотипов IL-10 rs1800896 в контрольной и основной группе. Частота генотипа GG была выше в контрольной группе детей. Достоверно более высокая частота аллеля G и генотипов GG выявлена в первой подгруппе детей по сравнению со второй и третьей. Мы обнаружили достоверно более низкую частоту аллеля G и генотипов GG и GA в третьей подгруппе детей по сравнению со второй. Предыдущие исследования показали значительно более высокую частоту аллеля A и генотипов AA и AG IL-10 (rs1800896-1082G/A) у пациентов, устойчивых к инфекции ВГЧ-8 и ЦМВ, по сравнению с инфицированными [46]. Подобно этому отчету, другие исследования показали, что аллель IL-10 1082G был значительно выше у пациентов с опоясывающим герпесом [49]. Интересно, что другие исследования показали, что полиморфизм rs1800896 в гене IL-10 может быть

связан с заболеваемостью ВЭБ и вирусом, ассоциированным с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ВЭБ-ГЛГ) у детей, а генотип AA и аллель A могут быть чувствительными факторами риска для ВЭБ-ГЛГ [50]. Кроме того, в предыдущих работах было показано, что полиморфизм гена *MBL2* (SNP 49 C/T rs5030737) [23], генотипы AG + GG и AG по TLR4-D299G [51], Ugrp2 [52], генотипы 2R, 2R, IL-1Ra и T и T IL-1b [53] были связаны с повышенным риском развития ГГМ. Наши результаты позволяют предположить, что генотип GG по IL-10 rs1800896 играет роль в устойчивости к ГГМ и может предотвращать разрастание ткани глоточной миндалины до максимального размера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глоточная миндалина – это лимфоэпителиальная ткань, расположение которой представляет собой первую линию защиты от бактерий и вирусов. Мы предполагаем, что наличие инфекций ВГЧ-6 и ЦМВ влияет на развивающуюся ГГМ, а ВГЧ-6 и ЦМВ могут способствовать увеличению размера глоточной миндалины. Генотип GG для IL-10 *G-1082A* может играть роль в устойчивости к ГГМ и увеличении ткани глоточной миндалины до максимальных размеров. Будущие исследования также должны подтвердить наши выводы и изучить возможную роль других полиморфизмов генов IL в ГГМ. Поиск предикторов ГГМ продолжается. Однако необходимы дополнительные исследования для оценки роли герпесвирусов в патогенезе ГГМ, полиморфизма IL- 10 rs1800896 как прогностического значения ГГМ. Кроме того, патофизиология этого заболевания не до конца ясна. Выявление факторов, влияющих на иммунологический ответ, позволит получить важные данные для объяснения патогенеза ГГМ [54].

Поступила / Received 08.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 18.01.2023
Принята в печать / Accepted 20.01.2023

Список литературы / References

1. Schoem S.R., Darrow D.H. (eds.). *Pediatric Otolaryngology*. Washington, DC: American Academy of Pediatrics; 2012. 486.
2. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Карпов В.А. *Аденоиды. Консервативное и хирургическое лечение*. М.: Полиграфист и издатель; 2010. 171 с.
Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Karpov V.A. *Adenoids. Conservative and surgical treatment*. Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2010. 171 p. (In Russ.)
3. Ким И.А., Носуля Е.В., Рагимова Д.Р. Особенности приверженности лечению больных хроническим риносинуситом с полипами носа. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(1):81–86. https://doi.org/10.17116/otorino20228701181.
Kim I.A., Nosulya E.V., Ragimova D.R. Features of adherence to treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(1):81–86. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino20228701181.
4. Носуля Е.В., Ким И.А., Максимов В.А., Черных Н.М., Кравчук А.П. Частота и варианты пневматизации внутриносовых структур и их связь с хроническим синуситом. *Российская ринология*. 2021;29(3):155–160. https://doi.org/10.17116/rosrino202129031155.
Nosulya E.V., Kim I.A., Maksimov V.A., Chernykh N.M., Kravchuk A.P. Frequency and variants of pneumatization of intranasal structures and their association with chronic sinusitis. *Russian Rhinology*. 2021;29(3):155–160. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/rosrino202129031155.
5. Носуля Е.В., Кунельская В.Я., Ким И.А., Лучшева Ю.В., Козулина И.Е. Эффективность и перспективы применения комбинированного назального спрея олопатадина и мометазона для лечения аллергического ринита. *Российская ринология*. 2021;29(3):167–172. https://doi.org/10.17116/rosrino202129031167.
Nosulya E.V., Kunelskaya V.Ya., Kim I.A., Luchsheva Yu.V., Kozulina I.E. Efficacy and potential of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of allergic rhinitis. *Russian Rhinology*. 2021;29(3):167–172. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/rosrino202129031167.
6. Егоров В.И., Голубева О.Б., Василенко И.А. Особенности динамики параметров носового дыхания у детей с аденоидитом. *Голова и шея. Российский журнал*. 2022;10(Прил. 2):87–90. https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.2.S2.87-90.
Egorov V.I., Golubeva O.B., Vasilenko I.A. Features of the dynamics of nasal breathing parameters in children with adenoiditis. *Head and Neck. Russian Journal*. 2022;10(Suppl. 2):87–90. (In Russ.) https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.2.S2.87-90.
7. Кастыро И.В., Решетов И.В., Попадюк В.И., Торшин В.И., Ермакова Н.В., Карпухина О.В. и др. Изучение физиологических эффектов новой модели септопластики у крыс. *Голова и шея. Российский журнал*. 2020;8(2):33–38. Режим доступа: https://hnj.science/wp-content/uploads/2020/06/2_2020.pdf.
Kastyro I.V., Reshetov I.V., Popadyuk V.I., Torshin V.I., Ermakova N.V., Karpukhina O.V. et al. Studying the physiological effects of a new model of septoplasty in rats. *Head and Neck. Russian Journal*. 2020;8(2):33–38. (In Russ.) Available at: https://hnj.science/wp-content/uploads/2020/06/2_2020.pdf.
8. Кастыро И.В., Решетов И.В., Хамидулин Г.В., Шилин С.С., Торшин В.И., Костяева М.Г. и др. Влияние хирургической травматизации в полости носа на экспрессию белка p53 в гиппокампе крыс. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021;497(1):194–198. https://doi.org/10.31857/S2686738921020116.
Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., Shilin S.S., Torshin V.I., Kostyaeva M.G. et al. Influence of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Expression of p53 Protein in the Hippocampus of Rats. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2021;497(1):99–103. https://doi.org/10.1134/S160767292102006X.
9. Драгунова С.Г., Решетов И.В., Косырева Т.Ф., Северин А.Е., Хамидулин Г.В., Шмаевский П.Е. и др. Сравнение эффектов моделирования септопластики и синус-лифтинга у крыс на изменение вариабельности сердечного ритма. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021;498(1):227–232. https://doi.org/10.31857/S2686738921030045.
Dragunova S.G., Reshetov I.V., Kosyreva T.F., Severin A.E., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E. et al. Comparison of the Effects of Septoplasty and Sinus Lifting Simulation in Rats on Changes in Heart Rate Variability. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2021;498(1):165–169. https://doi.org/10.1134/S1607672921030029.
10. Торшин В.И., Кастыро И.В., Решетов И.В., Костяева М.Г., Попадюк В.И. Взаимосвязь между p53-позитивными нейронами и темными нейронами в гиппокампе крыс после хирургических вмешательств на перегородке носа. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2022;502(1):37–42. https://doi.org/10.31857/S2686738922010206.
Torshin V.I., Kastyro I.V., Reshetov I.V., Kostyaeva M.G., Popadyuk V.I. The Relationship between p53-Positive Neurons and Dark Neurons in the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2022;502(1):30–35. https://doi.org/10.1134/S1607672922010094.
11. Демяшкин Г.А., Кастыро И.В., Сидорин А.В., Борисов Я.С. Иммунофенотипические особенности назофарингеальной карциномы. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(5):40–44. https://doi.org/10.17116/otorino20188305140.
Demyashkin G.A., Kastyro I.V., Sidorin A.V., Borisov Ya.S. The specific immunophenotypic features of nasopharyngeal carcinoma. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(5):40–44. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino20188305140.
12. Кастыро И.В., Романко Ю.С., Мурадов Г.М., Попадюк В.И., Калмыков И.К., Костяева М.Г. и др. Фотобиомодуляция острого болевого синдрома после септопластики. *Biomedical Photonics*. 2021;10(2):34–41. https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-2-34-41.
Kastyro I.V., Romanko Yu.S., Muradov G.M., Popadyuk V.I., Kalmykov I.K., Kostyaeva M.G. et al. Photobiomodulation of acute pain syndrome after septoplasty. *Biomedical Photonics*. 2021;10(2):34–41. https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-2-34-41.
13. Кастыро И.В., Попадюк В.И., Мурадов Г.М., Решетов И.В. Низкоинтенсивная лазерная терапия как метод снижения стрессовых реакций после септопластики. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021;500(1):446–450. https://doi.org/10.31857/S2686738921050176.
Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Muradov G.M., Reshetov I.V. Low-Intensity Laser Therapy As a Method to Reduce Stress Responses after Septoplasty. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2021;500(1):300–303. https://doi.org/10.1134/S1607672921050112.
14. Попадюк В.И., Кастыро И.В., Ермакова Н.В., Торшин В.И. Септопластика и тонзиллэктомия: сравнение эффективности местных анестетиков с позиций острого стресс-ответа. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(3):7–11. https://doi.org/10.17116/otorino20168137-11.

Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Ermakova N.V., Torshin V.I. Septoplasty and tonsillectomy: acute stress response as a measure of effectiveness of local anesthetics. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2016;81(3):7–11. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino20168137-11.
15. Marseglia G.L., Caimmi D., Pagella F., Matti E., Labó E., Licari A. et al. Adenoids during childhood: the facts. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(Suppl. 4):1–5. https://doi.org/10.1177/03946320110240S401.
16. Boyaka P.N., Wright P.F., Marinaro M., Kiyono H., Johnson J.E., Gonzales R.A. et al. Human nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissues. Functional analysis of subepithelial and intraepithelial B and T cells from adenoids and tonsils. *Am J Pathol.* 2000;157(6):2023–2035. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64841-9.
17. Valsecchi C., Tagliacarne S.C., Brambilla I., Klersy C., Benazzo M., Montagna L. et al. Detection of IL10-producing B cell (B10) in adenoids of atopic children with adenoidal hypertrophy. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):30. https://doi.org/10.1186/s13052-018-0471-3.
18. Diehl S., Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol.* 2002;39(9):531–536. https://doi.org/10.1016/s0161-5890(02)00210-9.
19. Komorowska A., Komorowski J., Banasik M., Lewkowicz P., Tchórzewski H. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(7):937–941. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.01.035.
20. Groux H., Cottrez F. The complex role of interleukin-10 in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2003;20(4):281–285. https://doi.org/10.1016/s0896-8411(03)00044-1.
21. Levy Y., Brouet J.C. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bcl-2 protein. *J Clin Invest.* 1994;93(1):424–428. https://doi.org/10.1172/JCI116977.
22. Marcano-Acuña M.E., Carrasco-Llatas M., Tortajada-Girbés M., Dalmau-Galofre J., Codoñer-Franch P. Impact of adenotonsillectomy on the evolution of inflammatory markers. *Clin Otolaryngol.* 2019;44(6):983–988. https://doi.org/10.1111/coa.13423.
23. Turner D.M., Williams D.M., Sankaran D., Lazarus M., Sinnott P.J., Hutchinson I.V. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet.* 1997;24(1):1–8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001.x.
24. Chagas C.A., Endo L.H., Sakano E., Pinto G.A., Brousset P., Vassallo J. Detection of herpesvirus type 8 (HHV8) in children's tonsils and adenoids by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(1):65–72. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.04.030.
25. Silvoniemi A., Mikola E., Ivaska L., Jeskanen M., Löyttyniemi E., Puhakka T. et al. Intratonsillar detection of 27 distinct viruses: A cross-sectional study. *J Med Virol.* 2020;92(12):3830–3838. https://doi.org/10.1002/jmv.26245.
26. Davison A.J. Comparative analysis of the genomes. In: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 2. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47439/.
27. Asyesha R., Murtaz-ul-Hasan, Kifayatullah, Akhtar N. Recent understanding of the classification and life cycle of herpesvirus: a review. *Science Letters.* 2017;5(2):195–207. Available at: http://thesciencepublishers.com/science_letters/files/v5i2-12-132017036-SL.pdf.
28. Sehrawat S., Kumar D., Rouse B.T. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:177. https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00177.
29. Wang X., Yang F., Xu G., Zhong S. The roles of IL-6, IL-8 and IL-10 gene polymorphisms in gastric cancer: A meta-analysis. *Cytokine.* 2018;111:230–236. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.08.024.
30. Seifart C., Plagens A., Dempfle A., Clostermann U., Vogelmeier C., von Wichert P., Seifart U. TNF-alpha, TNF-beta, IL-6, and IL-10 polymorphisms in patients with lung cancer. *Dis Markers.* 2005;21(3):157–165. https://doi.org/10.1155/2005/707131.
31. Bandil K., Singhal P., Dogra A., Rawal S.K., Doval D.C., Varshney A.K., Bharadwaj M. Association of SNPs/haplotypes in promoter of TNF A and IL-10 gene together with life style factors in prostate cancer progression in Indian population. *Inflamm Res.* 2017;66(12):1085–1097. https://doi.org/10.1007/s00011-017-1088-5.
32. Hong P., Feng W.Y., Fu L.H., Jin J., Fu J.P. Associations between genetic polymorphisms in interleukin-10 and hematological oncology: evidence from a meta-analysis. *Cancer Biol Ther.* 2020;21(4):372–378. https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1702404.
33. Yaghobi R., Alizadeh F., Khodavandi A. Interaction between Herpes Virus Infections and IL10 and Risk of Bone Marrow Suppression. *Int J Organ Transplant Med.* 2018;9(3):119–125. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252181/.
34. Haanpää M., Nurmikko T., Hurme M. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(2):112–124. https://doi.org/10.1080/00365540110077218.
35. Josephson G.D., Duckworth L., Hossain J. Proposed definitive grading system tool for the assessment of adenoid hyperplasia. *Laryngoscope.* 2011;121(1):187–193. https://doi.org/10.1002/lary.21215.
36. Saedi B., Sadeghi M., Mojtahed M., Mahboubi H. Diagnostic efficacy of different methods in the assessment of adenoid hypertrophy. *Am J Otolaryngol.* 2011;32(2):147–151. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2009.11.003.
37. Pathak K., Ankale N.R., Harugop A.S. Comparison Between Radiological Versus Endoscopic Assessment of Adenoid Tissue in Patients of Chronic Adenoiditis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl. 1):981–985. https://doi.org/10.1007/s12070-019-01669-z.
38. Fujioka M., Young L.W., Girdany B.R. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. *AJR Am J Roentgenol.* 1979;133(3):401–404. https://doi.org/10.2214/ajr.133.3.401.
39. Huang C.C., Wu P.W., Chen C.L., Wang C.H., Lee T.J., Tsai C.N., Chiu C.H. IL-17A expression in the adenoid tissue from children with sleep disordered breathing and its association with pneumococcal carriage. *Sci Rep.* 2018;8(1):16770. https://doi.org/10.1038/s41598-018-35169-x.
40. Mlynarek A., Tewfik M.A., Hagr A., Manoukian J.J., Schloss M.D., Tewfik T.L., Choi-Rosen J. Lateral neck radiography versus direct video rhinoscopy in assessing adenoid size. *J Otolaryngol.* 2004;33(6):360–365. https://doi.org/10.2310/7070.2004.03074.
41. Chen J., Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43(6):674–683. https://doi.org/10.1093/femsre/fuz023.
42. Chen S.J., Wang S.C., Chen Y.C. Antiviral Agents as Therapeutic Strategies Against Cytomegalovirus Infections. *Viruses.* 2019;12(1):21. https://doi.org/10.3390/v12010021.
43. Kondo K., Yamanishi K. HHV-6A, 6B, and 7: molecular basis of latency and reactivation. In: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 47. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47366/.
44. Mori Y. Recent topics related to human herpesvirus 6 cell tropism. *Cell Microbiol.* 2009;11(7):1001–1006. https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01312.x.
45. Karlıdağ T., Bulut Y., Keleş E., Alpay H.C., Seyrek A., Orhan İ. et al. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2012;22(1):32–37. https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2012.006.
46. Покровская Е.М., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р., Хаертынов Х.С., Красножен В.Н. Оптимизация лечения гипертрофии органов лимфатического кольца глотки у детей, инфицированных вирусами герпеса. *Практическая медицина.* 2020;18(6):133–137. https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-6-133-137.
Pokrovskaya E.M., Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaliullina K.R., Khaertinov Kh.S., Krasnozhen V.N. Optimization of treatment of lymphopharyngeal ring organ hypertrophy in children infected with herpes viruses. *Practical Medicine.* 2020;18(6):133–137. (In Russ.) https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-6-133-137.
47. Sato M., Li H., Ikizler M.R., Werkhaven J.A., Williams J.V., Chappell J.D. et al. Detection of viruses in human adenoid tissues by use of multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2009;47(3):771–773. https://doi.org/10.1128/JCM.02331-08.
48. Endo L.H., Sakano E., Camargo L.A., Ferreira D.R., Pinto G.A., Vassallo J. The EBV action in tonsils and adenoids. *Int Congr Ser.* 2003;1257:263–267. https://doi.org/10.1016/S0531-5131(03)01161-0.
49. Park S.J., Cho J.W., Lee K.S. Single Nucleotide Polymorphisms of Interleukin-10 Promoter Gene in Korean Herpes Zoster Patients. *Korean J Dermatol.* 2006;44(11):1325–1331. Available at: https://koreamed.org/SearchBasic.php?RID=2087192.
50. Jiang L., Wu X.J., Huang J.B., Chen C., Xu H.G., Xue H.M. Relationship between Single Nucleotide Polymorphisms of IL2RA, IL-10 Gene and Epstein-Barr Virus Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosisin in children. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020;28(2):646–651. (In Chinese) https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.02.048.
51. Babademez M.A., Özdaş T., Özdaş S. The common genetic variants of toll-like receptor and susceptibilityto adenoid hypertrophy: a hospital-based cohort study. *Turk J Med Sci.* 2016;46(5):1449–1458. https://doi.org/10.3906/sag-1511-16.
52. Atilla M.H., Özdaş S., Özdaş T., Baştimur S., Muz S.E., Öz I. et al. Association of Ugrp2 gene polymorphisms with adenoid hypertrophy in the pediatric population. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(5):599–607. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.07.004.
53. Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии у детей гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и атопического марша. *Вестник оториноларингологии.* 2013;78(6):18–23. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-4668201364.
Shabaldina E.V., Shabaldin A.V., Riazantsev S.V., Simbirtsev A.S. The role of cytokine gene polymorphisms in the development of hypertrophy of the tonsils of the lymphoid pharyngeal ring and atopic march in the children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2013;78(6):18–23. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-4668201364.
54. Lomaeva I., Aghajanyan A., Dzhaparidze L., Gigani O.B., Tskhovrebova L.V., Gigani O.O., Popadyuk V.I. Adenoid Hypertrophy Risk in Children Carriers of G-1082A Polymorphism of IL-10 Infected with Human Herpes Virus (HHV6, EBV, CMV). *Life (Basel).* 2022;12(2):266. https://doi.org/10.3390/life12020266.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Кастыро И.В., Попадюк В.И., Кириченко И.М.**
Написание текста – **Попадюк В.И., Кастыро И.В., Михальская П.В.**
Сбор и обработка материала –**Михальская П.В., Кастыро И.В.**
Анализ материала – **Коршунова И.А., Чернолев А.И.**
Обзор литературы – **Спирин Е.А., Гусев К.С., Дубова В.В., Долгоновская А.С, Шаламов К.П.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Igor V. Kastyro, Valentin I. Popadyuk, Irina M. Kirichenko**
Text development – **Polina V. Mikhalskaia, Igor V. Kastyro, Valentin I. Popadyuk**
Collection and processing of material – **Polina V. Mikhalskaia, V. Kastyro**
Material analysis – **Irina A. Korshunova, Anna I. Chernolev**
Literature review – **Evgeny A. Spirin, Kirill S. Gusev, Valeriya V. Dubova, Anastasia S. Dolgonovskaya, Konstantin P. Shalamov**

Информация об авторах:

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0003-3309-4683; lorval04@mail.ru
Кастыро Игорь Владимирович, д.м.н., профессор кафедры пластической хирургии факультета непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0001-6134-3080; ikastyro@gmail.com
Коршунова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0003-3447-1866; korshunova-ia@rudn.ru
Чернолев Анна Ильинична, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0003-3082-3182; chernolev-ai@rudn.ru
Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0001-6966-8656; loririna@yandex.ru
Михальская Полина Васильевна, аспирант Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-8845-0529; polinamikhalskaia@gmail.com
Спирин Евгений Андреевич, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-6736-690X; spirin.evgeny2018@gmail.com
Гусев Кирилл Сергеевич, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-3755-028X; Ya.gusevkirill@yandex.ru
Дубова Валерия Валерьевна, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0003-1318-5078; dubova.valera@list.ru
Долгоновская Анастасия Сергеевна, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-3678-325X; 1032201747@pfur.ru
Шаламов Константин Павлович, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-0563-2694; Snailik2001@mail.ru

Information about the authors:

Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3309-4683; lorval04@mail.ru
Igor V. Kastyro, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Plastic Surgery of the Faculty of Continuous Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6134-3080; ikastyro@gmail.com
Irina A. Korshunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3447-1866; korshunova-ia@rudn.ru
Anna I. Chernolev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3082-3182; chernolev-ai@rudn.ru
Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6966-8656; loririna@yandex.ru
Polina V. Mikhalskaia, Postgraduate Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8845-0529; polinamikhalskaia@gmail.com
Evgeny A. Spirin, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6736-690X; spirin.evgeny2018@gmail.com
Kirill S. Gusev, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3755-028X; Ya.gusevkirill@yandex.ru
Valeriya V. Dubova, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1318-5078; dubova.valera@list.ru
Anastasia S. Dolgonovskaya, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3678-325X; 1032201747@pfur.ru
Konstantin P. Shalamov, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0563-2694; Snailik2001@mail.ru