

УДК 616-002-008.953-092

DOI: 10.14427/jipai.2017.1.74

## Функциональный статус нейтрофилов у детей с осложненным течением хронического аденоидита

Е.Н. Кологривова, Р.И. Плешко, Н.В. Щербик, А.В. Староха, А.И. Овчинникова  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

## The functional status of neutrophils in children with morbidity of chronic adenoiditis

E.N. Kologrivova, R.I. Pleshko, N.V. Sherbik, A.V. Starocha, A.I. Ovchinnikova  
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

### Аннотация

Нейтрофильным лейкоцитам в последнее время уделяется значительное внимание в связи с появлением новых сведений о функциональной гетерогенности этой клеточной популяции, что во многом определяет направленность и характер воспалительного процесса.

**Цель:** изучение морфофункциональных особенностей нейтрофилов крови и структурной организации глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, осложненным экссудативным средним отитом.

**Материалы и методы:** У 38 детей в возрасте от 3 до 7 лет (25 - с неосложненным хроническим аденоидитом, 13 - с аденоидитом, осложненным экссудативным средним отитом) в нейтрофилах периферической крови цитохимически определяли активность кислой и щелочной фосфатазы, катионных белков, проводили постановку НСТ-теста. На гистологических препаратах биоптатов, полученных в ходе аденотомии (10 - у пациентов с неосложненным хроническим аденоидитом, 13 - с хроническим аденоидитом, осложненным экссудативным средним отитом) оценивали удельную площадь фолликулов, диффузной лимфоидной ткани, сосудов, фиброзной ткани, а также наличие и состав внутриэпителиального инфильтрата, тип покровного эпителия.

**Результаты:** При осложненном течении хронического аденоидита, наряду со снижением активности кислой фосфатазы в нейтрофилах крови [0,26 (0,22; 0,32);  $p=0,03$ ], в большей степени, чем при неосложненной форме заболевания [0,32 (0,28; 0,36)], выражено уменьшение удельной площади фолликулов ( $p=0,04$ ). Активности кислород-зависимых механизмов цитотоксичности нейтрофилов периферической крови, оцененная в НСТ-тесте, у детей с осложненным и не осложненным течением хронического аденоидита не различалась.

**Заключение:** Снижение активности кислой фосфатазы нейтрофилов в условиях сохранения способности к генерации активных форм кислорода может быть одним из причинных факторов хронизации аденоидита, морфологических перестроек в подэпителиальной лимфоидной ткани и развития экссудативного среднего отита.

### Summary

Neutrophils have recently been attracting significant attention, due to appearance of new information on functional heterogeneity of this cell population that significantly determines pathways and features of pathological process.

**Objective:** to determine morphological and functional features of neutrophils and structure of pharyngeal tonsil in children with adenoiditis and otitis media with effusion.

**Materials and Methods:** In 38 children aged 3 to 7 years (25 - with uncomplicated chronic adenoiditis, 13 - with adenoiditis complicated with secretory otitis media) activity of acid and alkaline phosphatases and activity of cationic proteins was determined in peripheral blood neutrophils by cytochemical methods; NBT test was performed. Relative area of follicles, diffuse lymphoid tissue, blood vessels, fibrous tissue, as well as the presence and composition of intraepithelial infiltration, type of surface epithelium was evaluated on histological specimens of biopsies obtained during adenotomy (10 - in patients with uncomplicated chronic adenoiditis, 13 - with chronic adenoiditis complicated with secretory otitis media). **Results:** Decrease of the relative area of follicles ( $p = 0.04$ ) as well as decline of the activity of acid phosphatase in the blood neutrophils [0.26 (0.22, 0.32) vs 0.32 (0.28; 0.36);  $p = 0.03$ ] was observed during complicated course of chronic adenoiditis compared to uncomplicated form of the disease. Activity of oxygen-dependent mechanisms of cytotoxicity of peripheral blood neutrophils, assessed in NBT-test, did not differ between children with complicated and uncomplicated course of chronic adenoiditis.

**Conclusion:** Reduced neutrophil acid phosphatase activity with intact ability to generate reactive oxygen species may be one of the causative factors of chronic adenoiditis, subepithelial morphological rearrangements in lymphoid tissue and development of exudative otitis media.

**Ключевые слова**

Нейтрофилы, глоточная миндалина, хроническое воспаление

**Keywords**

Neutrophil, pharyngeal tonsil, chronic inflammation

**Введение**

Хронический аденоидит (ХА) и связанные с ним осложнения, в частности, экссудативный средний отит (ЭСО), относятся к наиболее часто встречающимся заболеваниям детского возраста [1, 2]. Механизм формирования этих осложнений до конца непонятен, но значительную роль может играть постоянное присутствие микроорганизмов на поверхности миндалины в связи с несостоятельностью системы врожденного иммунитета. Ключевым компонентом врожденных иммунных реакций являются нейтрофилы [3]. В последнее время появились данные о функциональной гетерогенности нейтрофилов, выделении про- и противовоспалительных, противоопухолевых, "агрессивных" и других их субпопуляций, отличающихся своеобразием реагирования при разных патологических процессах и определяющих исход заболеваний [4]. Низкая эффективность факторов врожденного иммунитета слизистой оболочки носоглотки может стать главным патогенетическим звеном функциональной несостоятельности подэпителиальной лимфоидной ткани и развития осложнений [5].

Цель работы: изучить особенности функционального состояния нейтрофилов крови и структурной организации глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, осложненным экссудативным средним отитом.

**Материал и методы исследования**

Обследованы 38 детей в возрасте от 3 до 7 лет с хроническим воспалением глоточной миндалины. В первую группу (n=25) вошли пациенты с диагнозом "хронический аденоидит". Вторую группу (n=13) составили пациенты с диагнозом "хронический аденоидит, осложнённый экссудативным средним отитом". Клиническое обследование пациентов проводилось на базе кафедры оториноларингологии СибГМУ (г.Томск) с информированного согласия родителей обследуемых детей.

Материалами исследования являлись мазки, приготовленные из венозной крови, и гистологические препараты глоточной миндалины.

Функциональный статус нейтрофилов оценивали с использованием ряда цитохимиче-

ских тестов. Результаты учитывали на световом микроскопе Axioscope 40 (Zeiss, Германия), x400. Состояние кислородозависимых систем цитотоксичности нейтрофилов оценивали в тесте с восстановлением нитросинего тетразолия (НСТ-тест) по методике Park В.Н. [6] в модификации Климова В.В. и Кошовкиной Т.В. [7]. Результаты спонтанного и стимулированного НСТ-теста оценивали полуколичественным методом с использованием принципа Астальди и выражением результата в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК) [8]:

$$\text{СЦК} = (0 \cdot A + 1 \cdot B + 2 \cdot C + 3 \cdot D) / 100,$$

где: А – доля нейтрофилов без гранул диформаза в цитоплазме, В – доля клеток с гранулами диформаза, занимающими 1/4 площади цитоплазмы, С – доля клеток с гранулами диформаза, занимающими 1/2 цитоплазмы нейтрофилов, D – доля клеток с гранулами диформаза, занимающими всю площадь клетки.

В качестве компонентов кислородонезависимой системы цитотоксичности нейтрофилов были изучены активность кислой и щелочной фосфатаз, и катионных белков. Активность кислой фосфатазы определяли методом азосочетания по А. Goldberg, Т. Barka [8]. Активность щелочной фосфатазы определяли методом М. S. Burstone [8]. Результаты оценивали полуколичественным методом с использованием принципа Астальди и выражением результата в виде СЦК

Содержание катионных белков нейтрофилов определяли на мазках, окрашенных по методу М.Г. Шубича [8]. Диффузный характер распределения катионных белков в нейтрофилах позволил нам оценить результаты количественным методом с использованием программы ImageJ. Для этого в 100 клетках каждого препарата определялась оптическая плотность вещества (А) на основании ослабления интенсивности светового пучка при прохождении объекта:

$$A = \lg I_0 / I = \epsilon \cdot C \cdot l,$$

где  $I_0$  – интенсивность светового пучка исходного раствора (фона); I – интенсивность

светового пучка, прошедшего через цитоплазму клетки; – коэффициент поглощения (экстинкции) вещества,  $l$  – толщина поглощающего слоя,  $C$  – объемная концентрация вещества. С использованием автоматизированной программы были получены показатели оптической плотности, которые оценивались нами как содержание катионных белков в цитоплазме нейтрофилов.

Морфометрическое исследование аденоидных вегетаций проведено на гистологических препаратах биоптатов, полученных в ходе аденотомии, у 23 детей, в том числе, у 10 - с не осложненным ХА, и у 13 - с ХА, осложненным ЭСО. Морфометрические исследования проводили на цифровых фотографиях срезов, окрашенных гематоксилином–эозином, с использованием микроскопа AxioVision (Zeiss, Германия), а также компьютерных программ AxioVision 4.8 и ImageJ 1.49 методом точечного счета по Г.Г.Автандилову [9]. В качестве размерности был выбран 1 мм<sup>2</sup>. Оценена удельная площадь всех структурных составляющих глоточной миндалины (фолликулов, диффузной лимфоидной ткани, сосудов, фиброзной ткани), а также наличие и состав внутриэпителиального инфильтрата, тип покровного эпителия.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ SPSS Statistica 17.0. Характер распределения определяли по критерию Шапиро-Уилка, достоверность различий оценивалась с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианных значений (Me) и квартильного диапазона (Q1-Q3, 25-75% кварти-

ли). Для выявления корреляционной зависимости использовался коэффициент Спирмена ( $\rho$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез ( $p$ ) принимался, равным 0,05.

### Результаты

Цитохимическое исследование нейтрофилов периферической крови основывалось на количественном определении активности кислой и щелочной фосфатаз, на количественной оценке содержания катионных белков с помощью программы ImageJ и анализе активности кислородозависимых механизмов цитотоксичности в тесте с восстановлением НСТ (Табл.1).

Исследование показало, что показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста, отражающего, главным образом, активность НАДФН-обусловленных кислородзависимых механизмов цитотоксичности нейтрофилов, в группах не различались. Количественная оценка содержания катионных белков и активности щелочной фосфатазы также не выявила значимых различий между группами. Статистически значимо группы различались по активности кислой фосфатазы: у пациентов с осложненным течением хронического аденоидита активность этого фермента, участвующего в деградации поглощенного при фагоцитозе материала, была снижена ( $p=0,03$ ).

При гистологическом исследовании было выявлено, что глоточная миндалина у детей с ХА имеет мозаичное покрытие с чередованием мерцательного и многослойного плоского эпителия. У пациентов обеих клинических групп

**Таблица 1. Цитохимические параметры нейтрофилов периферической крови у детей с осложненным и неосложненным хроническим аденоидитом; Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)**

Исследуемый параметр	Неосложненный хронический аденоидит (n=25)	Хронический аденоидит, осложненный отитом (n=13)	Коэффициент U, уровень значимости различий (p)
Спонтанный НСТ-тест, СЦК	0,09 (0,05; 0,3)	0,16 (0,04; 0,41)	U=106,0 p=0,58
Стимулированный НСТ-тест, СЦК	1,2 (0,63; 1,47)	1,25 (0,51; 1,99)	U=107,0 p=0,59
Активность щелочной фосфатазы, СЦК	0,64 (0,58; 1,05)	0,55 (0,52; 0,72)	U=36, p=0,08
Содержание катионных белков, у.е.	0,18 (0,15; 0,21)	0,19 (0,16; 0,22)	U=118,0 p=0,50
Активность кислой фосфатазы, СЦК	0,32 (0,28; 0,36)	0,26 (0,22; 0,32)	U= 91,5 p=0,03

Примечание: n – число обследованных в группе; СЦК – средний цитохимический коэффициент.

фолликулы в миндалях были переменными по размерам и форме, объем диффузной лимфоидной ткани также варьировал. Зоны фиброза имели как диффузный, так и очаговый характер, отсутствовала какая-либо закономерность в расположении сосудов. Морфометрические исследования не выявили межгрупповых различий в объемах фиброзной ткани и сосудистой зоны исследуемых биоптатов, а также наличии внутриэпителиальной инфильтрации (Табл.2).

Между тем, при неосложненном течении ХА глоточные миндалины отличались более крупными лимфоидными фолликулами, которые располагались плотно, с небольшим количеством межфолликулярной лимфоидной ткани между ними. Это нашло отражение в результатах морфометрического исследования: у детей с ХА, осложненным ЭСО, была значимо меньше удельная площадь фолликулов ( $p=0,04$ ), но больше объем диффузной лимфоидной ткани ( $p=0,008$ ), по сравнению с таковыми у детей с не осложненным течением ХА (Табл. 2).

Несмотря на отсутствие количественных различий в объеме фиброзной ткани в небных миндалях у обследованных детей, при проведении корреляционного анализа были выявлены сильные связи в соотношении стромы и паренхимы. Так, в группе пациентов с не осложненным хроническим аденоидитом отмечена отрицательная корреляционная связь между фиброзом и удельной площадью фолликулов ( $r=-0,84$ ;  $p<0,001$ ), а в группе детей с ХА, осложненным ЭСО, – обратная зависимость между удельными площадями фиброза и диффузной лимфоидной ткани ( $r=-0,72$ ;  $p=0,02$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о развитии соединительной

ткани в первом случае - за счет лимфоидных фолликулов, во втором - через замещение межфолликулярной лимфоидной зоны.

### Обсуждение

Нейтрофилы относятся к основным эффекторным клеткам воспаления и, как фагоцитирующие клетки, обладают мощным арсеналом цитотоксических субстанций. Для оценки функционального состояния нейтрофилов в нашей работе было проведено цитохимическое исследование кислородзависимых и кислороднезависимых систем цитотоксичности.

Мощным антимикробным инструментом нейтрофилов является НАДФН-оксидазная система. Активированные нейтрофилы при помощи находящейся в цитоплазматической мембране НАДФН-оксидазы генерируют активные формы кислорода (АФК) во внеклеточное пространство, а из гранул нейтрофилов кислородные радикалы поступают непосредственно в сформировавшуюся фаголизосому [10]. Однако основной функцией НАДФН-оксидазы и АФК остается киллинг микроорганизмов еще до стадии образования фагосомы, т.е. во внеклеточном пространстве [10]. Высокая активность фермента в процессе воспаления может негативно влиять на окружающие ткани в связи с чрезмерной и/или неконтролируемой активацией и накоплением АФК и повреждением не только микроорганизмов, но и клеток паренхимы. Наши исследования показали, что активность нейтрофилов в НСТ-тесте, характеризующем, прежде всего, состояние НАДФН-оксидазной системы, у детей с различными клиническими вариантами ХА не различалась, что может говорить в пользу высо-

**Таблица 2. Структурные особенности глоточной миндалины у детей с осложненным и неосложненным хроническим аденоидитом, на 1 мм<sup>2</sup>; Me (Q1; Q3)**

Исследуемый параметр	Неосложненный хронический аденоидит (n=10)	Хронический аденоидит, осложненный отитом (n=13)	Коэффициент U, уровень значимости различий (p)
Удельная площадь фолликулов	0,31 (0,23; 0,38)	0,21 (0,12; 0,26)	U=32,5 p=0,04
Удельная площадь диффузной лимфоидной ткани	0,4 (0,32; 0,42)	0,5 (0,41; 0,54)	U=23,5 p=0,008
Удельная площадь фиброза	0,12 (0,07; 0,22)	0,14 (0,04; 0,19)	U=56,0 p=0,60
Удельная площадь сосудистой зоны	0,19 (0,17; 0,22)	0,17 (0,11; 0,25)	U=58,5 p=0,69

Примечание: n – число обследованных в группе.

кой способности нейтрофильных гранулоцитов к генерации АФК при осложненном течении ХА.

Кислороднезависимые механизмы цитотоксичности и микробицидности нейтрофилов представлены целым рядом внутриклеточных ферментов и неферментных механизмов. После формирования фаголизосомы происходит высвобождение содержимого гранул. Катионные белки обеспечивают лизис поглощенных микробов за счет перфорации мембраны, а также ингибируют репликацию вирусов [11]. Имеются сведения о способности катионных белков блокировать апоптоз нейтрофилов, что может приводить к формированию «долгоживущих» активированных клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины и АФК, и пролонгирующих воспалительный процесс [12].

Щелочная фосфатаза нейтрофилов находится преимущественно в специфических гранулах, и нормальные значения активности фермента могут колебаться в широких пределах, что может быть связано с созреванием гранул в ходе гранулоцитопоеза [13]. К моменту выхода нейтрофила в периферическую кровь содержание щелочной фосфатазы в клетках выше, чем в нейтрофилах костного мозга [13]. Имеются сведения о повышении активности фермента при острых бактериальных инфекциях [3]. Отсутствие значимых различий в содержании катионных белков и щелочной фосфатазы в нейтрофилах у наших пациентов может свидетельствовать об одинаковом статусе контролируемых ими процессов в сравниваемых группах.

Кислая фосфатаза локализуется в азурофильных гранулах нейтрофилов и вносит вклад в процесс переваривания содержимого фаголизосом при pH=4-5. Показано, что активность фермента повышается при туберкулезе, ревматоидном артрите, обострениях хронического гломерулонефрита [3]. В противоположность этому наше исследование выявило снижение активности кислой фосфатазы при осложненном ХА, что согласуется с ранее опубликованными нами данными о снижении активности миелопероксидазы в нейтрофилах крови у детей с ХА [14]. Оба фермента локализуются в азурофильных гранулах, их формирование и созревание происходит в костном мозге. Симметричное уменьшение активности этих лизосомальных ферментов говорит в пользу нарушений на уровне гранулоцитопоеза, а также о существенном снижении переваривающей активности нейтрофилов. Таким образом, цитохимические исследования показали, что у детей с осложненной формой хронического аденоидита

сниженная активность кислой фосфатазы нейтрофилов крови сочетается с сохраняющейся на достаточном уровне кислородзависимой цитотоксичностью.

Защита слизистых оболочек во многом определяется функциональным состоянием эпителиальных покровов и подэпителиальной лимфоидной ткани. Наши исследования показали, что глоточная миндалина у больных ХА имеет мозаичное покрытие с чередованием мерцательного эпителия и многослойного плоского эпителия, что может быть следствием плоскоклеточной метаплазии, развивающейся в исходе воспаления. Вместе с тем, замещение однослойного эпителия на многослойный может вносить существенный вклад в нарушение неспецифической защиты слизистой оболочки миндалины в связи со снижением продукции муцина. Согласно нашим результатам, интенсивность внутриэпителиальной инфильтрации у детей с осложненным и неосложненным ХА существенно не различалась – в обеих группах встречалось незначительное количество интраэпителиальных нейтрофилов и лимфоцитов. Это может быть связано с хорошей предоперационной подготовкой больных детей, биоптаты миндалин которых мы исследовали.

Вместе с тем, морфометрический анализ лимфоидной ткани в составе глоточной миндалины выявил уменьшение удельного объема фолликулов при осложненном течении хронического аденоидита, что может свидетельствовать об инволюции В-зависимых зон. Предыдущими нашими исследованиями показано, что уменьшение объема фолликулов глоточной миндалины ассоциировано со снижением продукции секреторного IgA, транспортируемого к поверхности слизистой оболочки миндалины и обеспечивающего первую линию специфической иммунной защиты [15]. Интересно, что в обеих клинических группах мы отмечали фиброзирование в аденоидах, но у больных с ЭСО это коррелировало с уменьшением межфолликулярной зоны, представленной, главным образом, Т-лимфоцитами. Следовательно, структурные перестройки в глоточной миндалине у этой группы больных выражались как в истощении В-клеточной популяции, так и Т-клеточного звена, что может находить отражение в более глубоких нарушениях адаптивных иммунных реакций.

Таким образом, в настоящей работе показано, что при хроническом аденоидите снижение переваривающей способности нейтрофилов ассоциируется с изменением структурной организации глоточной миндалины. Нейтрофилы со снижен-

ной способностью к внутриклеточной деградации поглощенных микроорганизмов могут стать причиной реинфицирования, пролонгирования воспаления и повышения локальной антигенной нагрузки на гуморальное и клеточное звенья адаптивного иммунитета. Кроме того, при сохранении кислородозависимого цитотоксического потенциала "агрессивные" нейтрофилы способны разрушающим образом воздействовать на окружающие ткани и инициировать их дезорганизацию. При хроническом течении воспалительного процесса эти изменения могут привести к разобщению про- и противовоспалительных механизмов регуляции иммунных реакций, к распространению фиброза, уменьшению объема функционально активной лимфоидной ткани в составе глоточной миндалины и к развитию таких серьезных осложнений, как экссудативный средний отит.

## Выводы

1. У детей с хроническим аденоидитом, осложненным экссудативным средним отитом, активность кислой фосфатазы в нейтрофилах периферической крови ниже, чем при не осложненном течении хронического аденоидита.
2. Активность кислородзависимых механизмов цитотоксичности нейтрофилов периферической крови у детей с осложненным и не осложненным течением хронического аденоидита не различается.
3. При хроническом аденоидите, осложненном экссудативным средним отитом, в глоточной миндалине уменьшена площадь лимфоидных фолликулов, а фиброзирование сопряжено с уменьшением объема межфолликулярной лимфоидной ткани.

## Литература

1. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе. Педиатрия. 2010; 89 (2): 137–145.
2. Щербик Н.В., Климов А.В., Кологривова Е.Н. и соавт. Иммунологические риски развития экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом. Бюллетень сибирской медицины 2013; 12 (3): 92–96.
3. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф; 1993.
4. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и соавт. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. Иммунология 2015; 36 (4): 257–265.
5. Плешко Р.И., Староха А.В., Щербик Н.В. и соавт. Морфофункциональные предпосылки развития экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом. Вестник оториноларингологии. 2014; 4: 39–41.
6. Park V.H., Fikrig S.M., Smithwick E.M. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic acid. Lancet 1968; 2 (7567): 532.
7. Климов В.В., Кошовкина Т.В. Тест восстановления нитросинего тетразолия, стимулированный пирогедалом. Лабораторное дело 1982; 10: 48–49.
8. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник/под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина; 1987.
9. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина; 1990.
10. Воробьева Н.В. NADPH-оксидаза нейтрофилов и заболелания, связанные с ее дисфункцией. Иммунология 2013; 34 (4): 227–232.
11. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils. Annu Rev Pathol. 2014 ; 9: 181–218 doi:10.1146/annurev-pathol-020712-164023
12. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. Nature 2000; 12-407(6805):770-776 doi: 10.1038/35037710
13. Kubota M., Haruta T. Neutrophil alkaline phosphatase activity in respiratory viral infection. Journal of infection and chemotherapy 2006; 12(6): 387–390 doi: 10.1007/s10156-006-0480-9.
14. Щербик Н.В., Юнусов Р.Ш., Староха А.В. и др. Клинико-иммунологические проявления экссудативного среднего отита у детей на фоне иммунокоррекции. Омский научный вестник 2014; 2(134): 66–69.
15. Щербик Н.В., Кологривова Е.Н., Староха А.В. и др. Роль нарушений мукозальной иммунной защиты в развитии экссудативного среднего отита на фоне хронического аденоидита в детском возрасте. Российская оториноларингология 2013; 3 (64): 173–178.

## Сведения об авторах:

Кологривова Елена Николаевна. Профессор, д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Тел. 8-913-876-80-69, enkologrivova@mail.ru  
 Плешко Раиса Ивановна. Профессор, д.м.н., профессор кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Тел. 8-962-781-75-56, raisap57@mail.ru  
 Щербик Наталья Вениаминовна. К.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.  
 Староха Александр Владимирович. Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.  
 Овчинникова Алена Игоревна. Интерн кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Поступила 18.01.2017 г.