

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЛАРИНГИТОМ

Доц. Е. А. КУЛИКОВА, канд. мед. наук С. Б. ПАВЛОВ, Л. В. ЧЕРНЫХ

BLOOD SERUM AMOUNT OF CYTOKINES AND C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH LARYNGITIS

E. A. KULIKOVA, S. B. PAVLOV, L. V. CHERNYKH

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены результаты изучения ряда интерлейкинов и белков «острой фазы» воспаления у больных острым и хроническим гиперпластическим ларингитом. Выявлен фактор, предрасполагающий к хронизации воспалительного процесса в гортани, и отклонения реагирования факторов межклеточной иммунной кооперации у больных.

Ключевые слова: острый и хронический ларингит, цитокины, С-реактивный протеин.

The findings of investigation of a number of interleukines and proteins of acute phase of inflammation in patients with acute and chronic hyperplastic laryngitis are presented. The factors predisposing chronic inflammatory processes in the larynx and an abnormal reaction of the factors of intercellular immune cooperation in the patients are revealed.

Key words: acute and chronic laryngitis, cytokines, C-reactive protein.

Актуальность изучения проблемы хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) обусловлена распространенностью заболевания среди лиц трудоспособного возраста, сложностью и недостаточной изученностью патогенеза заболевания, неудовлетворительными результатами лечения этих больных и неблагоприятными исходами у некоторых пациентов (ХГЛ рассматривается клиницистами как предраковое заболевание) [1, 2]. Частота же этого заболевания составляет, по данным разных авторов, от 2,4 до 10,4% на амбулаторном ЛОР-приеме [3, 4]. В стационар обычно госпитализируют лиц с осложненным течением ларингита либо при необходимости эндоларингеальных хирургических вмешательств.

В большинстве случаев хронический ларингит развивается как следствие острой инфекции дыхательных путей и раздражения слизистой оболочки гортани различными патогенными факторами: алкоголем, табакокурением, профессиональными вредностями, бактериальными аллергенами [5, 6]. Однако хронический характер воспаления в гортани приобретает лишь при наличии предрасполагающих факторов. Общеизвестно многообразие причин, ведущих к формированию и обострению ХГЛ. Из общих наиболее значимым считается наличие у больного хронических заболеваний дыхательных путей различного генеза, что соответствует концепции мерцательного поля как единого морфофункционального пласта [7], заболеваний желудочно-кишечного тракта (хроническая патология печени, гастроэзофагеальный рефлюкс и др.) [6, 8],

эндокринных расстройств, иммунодефицитного состояния и т. д. [9, 10].

При анализе данных литературы можно отметить детальную разработку патоморфологических критериев этого заболевания и тенденцию их отождествления с патоморфологическими критериями кератоза, пахидермии, лейкоплакии. При этом вне внимания исследователей остается проблема контроля ХГЛ в целостном организме, т. е. проблема реактивности. Для суждения о течении ХГЛ необходима клинико-морфологическая характеристика процесса, между тем устанавливаемые критерии недостаточны для адекватной оценки степени тяжести и прогнозирования течения болезни. Конкретный клинический вариант (или исход) хронического воспаления: выздоровление (ремиссия), персистенция, прогрессирующее течение с развитием осложнений — является результатом взаимодействия местного очага и физиологических систем поддержания гомеостаза. При развитии хронического воспалительного процесса ведущую роль играют нарушения в иммунной и нейроэндокринной системе. Больные хроническим ларингитом не являются в этом плане исключением, в связи с чем мы в течение ряда лет изучаем состояние иммунного статуса и функцию щитовидной железы у этих больных [11, 12]. Выбор группы больных с патологией щитовидной железы и, в частности, с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) обусловлен установленными взаимосвязями некоторых заболеваний гортани и функции щитовидной железы [13, 14], а также увеличением распространенности АИТ

среди взрослого населения восточных регионов Украины [15]. Это объясняется влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды (последствиями аварии на ЧАЭС, повышением радиационного фона в некоторых местностях и ухудшением общей экологической ситуации), что ведет к снижению иммунитета. Наличие изменений в иммунном статусе больного значительно ухудшает прогноз заболевания, риск развития осложнений и, в конечном результате, приводит к неэффективности лечения [2, 9].

В последние годы все больше внимания при изучении нарушений иммунитета уделяют исследованию факторов межклеточной кооперации клеток иммунной системы и, в частности, «цитокиновой сети» [16, 17]. Открытие цитокинов стало значительной вехой в развитии биологии и медицины, оно дало возможность глубже изучить механизмы не только регуляции иммунитета, но и других физиологических процессов в организме, а также осуществлять коррекцию выявляемых нарушений. Цитокины — это белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы, лишенные специфичности в отношении антигенов и являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, а также межсистемных взаимодействиях [18, 19]. Достижения современной иммунологии позволили установить, что дисрегуляция цитокиновой сети является неотъемлемой частью практически всех изученных аутоиммунных, воспалительных и опухолевых заболеваний [20–22]. Кроме того, для клиницистов всегда представляет интерес определение степени выраженности общей воспалительной реакции, включая системные метаболические, к которым относят и острофазовые: увеличение содержания С-реактивного протеина (СРП), уровня сиаловых кислот и серомукоидов сыворотки крови. Синтез острофазовых белков, в частности СРП, регулируется разными индукторами, среди которых значительную роль играют интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухолей — ФНО) [23].

В этой связи мы сочли перспективным рассмотрение ХГЛ как частного случая общемедицинской проблемы взаимодействия воспалительного процесса и факторов его контроля с целью дальнейшей разработки критериев оценки степени тяжести и прогнозирования течения этого заболевания. В оториноларингологии изучение цитокинового профиля крови отображено в единичных публикациях [24, 25]

Целью нашего исследования явилось изучение факторов межклеточной кооперации иммунной системы: γ -интерферона (γ -ИФН) сыворотки крови, фактора некроза опухолей (ФНО- α), провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-2 α методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также изучение белков острой фазы: СРП, уровня сиаловых кислот и серомуко-

идов сыворотки крови методом ИФА у больных острым и хроническим ларингитом.

Под нашим наблюдением находились 46 больных хроническим гиперпластическим ларингитом в возрасте от 18 до 69 лет и 18 больных острым ларингитом (ОЛ) примерно того же возраста, проходивших лечение в клинике ЛОР-кафедры ХМАПО в 2006–2007 гг. Среди больных ХГЛ было 29 мужчин и 17 женщин, среди пациентов с ОЛ — 9 мужчин и 9 женщин. В группе больных ХГЛ нами выделена подгруппа из 20 больных с сопутствующим АИТ. В группе больных ОЛ 9 человек также наблюдались у эндокринолога с диагнозом аутоиммунный тиреоидит, большинство из них (7 человек) были женщины. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц в возрасте от 29 до 49 лет.

ЛОР-диагноз обследованных больных устанавливался на основании классического клинического ЛОР-осмотра, ларингостробоскопии, бактериологического и цитологического исследования мазков из наиболее пораженных участков гортани. Всем больным произведены клинические анализы крови и мочи. Диагноз аутоиммунного тиреоидита устанавливался эндокринологом на основании жалоб больных, ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы, определения уровня тиреоидных гормонов (тиреотропного гормона — ТТГ, трийодтиронина — Т3, тетраiodтиронина — Т4) и серодиагностики антитиреоидного аутоиммунитета (антитела к микросомальному антигену-атМСА).

У всех больных и у лиц контрольной группы в сыворотке крови определяли провоспалительные цитокины γ -ИФН, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и противовоспалительный ИЛ-2 α методом ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск), «ProCon» (Москва). Тестирование осуществляли на спектрофотометре: определяли количественные показатели оптической плотности (ОП) на волне 492 нм и 450 нм с учетом показателей контрольных образцов (положительного и отрицательного). Содержание СРП, уровень сиаловых кислот и серомукоидов сыворотки крови определяли также методом ИФА системой Латекс-тест и ЭКОСЕРВИ.

Нормальными уровнями исследуемых показателей считали полученные у здоровых лиц величины в пределах 5–95% центилей. Средний уровень γ -ИФН в контрольной группе составил $10,15 \pm 2,07$ пг/мл; ФНО- α — $7,74 \pm 2,7$ пг/мл, ИЛ-1 — $297,3 \pm 24,5$ пг/мл, ИЛ-2 α — $91,09 \pm 24,4$ пг/мл, ИЛ-6 — $7,86 \pm 2,7$ пг/мл, СРП — $2,09 \pm 0,41$ мг/л, сиаловые кислоты — $2,64 \pm 0,06$ ммоль/л, серомукоиды — $1,8 \pm 0,14$ ед. SH. Обработку первичного материала осуществляли с использованием универсальных статистических пакетов для персонального компьютера Statistika 6.0 for Windows xp, Excel 2003. Для оценки межгрупповых отличий использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

При поступлении на стационарное лечение клиническая картина ОЛ и обострения ХГЛ была

классической: больные жаловались на охриплость, боль и чувство инородного тела в горле, приступообразный кашель.

У большинства больных ХГЛ (69,6%) давность заболевания составляла 5–7 лет. Обострения заболевания, со слов больных, провоцируемые либо ОРВИ, либо переохлаждением, наблюдались 2–3 раза в год. Более упорный характер воспалительный процесс в гортани имел место в группе больных с сопутствующим АИТ, у них обострения ХГЛ возникали 3–4 раза в год. Традиционное лечение, включавшее антибиотики, гипосенсибилизирующие средства, вливание в гортань масел и суспензии гидрокортизона приносило лишь временное облегчение. Даже вне обострений больные жаловались на общую слабость, недомогание, быструю утомляемость голоса.

Возникновение ОЛ больные связывали с перенесенной респираторной вирусной инфекцией, 5 из них были доставлены в ЛОР-стационар машиной скорой помощи в тяжелом состоянии. Проявления ОЛ у этих больных сопровождались явлениями стеноза гортани 1–2-й стадии.

При осмотре гортани картина была разнообразной в зависимости от формы ларингита и периода заболевания. В большинстве случаев имела место гиперемия слизистой оболочки глотки и гортани, наблюдалось обилие вязкой мокроты. Голосовые складки были розового цвета, неравномерно утолщены, иногда на слизистой гортани определялась «плюс-ткань» в виде узелков, пахидермий. При локальном процессе вестибулярная складка была инфильтрированной и имела вид нависающего

образования. Был нарушен, чаще снижен, тонус голосовых складок, что обусловило их несмыкание, усиленный тонус встречался реже.

Содержание цитокинов и белков острой фазы в крови обследованных представлено в таблице.

Как следует из данных таблицы, уровень γ -ИФН был достоверно повышен у больных ОЛ с сопутствующим АИТ, в остальных группах, в том числе у больных ХГЛ, достоверного повышения этого показателя не выявлено. Повышение уровня ФНО- α было установлено также у больных ОЛ с сопутствующим АИТ. Обращает на себя внимание достоверная разница между уровнями этого цитокина в группах с сопутствующим АИТ и без него. Из других показателей обращает на себя внимание более высокий уровень ИЛ-1 у больных ОЛ и ХГЛ с АИТ в сравнении с группой без сопутствующей патологии и контрольной группой. Уровень противовоспалительного ИЛ-2 α в обследованных группах больных был достоверно повышен у больных ОЛ и ХГЛ с сопутствующим АИТ. Особого внимания, с нашей точки зрения, заслуживают выявленные достоверно повышенный уровень ИЛ-6 у больных ХГЛ (как с сопутствующим АИТ, так и без него) по сравнению с группой больных ОЛ. У некоторых больных ХГЛ уровень его достигал 87,05 пг/мл, т. е. в 10 раз превышал содержание его у здоровых лиц.

По данным В. Е. Barton [цит. по 17], ИЛ-6 подавляет выработку ИЛ-1 и ФНО- α . Эта особенность ИЛ-6 определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он

Содержание цитокинов и белков острой фазы в сыворотке крови больных и здоровых лиц

Обследованные	γ -ИФН, пг/мл	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-2 α , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО- α , пг/мл	СРП, мг/л	Сиаловые кислоты, ммоль/л	Серомукоиды, ед, HS
Больные ОЛ с сопутствующим АИТ, n = 9	25,7 \pm 1,8 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05	705,1 \pm 58,9 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	146,4 \pm 13,8 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	9,5 \pm 0,8 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	23,6 \pm 1,8 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05	9,3 \pm 0,5 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05	3,2 \pm 0,1 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05	2,3 \pm 0,1 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05
Больные ОЛ без сопутствующего АИТ, n = 9	7,6 \pm 0,5 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	356,7 \pm 0,3 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	10,4 \pm 3,7 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	3,2 \pm 0,3 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	1,6 \pm 0,1 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	3,4 \pm 0,3 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	2,8 \pm 0,1 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	1,9 \pm 0,1 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05
Больные ХГЛ с сопутствующим АИТ, n = 20	15,2 \pm 0,9 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	685,7 \pm 86,2 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	145,7 \pm 13,7 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	24,7 \pm 1,9 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05	8,7 \pm 1,2 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05	5,1 \pm 0,6 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	2,9 \pm 0,2 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	2,0 \pm 0,2 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05
Больные ХГЛ без сопутствующего АИТ, n = 26	7,2 \pm 0,7 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	289,8 \pm 13,9 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05	8,8 \pm 0,7 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	26,5 \pm 2,4 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05	2,7 \pm 0,3 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 < 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05	8,6 \pm 0,8 <i>p</i> 1 < 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	2,7 \pm 0,2 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 > 0,05	1,7 \pm 0,1 <i>p</i> 1 > 0,05 <i>p</i> 2 > 0,05 <i>p</i> 3 < 0,05
Здоровые лица, n = 20	10,2 \pm 2,1	297,3 \pm 24,5	91,1 \pm 4,4	7,9 \pm 0,8	7,7 \pm 0,7	2,1 \pm 0,4	2,7 \pm 0,1	1,8 \pm 0,1

Примечание. Достоверность отличий: *p*1 — в сравнении с контролем; *p*2 — в каждой из подгрупп между лицами с АИТ и без него; *p*3 — между группами с ОЛ и ХГЛ.

оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов. Биологический смысл этого кажущегося парадоксальным явления сводится к тому, что ИЛ-6 как бы завершает формирование воспалительного процесса. С точки зрения этого же автора, уровень продукции интерлейкинов при ОЛ можно расценить как «нормальный», индуцированный в связи с инфекционной агрессией и достаточный для её отражения (он характерен для пространственно ограниченных воспалительных и иммунных процессов). Уровни же продукции интерлейкинов при ХГЛ можно рассматривать как гипериндукцию при генерализованных и очень интенсивных воспалительных и иммунных процессах, т. е. такая реакция является иммунопатологией — гиперэргический, генерализованный ответ на инфекционный или другие агрессивные агенты, не адекватный раздражителю. Такой тип реакции и обуславливает, по-видимому, хронический характер процесса.

Уровень СРП у обследованных больных превышал содержание этого белка в сыворотке крови здоровых лиц как при ОЛ, так и при ХГЛ. Типичным является значительное превышение этого показателя у больных с острым процессом. У больных ХГЛ без сопутствующей патологии он был более высок, чем у лиц с сопутствующим АИТ. Отсутствие значительного повышения уровня СРП у больных ХГЛ с сопутствующим АИТ, возможно, отображает закономерную взаимосвязь индукции выработки этого белка в клетках печени с низким уровнем ФНО- α , имевшем место у этих больных и считающимся одним из его индукторов, либо резким повышением уровня ИЛ-6, что нарушает закономерные системные нейроэндокринные и метаболические реакции, в том числе острофазовые. По данным литературы, синтез СРП печенью регулируется различными индукторами — ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α [17, 23, 26].

Существенных отклонений от нормы показателей сиаловых кислот и серомукоидов сыворотки крови у обследованных больных мы не выявили.

При анализе уровня цитокинов и белков «острой фазы» у 5 больных ОЛ, осложненного стенозом гортани, т. е. категории самых тяжелых больных, было установлено, что у всех у них наблюдалось повышение не менее 6 из 8 исследуемых показателей. Следовательно, здесь имела место типичная картина «цитокинового взрыва» как реакции на тяжелое воспаление гортани, спровоцированное, по-видимому, респираторной вирусной инфекцией. Обращает на себя внимание сниженный уровень противовоспалительного ИЛ-2 α у 4 из 5 этих больных и сниженный уровень ИЛ-6 на фоне «сверхвысоких» показателей СРП (от 8 до 25 мг/л при норме 2,09 мг/л). Это потребовало интенсивной инфузионной терапии с парентеральным введением кортикостероидов (вводился дексаметазон), высоких доз антибиотиков и интерферона (циклоферон внутри-

мышечно). Все больные выздоровели, стеноз гортани разрешился под влиянием консервативных мероприятий, трахеостомии удалось избежать. Однако для них оказались необходимыми более длительные сроки пребывания в стационаре и реабилитационного периода.

Таким образом, изучение содержания цитокинов, по данным иммуноферментного исследования сыворотки крови больных ОЛ и ХГЛ, показало достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов, в первую очередь, γ -интерферона, ИЛ-1 и ИЛ-6. Данные цитокины непосредственно участвуют в патогенезе воспалительного процесса в гортани и характеризуют состояние реактивности организма.

У больных с рассмотренными формами ларингита выявлены различия в цитокиновом профиле. У больных ОЛ, с нашей точки зрения, имеется более сбалансированный профиль цитокинов с закономерными физиологическими реакциями на инфекционное воспаление — повышение уровня γ -ИФН, ФНО- α и ИЛ-1. Уровни ИЛ-2 α и ИЛ-6 у большинства этих больных не превышали контрольных показателей. У больных ХГЛ имел место дисбаланс цитокинового профиля — снижение по сравнению с нормой уровня γ -ИФН и ФНО- α , повышение ИЛ-1 и значительное превышение уровня ИЛ-6.

Особого внимания клиницистов требуют больные с сопутствующим АИТ, у которых уровень всех исследованных ИЛ был достоверно выше, чем у лиц без сопутствующего АИТ. У этих больных чаще имеет место «цитокиновый взрыв», т.е. наблюдается тенденция к формированию гиперэргической реакции и генерализации воспалительного процесса.

Определение цитокинового спектра медиаторов межклеточного взаимодействия имеет прогностическое значение: выявление у больного ОЛ повышенного уровня ИЛ-6 в 2 раза и более на фоне снижения уровня ФНО- α и γ -ИФН является прогностически неблагоприятной ситуацией, предрасполагающей к частому рецидиву воспаления в гортани и переходу его при отсутствии адекватного лечения в хроническую форму. Такой характер цитокинового профиля требует двухступенчатой коррекции: 1-м этапом должна быть проведена противовоспалительная терапия с выявлением и учетом характера этиологического фактора, 2-м — коррекция нарушений в иммунной системе.

Повышение уровня ФНО- α и ИЛ-1 вдвое и более (по сравнению с уровнем этих показателей у здоровых лиц) свидетельствует о тяжелом течении воспалительного процесса и требует интенсивной противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии с последующим контролем показателей.

Уровень СРП у больных острым и обостренным хроническим ларингитом адекватно отображает степень выраженности воспалительного процесса и может быть применен в клинической практике как маркер воспаления. Уровень серомукоидов

и сиаловых кислот сыворотки крови у обследованных нами больных достоверно не повышался, в связи с чем эти показатели не могут быть рекомендованы в комплексе обследования больных с данной патологией.

Полученные данные расширяют наши представления о патогенезе хронического ларингита,

Литература

1. Ханзалиева Р. Б. Принципы диспансеризации хронической патологии ЛОР-органов // Матеріали Х з'їзду оториноларингологів України.— Київ: Преса України, 2005.— С. 477–478.
2. Хрусталева Е. В. Сравнительный анализ иммунного статуса при раке гортани и хроническом гиперпластическом ларингите // Вестн. оториноларингол.— 2005.— № 2.— С. 25–27.
3. Чумаков Ф. И., Рогачикова Г. А. О распространенности и некоторых особенностях хронического гиперпластического ларингита // Вестн. оториноларингол.— 2002.— № 2.— С. 31–33.
4. Иванченко Г. Ф., Демченко Е. В. Современное направление в исследовании и лечении больных хроническим гиперпластическим ларингитом // Матеріали Х з'їзду оториноларингологів України.— Київ: Преса України, 2005.— С. 178–179.
5. Діагностика та лікування мікотичних уражень гортані: Метод. рекомендації. МОЗ України / Г. І. Гарюк, Н. С. Овсянникова, В. Т. Лисовець та ін.— Харків, 1997.— 16 с.
6. Штиль А. А. Современные аспекты оценки степени тяжести и прогнозирования течения хронического гиперпластического ларингита // Вест. оториноларингол.— 1988.— № 5.— С. 85–89.
7. Сагалович Б. М. Патологические закономерности формирования воспалительного процесса и их роль в патогенезе оториноларингологических заболеваний // Воспалительные заболевания уха и верхних дыхательных путей.— 1983.— Вып. 29.— С. 3–10.
8. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь и её проявления в оториноларингологии / А. Г. Балабанцев, Н. В. Лукашик, Т. А. Бойко, В. В. Богданов // Матеріали Х з'їзду оториноларингологів України.— Київ: Преса України, 2005.— С. 172.
9. Мельников О. Ф., Заболотный Д. И. Иммунопатогенез респираторных инфекций и пути его коррекции // Там же.— С. 40–41.
10. Состояние иммунного статуса больных хроническим ларингитом с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом / Г. И. Гарюк, Ю. И. Караченцев, Е. А. Куликова, Т. И. Воропай // Междунар. мед. журн.— 2005.— Т. 11.— № 1.— С. 68–70.
11. Состояние верхних дыхательных путей у подростков с диффузной патологией щитовидной железы / Г. И. Гарюк, Е. А. Куликова, В. Т. Лисовець и др. // Пробл. эндокр. патологии.— 2004.— № 2.— С. 47–52.
12. Куликова Е. А., Ирклизенко Е. М. Реабилитация голосообразования у больных хроническим ларингитом с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом // Матеріали Х з'їзду оториноларингологів України.— Київ: Преса України.— С. 40–41.
13. Чумаков Ф. И., Агеева С. А. Гипотиреоз и патология ЛОР-органов (обзор) // Вестн. оториноларингол.— 1982.— № 2.— С. 77–80.
14. Матвійчук Я. М. Симптоми, які спостерігаються у верхніх дихальних та травних шляхах при аутоімунному тиреоїдиті та гіпотиреозі // Журн. вушних, носових і горлових хвороб.— 1998.— № 1.— С. 32–35.
15. Тимченко А. М. Сучасні особливості регіональної розповсюдженості тиреопатології серед населення // Пробл. эндокр. патологии.— 2003.— № 3.— С. 36–45.
16. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства.— К.: Наукова думка, 1998.— 317 с.
17. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии // Иммунология.— 1997.— № 5.— С. 7–14.
18. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии.— М.: Медицина, 1996.— 180 с.
19. Казмирчук В., Мальцев Д. Роль цитокинов у виявленні функціональних порушень імунітету // Ліки України.— 2003.— № 3.— С. 29–32.
20. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология.— 2000.— № 5.— С. 61–64.
21. Собчак Д. М. Оценка показателей цитокинового спектра у больных хроническим гепатитом С при лечении препаратами интерферона // Тер. архив.— 2005.— № 2.— С. 70–72.
22. Кологримова В. В. Фактори міжклітинної кооперації імунної системи у хворих на хронічний сечостатевої хламідіоз та можливості впливу на них нових імунотропних препаратів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Донецьк, 2006.— 21 с.
23. Серкова В. К. Вміст цитокинів і С-реактивного протеїну у хворих на хронічну серцеву недостатність // Укр. кардіол. журн.— 2006.— № 3.— С. 64–67.
24. Изменения в местном и системном цитокиновом статусе, уровне противомикробных антител при хроническом тонзиллите, сочетающемся с ревматоидным артритом и гломерулонефритом, при стимуляции небных миндалин ультразвуком / О. Ф. Мельников, В. В. Кищук, А. Д. Бондарчук, Т. Ю. Василенко // Матеріали Х з'їзду оториноларингологів України.— Київ: Преса України, 2005.— С. 41.
25. Селезнев К. Г., Малеев О. В., Ельский К. В. Клинико-лабораторное прогнозирование тяжести синуситов с учетом иммунологических (цитокины), физико-химических и биохимических показателей крови // Матеріали Х з'їзду оториноларингологів України.— Київ: Преса України, 2005.— С. 146–147.
26. Berke G. Killing mechanisms of cytotoxic lymphocytes // J. Immunol.— 1999.— Vol. 4.— P. 32–40.

Поступила 24.04.08.