

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ МУКОЗО-АССОЦИИРОВАННОЙ ТКАНИ ГОРТАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОТЕЧНО-ПОЛИПОЗНОМ ЛАРИНГИТЕ

Осиков М.В., Давыдова Е.В., Ковалев М.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Особой разновидностью хронического гиперпластического ларингита является хронический отечно-полипозный ларингит (Reinke edema) - хронический ларингит, характеризующийся полиповидным разрастанием слизистой оболочки голосовых складок. Заболевание чаще поражает лиц с хронической никотиновой интоксикацией и повышенными голосовыми нагрузками. Этиология хронического отечно-полипозного ларингита чрезвычайно неоднородна, в качестве инфекционных агентов может выступать бактериальная, грибковая, вирусная, хламидийная и микоплазменная инфекция. Определенную роль в этиологии занимает наследственная предрасположенность, заболевания желудочно—кишечного тракта, аллергические состояния, проживание в определенных климато—географических зонах. В патогенезе заболевания особую роль играет состояние мукозоассоциированной ткани гортани, обеспечивающей механизмы иммунного реагирования на экзогенные и эндогенные антигены. Проведён критический анализ литературных данных в рецензируемых источниках, таких как Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2010- 2018 гг., об основных этиологических факторах, роли мукозоассоциированной ткани гортани в развитии хронического отечно—полипозного ларингита. Показано наличие высокого уровня мембранной и эндосомальной экспрессии Toll-подобных рецепторов, что отражает участие эпителиоцитов тканей гортани в процессах презентации антигенов иммунным клеткам мукозоассоциированной ткани гортани.

Ключевые слова: хронический отечно-полипозный ларингит, мукозо-ассоциированная ткань региона гортани

FEATURES OF THE MUKOSO-ASSOCIATED TISSUE OF THE LARYNX IN CHRONIC EDEMATOUS-POLYPOUS LARINGITIS

Osikov M.V., Davydova E.V., Kovalev M.A.

"South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

A special type of chronic hyperplastic laryngitis is chronic edematous polypous laryngitis (Reinke edema), a chronic laryngitis characterized by polypous proliferation of the mucous membrane of the vocal folds. The disease often affects individuals with chronic nicotine intoxication and increased voice stress. The etiology of chronic edematous polypous laryngitis is extremely heterogeneous; bacterial, fungal, viral, chlamydial and mycoplasma infections can act as infectious agents. A certain role in etiology is played by hereditary predisposition, diseases of the gastrointestinal tract, allergic conditions, and living in certain climatic and geographical zones. In the pathogenesis of the disease, a special role is played by the state of mucoso-associated laryngeal tissue, which provides mechanisms for the immune response to exogenous and endogenous antigens. A critical analysis of the literature data in peer-reviewed sources, such as Pubmed and the Russian Science Citation Index for the period 2010-2018, on the main etiological factors, the role of mucous-associated laryngeal tissue in the development of chronic edematous-polypous laryngitis, was carried out. The presence of a high level of membrane and endosomal expression of Toll-like receptors has been shown, which reflects the participation of laryngeal tissue epithelial cells in the processes of antigen presentation to immune cells of mucous-associated laryngeal tissue.

Keywords: chronic edematous polypous laryngitis, mucosal associated tissue of the larynx region

Современные литературные данные указывают на полиэтиологичность хронического отечно — полипозного ларингита, характеризующегося полиповидными разрастаниями слизистой оболочки голосовых складок. Продемонстрирована особая роль состояния мукозо—ассоциированной ткани региона гортани, заключающаяся в компартиментализации иммунных клеток, с разной способностью к антигенному распознаванию.

Цель исследования – провести критический анализ научной литературы в базах данных, индексированных в рецензируемых источниках Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2010-2018 гг., об этиологии хронического отечно-полипозного ларингита, особенностях состояния мукозоассоциированной ткани гортани при данной патологии.

Самостоятельной разновидностью хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) является хронический отечно-полипозный ларингит (ХОПЛ) или болезнь Рейнке-Гайека (Reinke edema) - хронический ларингит, сопровождающийся формированием полиповидных образований слизистой оболочки голосовых складок. Частота встречаемости ХОПЛ составляет от 5,5 до 7,7% от всех заболеваний гортани. ХГЛ чаще регистрируется среди мужчин в возрастном диапазоне 40-60 лет, а ХОПЛ – в когорте женщин [1].

Этиология ХОПЛ чрезвычайно неоднородна, в качестве инфекционных агентов зарегистрирована бактериальная, грибковая, вирусная, хламидийная и микоплазменная инфекция. Заболеванию могут предшествовать травматические повреждения шеи и гортани, инородные тела, хронические токсические ингаляционные поражения слизистой оболочки гортани и голосовых складок. Нередко развитию заболевания способствуют наличие у пациентов кислотозависимых заболеваний, например, язвенной болезни желудка и 12 п.к., гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), нарушение в работе эндокринных органов (гипотиреоз, тиреотоксикоз), по мнению ряда авторов являющихся факторами риска развития ХОПЛ [2,3]. Отдельные исследователи [4] особо подчеркивают роль аллергической патологии в формировании ХОПЛ. Статистические данные указывают на тот факт, что в когорте пациентов с ХОПЛ до 95-97% встречаются табакокурильщики. Большое значение в реализации патологии играют триггерные факторы, такие как работы в пыльном помещении, непосредственный контакт с токсичными веществами, аэрозолями, химическими реагентами, ингаляционно и наочно воздействующими на организм. Общеизвестно в генезе заболевания повышенное воздействие голосовых нагрузок, сопутствующая соматическая патология в виде бронхолегочной патологии, заболеваний придаточных пазух носа, определенное значение имеют перенесенные оперативные вмешательства в данной области, а также персистенция метициллин—резистентного стафилококка [5,6]. Пассивное курение является причиной бытовой хронической интоксикации [7].

Далеко не последнее место в реализации данной патологии занимают особенности конституции, гормонального фона [8-10]. Согласно современным представлениям, полипы голосовых складок относят к доброкачественным экссудативным новообразованиям [7-9]. Отдельно стоит подгруппа, включающая отечно-полипозный ларингит, или болезнь Рейнке—Гайека, который морфологически располагается на мембранозной части голосовых

складок. Формирование отека в области пространства Рейнке является следствием дефицита лимфодренажного обеспечения мембранозной части голосовых складок. Играть роль также анатомические характеристики пространства Рейнке. Данные литературы указывают на наличие единого патоморфоза изменений, которые реализуются в виде микротромбозов, плазморрагий, фибриновых отложений, отеком интерстиция и активацией процессов неангиогенеза, интенсивность которого отражается в формировании гистологически разных морфотипов полипов: миксоматозного, ангиоматозного или смешанного [6-9].

Основными жалобами, с которыми обращаются пациенты с ХОПЛ, являются огрубление голоса, осиплость, сухой кашель, ощущение «кома в горле». Дебют заболевания характерен на фоне острых респираторных состояний, при наличии уже сформированных полиповидных образований в виде утолщения голосовых складок. Признаки стенозирования проявляют себя в крайних стадиях, при запущенном процессе, отсутствии подвижности и утолщении голосовых связок [8,10,11].

Исследователями [12] описано крайнее разнообразие эндоскопической картины от варианта полупрозрачной веретеноподобной опухоли, до объемного напряженного слабофлотирующего утолщения, способного вызвать асфиксию. Формирование отека чаще начинается с голосового отростка, плавно перемещаясь к переднескладковой области. Консистенция полиповидных новообразований может иметь вид студенистой массы, грязно-розового цвета или прозрачного стекловидного, при фонации полиповидные образования могут смыкаться, пролабировать и закрывать на более чем две трети голосовую щель. Нередко полипы, распространяясь по обеим голосовым складкам, не формируются на задней и боковой поверхностям. Отмечается усиление сосудистого рисунка, на гладкой, натянутой слизистой, местами со скоплениями прозрачной жидкости [12].

Инструментальное ларингостробоскопическое исследование показывает понижение амплитуды колебаний голосовых складок, инверсию или «выпадение» слизистой волны, наличие асинхронных колебаний. Акустический анализ голоса отражает характерную амплитудную нестабильность основного тона, смещение значений частоты основного тона в сторону низких частот [13].

Корейские исследователи отмечают, что хронический ларингит обычно развивается постепенно и основные признаки и симптомы могут усиливаться и ослабевать в течение длительных периодов времени, при этом хронический ларингит редко считается инфекционным процессом [14]. Некоторые исследователи отмечают частое сочетание хронического ларингита с наличием метаболического синдрома, с преобладанием женской популяции в ассоциации метаболического синдрома и хронического ларингита, однако, причина гендерной разницы до конца не ясна [14].

В последние десятилетия большое значение в генезе многих заболеваний придается техногенному загрязнению окружающей среды. В силу анатомо-физиологических особенностей гортань подвергается действию большого количества ингаляционных агрессивных ирритантов, включая аллоантигены, токсичных компонентов табачного дыма, кислого содержимого желудка при ГЭРБ и природных поллютантов [14-17]. Иммунная система верхних дыхательных путей активно участвует в реакциях иммунного реагирования или толерантности по отношению собственных или аллоантигенов [16, 18-21].

Современные иммуногистохимические исследования, проведенные на биоптатах показывают наличие выраженной неоваскуляризации субэпителиального слоя, свидетельствующей об интенсивности процессов ангиогенеза в пространстве Рейнке. Исследователи считают, что непосредственной причиной отека может являться повышенная проницаемость тканей патологически измененной области. В слизистой оболочке гортани и трахеи имеет место обилие иммунологически активных клеток, в частности, идентифицированы, $CD4^+$ и $CD8^+$ клетки с экспрессией антигенов МНС класса II клетки [19-21]. Область супраглоттиса имеет топографические различия в содержании иммунологически релевантных клеток, в этой зоне обнаружено большое представительство $CD4^+$ клеток с повышенной экспрессией на мембране МНС класса II и скопления дендритных клеток [22]. Фолликулярная составляющая МАЛТ региона гортани представлена преимущественно диффузно расположенными эпителиальными фолликулами. В исследовании [22] продемонстрирована связь между плоскоклеточной карциномой и иммунологической архитектурой трахеи, супра- и эпиглоттиса, заключающаяся, в том, что более высокая концентрация дендритных клеток в эпителиальном отделе иссеченных опухолей была связана с лучшим послеоперационным прогнозом.

Имеются значительные различия в экспрессии антигенов системы HLA класса II в lamina propria разных участков гортани, так, супраглоттис имеет значительно меньшее представительство рецепторов HLA класса II в lamina propria, чем субглоттис. В пределах эпителия супраглоттиса имеет место значительно меньшее количество Т-цитотоксических лимфоцитов в сравнении с любым участком гортани. Однако в lamina propria субглоттиса отмечено наибольшее представительство $CD8^+$ клеток [23]. Большинство Т лимфоцитов ($CD4^+$) имели фенотип CD45RC, до 95% в эпителии и 72% в lamina propria. Популяция Т-хелперов практически на всех участках гортани активно экспрессировала маркеры ранней активации CD25 (IL-2R). Показано, что плотность экспрессии молекул МНС I класса уменьшается по направлению к просвету гортани, при этом уровни $\beta 2$ - микроглобулина, функционального белка, образующего комплексы с молекулами класса I МНС в поверхностных слоях эпителия слизистой гортани были менее выражены. Показано наличие

экспрессии молекулы CD1d класса I МНС на эпителиальных клетках гортани, с постепенным ее нарастанием в более глубоких слоях, что отражает наличие уникальной АПК –представляющей компартиментализации МАЛТ гортани. Именно наличие высокой плотности CD1d класса I МНС в глубоких слоях обеспечивает высокую способность тканей гортани к сенситизации вирусными и бактериальными антигенами. Авторами [22,23] документировано, что CD1d представляет собой гликолипидные соединения с липидной боковой цепью, тропной ко всем разновидностям лимфоцитов. Имеются доказательства существования эндогенных собственных антигенов, играющих большую роль в механизмах аутоотолерантности особенно в активированных дендритных клетках, но молекулярная характеристика которых, до конца не выяснена [23]. Дискутируется вопрос о роли разной плотности экспрессии CD1d молекул на эпителиальных клетках гортани в поддержании толерантности и постоянном бактериальном мониторинге, связанном с массивным поступлением ингаляционных антигенов. Авторы полагают, что МАЛТ гортани тем самым реализует неспецифический механизм предупреждения об обнаружении количественного и качественного состава микробиоты [23].

Исследования биоптатов слизистой оболочки гортани, взятых с ложной голосовой складки здоровых людей, показали, что эпителиальные клетки гортани экспрессируют молекулы класса II МНС, равномерно в отличие от МНС I класса, распределенные по всей толщине эпителия гортани *in vivo* [23]. Эти молекулы, участвуют в представлении экзогенных антигенов CD4+ "хелперным" Т-клеткам и обычно присутствуют только на профессиональных антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные, моноциты/макрофаги, хотя воздействие цитокинов может индуцировать экспрессию МНС класса II и в других клетках МАЛТ гортани.

Как показали [23], нормальные клетки эпителия гортани, культивированные *in vitro*, конститутивно не экспрессировали молекулы МНС класса II, однако стимуляция этих культур интерфероном- γ восстанавливала транскрипцию антигенпрезентирующих молекул до уровней, наблюдаемых в биоптатах.

Отсутствие клинических или гистологических доказательств воспаления при наличии индукции экспрессии молекул МНС класса II в гортани *in vivo* [24] связывают с секрецией базальных цитокинов, вызванной присутствием бактериальной флоры, а также с существованием определенного типа клеток в иммунном клеточном компартменте, эпителиального и подслизистого слоях, конститутивно секретирующих IFN- γ . Известно, что экспрессия молекул МНС класса II в первую очередь является "привилегией" антигенпредставляющих клеток. Индукция иммунного ответа, запускаемая дендритными клетками, моноцитами, макрофагами сопряжена с работой ко-стимулирующих молекул

CD80 и CD86 и зависит от выраженности экспрессии последних на мембране клеток [24]. В то же время индукция толерантности к ряду безопасных ингаляционных антигенов сопряжена с регулируемым понижением экспрессии CD80/CD86 на мембране профессиональных АПК. Ряд исследований постулирует, что МАЛТ гортани содержит и другие типы иммунных клеток: макрофаги, дендритные клетки, Т, В лимфоциты и NK клетки, а также гранулоциты и эозинофилы [24, 25], организованные в структурированные колеточные скопления, морфологически схожие с Пейеровыми бляшками. Скопления иммуноцитов в наименьшей степени представлены в области надгортанника. Однако [24] отмечают, что подобно тонкому кишечнику, более 90% популяции иммунных клеток гортани распределено диффузным образом по всему эпителию и собственной пластинке, при этом, наиболее высокое представительство дендритных клеток, NK и Т - и В-клеток отмечено в субглоттисе и реже в области истинных голосовых складок. Авторы отмечают что гранулоциты и макрофаги равномерно распределены по всей слизистой гортани. В гортани плода человека дендритные клетки, Т, В-лимфоциты и макрофаги присутствуют в желудочковых складках и субглоттисе, и полностью отсутствуют в тканях голосовых складок [23,24]. Отмечено, что $\gamma\delta$ -Т лимфоциты которые названы "intraepithelial лимфоциты" (IELs) играют важную роль в локальных иммунных реакциях в коже и кишечнике крайне редко обнаруживаются в лимфоидных скоплениях мукозоассоциированной ткани гортани [25].

Авторы [26] исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов и показали увеличение количества как Т, так и В-клеток в собственной пластинке по сравнению с эпителием и почти полное отсутствие В-лимфоцитов в эпителиальном слое. Несмотря на значительную межиндивидуальную вариабельность, данное исследование продемонстрировало преимущественную локализацию (CD8⁺) Т- лимфоцитов в более глубоких слоях слизистой МАЛТ гортани, сопровождаемую высокой экспрессией МНС 1 и 2 класса. Авторы отмечают накопление CD3⁺ CD161⁺ лимфоцитов, определяющих фенотип природных Т (Т-NK) клеток, естественных Т-лимфоцитов-киллеров в верхнем слое эпителия. Т-NK лимфоциты играют важную роль в противоинфекционном и протвоопухолевом иммунитете. Экспериментальная элиминация Т-NK клеток у животных приводила к нарушению ауто толерантности и развитию опухолей гортани [26].

Высокая интенсивность неоваскуляризации патологически измененной области голосовых складок, дефицит лимфооттока могут быть причиной большого количества микрокровоизлияний в голосовые складки при интенсивных голосовых нагрузках [26]. Согласно авторитетному мнению [26] заболевание не относится к предраковым заболеваниям, однако, может сочетаться с раком гортани иной локализации, именно

поэтому пациенты нуждаются в периодических осмотрах даже после хирургического лечения. Иммуногистохимическое фенотипирование лимфоидных клеток, взятых с полипов, показало наличие среди интраэпителиальных мононуклеарных клеток CD3-позитивных Т-лимфоцитов, преимущественно хелперов (CD4⁺). Инвазия тканей цитотоксическими лимфоцитами (CD8⁺) имела место преимущественно в образцах с признаками вирусной инфекции. Плазматические клетки образовывали субэпителиальные очаговые скопления. Авторы описали в образцах с реактивными гиперпластическими процессами изменения покровного эпителия, который в присутствии интраэпителиальных лимфоцитов демонстрировал феномен наличия пограничной нелимфоидной ткани, формирующей зону МАЛТ гортани, которая непосредственно участвует в процессах иммунорегуляции данной области [27].

Клетки эпителия базального и супрабазального слоев биоптатов гортани нередко обнаруживают высокую экспрессию CD80 молекулы [27]. Данная костимулирующая молекула относится к суперсемейству иммуноглобулинов и играет важнейшую роль в примировании иммунных клеток, является лигандом для молекул CD28 и CTLA-4, экспрессируемых на Т-лимфоцитах. Он конститутивно экспрессируется на интердигитирующих клетках, моноцитах, В-лимфоцитах и, вероятно, на других антигенпрезентирующих клетках. По мнению авторов [26,27], обнаружение экспрессии молекулы CD80 на эпителиоцитах слизистой оболочки гортани открывает новую грань функциональной значимости клеток эпителиального покрова в процессах эпителиально-стромальных взаимоотношений, в частности при организации реактивных процессов.

Участие клеток покровного эпителия в развитии реактивного воспаления тканей гортани, реализуется также наличием высокого уровня экспрессии Toll-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 и эндосомальной экспрессии TLR9 эпителиоцитами базального и супрабазального слоев эпителиального покрова полипов. Обнаружение высокого уровня экспрессии TLR9 рецепторов на клетках эндотелия полипов, играет роль в механизмах врожденного иммунитета при распознавании патогенассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) при участии в патогенезе заболевания возможной бактериальной и вирусной инфекции. Известно, что взаимодействие Toll-подобных рецепторов с их лигандами - консервативными молекулами бактерий и вирусов приводит к созданию временного сигнального пути, активирующего нуклеарные транскрипционные факторы типа NF-κB и опосредованного продукцией различных провоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов [25,27]. Наиболее четкой была экспрессия TLR9, наблюдающаяся в образцах полипов с гистологическими признаками вирусной инфекции, в образцах с умеренным присутствием в экссудате нейтрофильных лейкоцитов столь же

четко выявлялась экспрессия TLR4, который распознает присутствие грам-негативной бактериальной флоры. Маркер клеток моноцитарно-макрофагального ряда CD68 выявлен на макрофагах, концентрирующихся вокруг отложения гемосидерина. Как отмечают [27] характерный для всех видов хронического ларингита отек эндотелия и его базальной мембраны, сопровождался экспрессией молекулы VCAM-1, которая была неоднозначной по уровню выраженности (степени окрашивания) и вовлеченности разных участков стенки микрососудов гортани.

Таким образом, анализ современной медицинской литературы, индексируемой в Pubmed и Medline преимущественно в последние 5-10 лет, позволил интегрировать некоторые особенности участия факторов врожденного и приобретенного иммунитета мукозоассоциированной ткани гортани в патогенезе хронического отечно-полипозного ларингита.

Выводы

1. Хронический отечно—полипозный ларингит полиэтиологичное заболевание, при котором важнейшими факторами развития признаны хроническая никотиновая интоксикация и чрезмерное перенапряжение голосового аппарата.

2. Особое значение в патогенезе хронического отечно-полипозного ларингита придается состоянию мукозо-ассоциированной ткани гортани, обеспечивающей включение механизмов локального иммунного реагирования.

3. Наличие высокого уровня мембранной экспрессии Toll-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 и эндосомальной экспрессии TLR9 отражает участие эпителиоцитов тканей гортани в процессах презентации антигенов иммунным клеткам мукозоассоциированной ткани гортани.

Список литературы

1. Романенко С.Г. Острый и хронический ларингит. Оториноларингология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 656 с.
2. Benitez A.J., Hoffmann C., Muir A.B., Dods K.K., Spergel J.M., Bushman F.D., Wang M.L. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome*. 2015. vol. 3. no. 10. P.1186
3. Orsborne C., Hardy A., Isalska B., Williams S. G., Muldoon E. G. Acidovorax oryzae catheter-associated bloodstream infection. *Journal of clinical microbiology*. 2014. vol. 52. P. 4421–4424.

4. Martins R.H., do Amaral H.A., Tavares E.L., Martins M.G., Gonçalves T.M., Dias N.H. J. Voice Disorders: Etiology and Diagnosis. *Voice*. 2016. no. 30. P.6.
5. Bhattacharyya N. The prevalence of voice problems among adults in the United States. *Laryngoscope* 2014. vol. 124. P. 2359–2362.
6. Carpenter P.S., Kendall K.A. MRSA chronic bacterial laryngitis: a growing problem *Laryngoscope*. 2018. vol. 128. no. 4. P. 921-925.
7. Быкова В.П., Кочесокова Э.А., Иванченко Г.Ф., Ротова И.Д. Морфология полипов и слизистой оболочки голосовых складок при болезни Рейнке // *Архив патологии*. 2015. №77. №1. с. 30-37.
8. Дайхес Н.А., Быкова В.П., Пономарев А.Б., Давудов Х.Ш. Клиническая патология гортани. Руководство-атлас. М.: Медицинское информационное агентство. 2009. 160с.
9. Zhukhovitskaya A., Sunil P. Identification and Management of Chronic Laryngitis *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2019. vol. 52. P.607–616.
10. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Романенко С.Г., Павлихин О.Г., Елисеев О.В., Яковлев В.С., Красникова Д.И., Лесогорова Е.В. Терапия воспалительных заболеваний гортани // *Медицинский Совет*. 2013. №2. С.38-41.
11. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 584 с.
12. Tan M., Bryson P.C., Pitts C., Woo P., Benninger M.S. Clinical grading of Reinke's edema. *Laryngoscope*. 2017. vol. 127. no.10. P.2310-2313.
13. Василенко Ю.С. Голос. Фониатрические аспекты. М.: Энергоиздат, 2002. С. 186–195.
14. Choung-Soo Kim, Seong-Soo Lee, Kyung-do Han, Young-Hoon Joo. Metabolic syndrome and chronic laryngitis. *Medicine (Baltimore)*. 2015. vol. 94 no. 43. P.1890.
15. Нестерова К.И., Бунова С.С., Аглиуллина Э.Г., Нестерова А.А. Глоточная симптоматика при кислотозависимых заболеваниях желудочно-кишечного тракта // *Вестник КазНМУ*. 2014. №2-3. С. 89-90.
16. Степанова Т., Коноплев О., Готовяхина Т., Корень Е.Е., Мальцева Г.С. Острый и хронический ларингит у испытуемых, занимающихся голосовыми и речевыми профессиями // *Вестн. Оториноларингол*. 2019. Т.84, №1. С.68-71.
17. Joo Y.H., Lee S.S., Han K.D. Association between chronic laryngitis and particulate matter based on the Korea. *PLoS*. 2015. vol.10. e0133180.
18. Даянов А.Н., Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Местный иммунитет слизистой оболочки гортани в норме и при хроническом неспецифическом ларингите // *Российская оториноларингология*. 2010. №1. С.366-370.

19. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Даянов А.Н. Особенности местного иммунитета слизистой оболочки гортани в норме и при хронической воспалительной патологии // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 9 (3). С. 373-376.
20. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A., Brook J.R., Bhatnagar A., Diez-Roux A.V. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015. vol. 121. P.2331.
21. Rees L.E. Lifestyle factors influence immunology architecture of the human larynx. *Clinical immunology*. 2012. vol. 118. P. 324–327.
22. Barker E. Early immunological changes associated with laryngeal transplantation in a major histocompatibility complex-matched pig model. *Clinical and Experimental Immunology*. 2006. vol. 146. P.503–508.
23. Dietrich C., Jecker P., Tschernig T., Mann W.J. Presence of dendritic cells, T lymphocytes, macrophages, B lymphocytes and glandular tissue in the human fetal larynx. *Acta Otolaryngologica*. 2004. vol.124. P.833–838.
24. Segal L.N. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. *Nat. Microbiol*. 2016. vol. 1. P.16031.
25. Debertin A.S. Coincidence of different structures of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the respiratory tract of children: no indications for enhanced mucosal immunostimulation in sudden infant death syndrome (SIDS). *Clinical and Experimental Immunology*. 2006. vol. 5. P.146:54–59.
26. Tonti E.L. NKT cell help to B lymphocytes can occur independently of cognate interaction. *Blood*. 2008. vol.528. P.27-48.
27. Campagnolo A.G., Benninger M.S. Allergic laryngitis: chroniclaryngitis and allergic sensitization. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2019. vol.85. no. 3. P. 263-266.