

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА У ДЕТЕЙ ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНДОТИПА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Стагниева И.В.¹, Затуливетрова Д.О.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: emuviz@yandex.ru

Цель: разработка метода диагностики эндотипа хронического аденоидита у детей. В исследование включены пациенты 3-15 лет с верифицированным диагнозом хронического аденоидита, перенесшие аденотомию. В работе применялся комплексный лабораторный протокол, включающий: количественное определение цитокинового профиля (TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35) методом ИФА и иммуногистохимическое исследование ткани миндалин. Для обработки данных использовались: метод Уордовской иерархической кластеризации, а также алгоритм CHAID с построением классификационного дерева на основе χ^2 -критерия. Результаты. Исследование выявило наличие четырех профильных эндотипов: Th-17-эндотип, Th-1-эндотип, Treg-эндотип, Th-2-эндотип. В процессе разработки диагностической модели на основе «Дерева решений» ключевыми предикторами, отобранными по критерию значимости, стали следующие маркеры: трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1), интерферон гамма (IFN- γ), интерлейкин 5 (IL-5), интерлейкин 1 бета (IL-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Анализ корреляций выявил, что TGF- β 1 обладает наиболее выраженной дифференциальной значимостью при определении эндотипа. Предложенный диагностический алгоритм, основанный на анализе сывороточных биомаркеров, позволяет: точнее прогнозировать характер иммунного ответа, индивидуализировать терапевтический подход, сократить количество инвазивных диагностических процедур. Метод открывает новые возможности для персонализированного ведения пациентов с хроническим аденоидитом.

Ключевые слова: хронический аденоидит, гипертрофия аденоидов, диагностика, эндотип, дети.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DIAGNOSIS OF CHRONIC ADENOIDITIS IN CHILDREN BY DETERMINING THE ENDOTYPE OF THE DISEASE

Stagnieva I.V.¹, Zatulivetrova D.O.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: emuviz@yandex.ru

Objective: Development of a diagnostic method for endotyping chronic adenoiditis in children. The study included patients aged 3-15 years with a verified diagnosis of chronic adenoiditis who underwent adenotomy. A comprehensive laboratory protocol was used in the work, including: quantitative determination of the cytokine profile (TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35) by ELISA and immunohistochemical examination of tonsil tissue. The following were used for data processing: Ward's hierarchical clustering method and the CHAID algorithm with the construction of a classification tree based on the χ^2 criterion. Results. The study revealed the presence of four profile endotypes: Th-17 endotype, Th-1 endotype, Treg endotype, and Th-2 endotype. In the process of developing a diagnostic model based on the "Decision Tree", the following markers became key predictors selected according to the significance criterion: transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1), interferon gamma (IFN- γ), interleukin 5 (IL-5), interleukin 1 beta (IL-1 β), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). In the correlation analysis, the greatest differential significance was shown in the establishment of the TGF- β 1 endotype. The proposed diagnostic algorithm, based on the analysis of serum biomarkers, allows: to more accurately predict the nature of the immune response, individualize the therapeutic approach, reduce the number of invasive diagnostic procedures. The method opens up new possibilities for personalized management of patients with chronic adenoiditis.

Keywords: chronic adenoiditis, adenoid hypertrophy, diagnostics endotype, children.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Термин «эндотип» впервые был использован для установления корреляции между патофизиологическими процессами и клиническими проявлениями бронхиальной астмы [1]. Данный термин подчеркивает гетерогенность заболевания, предполагая наличие различных подгрупп заболевания, характеризующихся специфическими молекулярными и клеточными механизмами. Эндотипы, в отличие от фенотипов, основаны на объективных биологических маркерах и отражают лежащие в основе патогенетические пути развития астмы. Идентификация эндотипов имеет важное значение для разработки персонализированных терапевтических стратегий, направленных на конкретные механизмы заболевания. В настоящее время описаны эндотипы различных заболеваний верхних дыхательных путей, которые обусловлены разным иммунопатогенезом. Эндотип определяет особенности течения заболевания у конкретного пациента вследствие взаимодействия его генетической составляющей и факторов внешней среды [2]. Под диагнозом «хронический аденоидит» могут скрываться различные патологические процессы в глоточной миндалине, имеющие разный патогенез и требующие персонализированной терапии [3]. Метаанализ зарубежных эпидемиологических исследований демонстрирует возрастающую тенденцию распространенности хронического аденоидита, который выявляется у 35% детей с гипертрофией аденоидов, а в некоторых исследованиях этот показатель достигает 70% [4], что свидетельствует о значимости данной медицинской проблемы.

Тип иммунного ответа определяет развитие и прогрессирование хронического воспаления. Исследования указывают на корреляцию между преобладанием определенных субпопуляций Т-хелперов (Th) и конкретными эндотипами. Описаны эндотипы, характеризующиеся доминированием Th1-ответа на фоне персистирующей вирусной инфекции или Th2-ответа на фоне аллергии [5]. Данные различия в иммунном ответе влияют на интенсивность воспалительного процесса, риск рецидивов и эффективность различных терапевтических стратегий [6].

Клинические проявления хронического воспаления глоточной миндалины не специфичны и схожи с симптомами других заболеваний верхних дыхательных путей, что затрудняет дифференциальную диагностику и выбор оптимальной тактики лечения [7; 8].

Цель исследования: разработка метода диагностики эндотипа хронического аденоидита у детей.

Согласно гипотезе исследования, воспалительный эндотип заболевания должен проявляться одинаковыми диагностическими маркерами в сыворотке крови и ткани глоточной миндалины. Для проверки данной гипотезы было проведено исследование воспалительных маркеров, характеризующих тип иммунного ответа, в сыворотке крови детей с хроническим

аденоидитом и определена экспрессия этих же маркеров в ткани удаленных у них глоточных миндалин.

Материалы и методы исследования. В исследование включены пациенты 3-15 лет с верифицированным диагнозом хронического аденоидита, которым была выполнена аденотомия по показаниям. Контрольную группу составили 40 здоровых детей, отнесенных к I-II группам здоровья. Маркеры воспаления для исследования выбирали, основываясь на значимости выбранных показателей для дифференциальной диагностики эндотипов воспаления. В образцах сыворотки крови участников исследования были измерены концентрации одиннадцати медиаторов воспалительного ответа: IL-1 β , IL-5, IL-17 α , IL-6, IL-8, IL-33, IL-35, IL-22, IFN- γ , TNF- α и TGF- β 1. Для количественного определения использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА), анализировали уровни экспрессии тех же провоспалительных цитокинов в соответствии с протоколами и проводили в тщательно отобранных образцах ткани глоточных миндалин, полученных от всех включенных в исследование пациентов. Анализ был сфокусирован на образцах, демонстрирующих наибольшую информативность с точки зрения гистологических характеристик и наличия маркеров воспаления. Для определения уровня экспрессии каждого маркера применялась оценка суммарного балла иммунореактивности, базирующаяся на методе иммуногистохимического счета, известном как H-score. Выявление дифференцирующих характеристик выполнялось путем анализа критерия Λ , частного критерия Λ и значений F-статистики Фишера. В качестве инструмента статистического анализа был использован алгоритм классификации CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection), представляющий собой технику построения дерева решений с использованием критерия хи-квадрат. Для статистической обработки полученных данных применялись программные пакеты Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA) и SPSS Statistics.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ характеристик сыворотки крови и уровня проявления маркеров в ткани миндалин позволил выделить четыре обособленных эндотипа и два смешанных субэндотипа, демонстрирующих существенные расхождения в паттернах воспаления, как в сыворотке, так и в ткани глоточной миндалины. Th-1-эндотип характеризовался увеличенной экспрессией IFN- γ , TNF- α и IL-1 β , что является типичным признаком Th1-иммунного ответа. Treg-эндотип показывал высокие концентрации TGF- β 1 и IL-35, известных своими иммунодепрессивными функциями, а Th-2-эндотип отличался преобладанием IL-5 и IL-33, что обычно наблюдается при Th2-ассоциированных иммунных реакциях. Для Th-17-эндотипа ключевыми маркерными цитокинами являлись IL-17 и IL-22, что соответствует опубликованным данным о значении этих цитокинов в Th17-зависимом воспалительном процессе [9] (рис. 1).

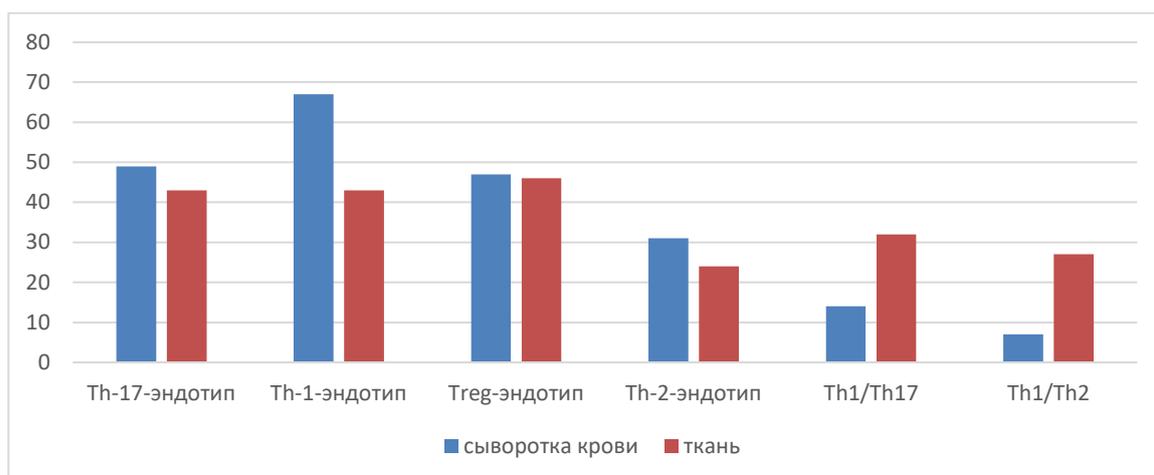


Рис. 1. Численность пациентов с учетом различных эндотипов по результатам сывороточных показателей и уровня экспрессии специфических маркеров в ткани

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало, что, помимо ожидаемой экспрессии в иммунокомпетентных клетках, эпителиальных компонентах и соединительнотканном матриксе, исследуемые маркеры также обнаруживались во внеклеточном матриксе в виде жидкой фракции. Наличие маркеров во внеклеточном матриксе согласуется с данными о секреции различных факторов клетками, формирующими микроокружение [10].

Существенно, что во всех изученных образцах жидкая фракция преобладала, создавая специализированную среду и микроокружение, критичное для клеточных взаимодействий в пределах гистологических структур. Эта среда оказывала значительное влияние на эффективность межклеточных коммуникаций, что соответствует концепции влияния микроокружения на клеточную функцию.

Основываясь на этих данных и учитывая роль поддержания жидкостного баланса в организме, можно выдвинуть гипотезу об идентичности маркеров, определяющих эндотипы, хотя необходимо учитывать потенциальные ошибки измерений. Это предположение требует дальнейшей верификации с использованием дополнительных методов для более точной идентификации компонентов жидкой фракции.

Сопоставление параметров сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани внутри каждого эндотипа осуществлялось посредством анализа сопряженности. Анализ, проведенный для образцов ткани глоточной миндалины, подтвердил наличие четырех эндотипов хронического аденоидита с высокой степенью достоверности ($\chi^2(\text{Yates}) = 442,2$, p

<0,0001), при этом коэффициент сопряженности составил 0.82. Полученные результаты подчеркивают важность эндотипирования для разработки персонализированных подходов к лечению (табл. 1).

Таблица 1

Таблица сопряжения эндотипов по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани

Эндотипы сыворотки крови	Эндотипы ткани						Всего в эндотипе
	Th-17	Th-1	Treg	Th-2	Th1/Th2	Th1/Th17	
Th-17	38 (17,7%)	1 (0,5%)	4 (1,9%)	0	3 (1,4%)	3 (1,4%)	49 (22,8%)
Th-1	2 (0,9%)	38 (17,7%)	0	1 (0,5%)	12 (5,6%)	14 (6,5%)	67 (31,2%)
Treg	0	0	42 (19,5%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	47 (21,9%)
Th-2	0	3 (1,4%)	0	18 (8,4%)	5 (2,3%)	5 (2,3%)	31 (14,4%)
Th1/Th17	3 (1,4%)	1 (0,5%)	0	1 (0,5%)	0	9 (4,2%)	14 (6,5%)
Th1/Th2	0	0	0	2 (0,9%)	5 (2,3%)	0	7 (3,3%)
Всего в эндотипе	43 (20,0%)	43 (20,0%)	46 (21,4%)	24 (11,2%)	27 (12,6%)	32 (14,9%)	215 (100%)
χ^2 (Yates)=442,2, $p < 0,0001$, коэффициент сопряжения 0,82							

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

Следовательно, с высокой достоверностью можно считать, что показатели сыворотки крови отражают соответствующие изменения в ткани и могут быть использованы для диагностики эндотипа без выполнения аденотомии.

Для определения ключевых маркеров с высокой дискриминирующей способностью применялся метод пошагового дискриминантного анализа. В рамках разработанной статистической модели все задействованные переменные продемонстрировали статистически существенное воздействие на точность классификации эндотипов. Анализ показателей сыворотки крови продемонстрировал значительную дискриминантную способность у большинства исследуемых маркеров. Из одиннадцати исследованных маркеров, характеризующих дифференцирующую способность, девять продемонстрировали высокую активность в разделении групп. К ним относятся IFN- γ (интерферон гамма), TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), IL-1 β (интерлейкин 1 бета), IL-5, IL-17 α , IL-22, TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста бета 1), IL-33 и IL-35 (табл. 2).

Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей между кластерами

Показатель	Различия по маркерам сыворотки крови		Различия по экспрессии маркеров в ткани миндалина	
	F	p	F	p
IFN- γ	541,2039	<0,0000001	133,668	<0,0000001
TNF- α	34,5061	<0,0000001	1317,194	<0,0000001
IL-1 β	9,0484	0,000011	90,163	<0,0000001
IL-5	17,3449	<0,0000001	32,472	<0,0000001
IL-17 α	39,2183	<0,0000001	2521,921	<0,0000001
IL-22	125,2433	<0,0000001	4333,138	<0,0000001
TGF- β 1	254,8267	<0,0000001	1770,543	<0,0000001
IL-6	18,3361	<0,0000001	159,994	<0,0000001
IL-8	4,6108	0,003763	49,954	<0,0000001
IL-33	3,7503	0,011734	31,701	<0,0000001
IL-35	74,7293	<0,0000001	1777,254	<0,0000001

Примечание: F - критерий Фишера, p – значение p при сравнении четырех кластеров.

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

С учетом установленной важности специфических сывороточных маркеров для каждого идентифицированного эндотипа последующим шагом исследования стала разработка диагностической панели, предназначенной для кластерной идентификации. Развертывание подобного инструментария обеспечивает возможность быстрой и высокоточной оценки эндотипа воспалительного процесса, что способствует назначению терапии, адаптированной к индивидуальным особенностям пациента (персонализированный подход).

Для статистического анализа был использован алгоритм классификации CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection) на основе «Дерева решений». В качестве зависимой переменной выступал эндотип, определенный на основе экспрессии тканевых маркеров, а в качестве независимых переменных – уровни сывороточных маркеров воспаления, демонстрирующие наиболее выраженную дискриминационную способность. При построении диагностической модели, исходя из значимости анализируемых переменных, в финальный вариант были включены маркеры: TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α . В контексте корреляционного анализа фактор TGF- β 1 продемонстрировал наивысшую степень дифференциальной релевантности в процессе идентификации эндотипа (рис. 2).

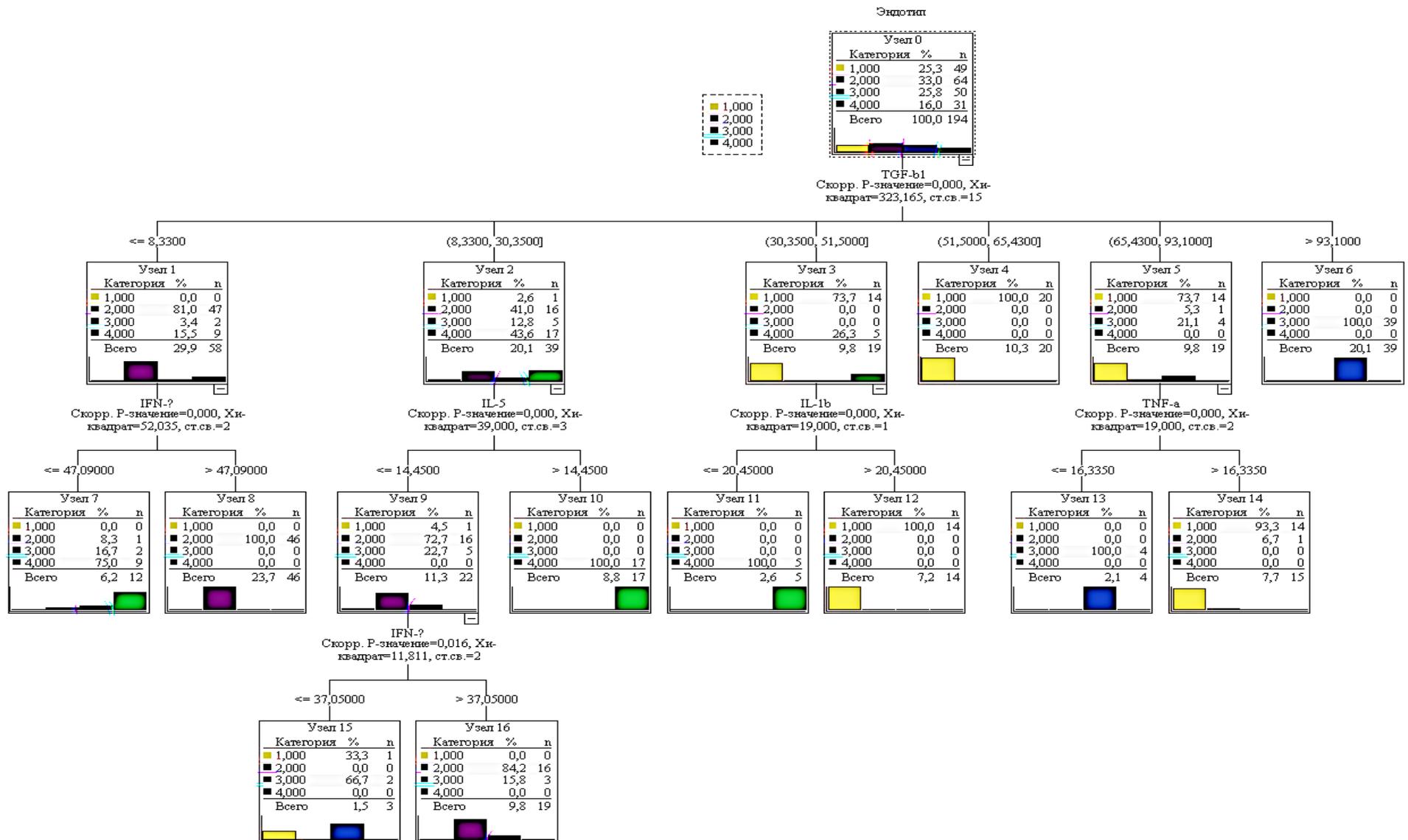


Рис. 2. Дерево решений диагностики эндотипа хронического аденоидита (составлено авторами)

Анализ полученных узлов дерева решений подкрепляет концепцию иммунопатогенетического механизма, лежащего в основе развития хронического воспаления глоточной миндалины. Согласно ключевой гипотезе, патогенез респираторных заболеваний верхних дыхательных путей характеризуется индукцией ремоделирования слизистой оболочки под воздействием цитокинов, медиаторов, ферментов и других биологически активных молекул, высвобождаемых в ходе воспаления. Характер и продолжительность воспалительного процесса играют решающую роль в формировании структурных изменений. Активные исследования направлены на выявление биомаркеров ремоделирования, при этом трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) признается наиболее значимым медиатором фиброгенеза. Он обладает способностью индуцировать дифференцировку наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки (Treg). Интерлейкин-35 (IL-35), секретируемый Treg, оказывает не только прямое иммуносупрессивное действие на эффекторные Т-клеточные ответы, но и стимулирует пролиферацию регуляторных Т-клеток, формируя, таким образом, выраженную индуцированную популяцию. Treg-клетки, обладая широким спектром иммунорегуляторных функций, участвуют в поддержании периферической толерантности, модулируя активность различных клеточных популяций [11-13]. Регуляторные Т-клетки (Treg) играют важную роль в модуляции иммунного ответа, способствуя восстановлению тканей и регулируя процессы их структурной перестройки. Одним из ключевых факторов, опосредующих взаимодействие между Treg и эффекторными Т-клетками, является трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1). Его концентрация служит значимым маркером, позволяющим глубже изучить механизмы хронического воспаления.

Анализ уровня TGF- β 1 дает возможность разграничить разные фазы патологического процесса. При Th17- и Th1-опосредованных реакциях преобладает активное воспаление, тогда как для Th2- и Treg-ассоциированных состояний характерны процессы тканевого ремоделирования. В частности, Th2-профиль связан с аллергическим типом воспаления, в то время как Treg-профиль сопровождается фиброзными изменениями и уменьшением лимфоидной ткани в миндалинах. Поэтому оценка уровня TGF- β 1 позволяет не только уточнить патогенетические механизмы заболевания, но и определить оптимальную стратегию терапии, учитывающую особенности иммунного ответа у каждого пациента [14; 15].

Проведенный анализ методом дерева решений выявил четкие диагностические критерии для дифференциации иммунологических вариантов хронического аденоидита. На основании полученных данных были определены следующие диагностические алгоритмы. Th1-доминантный профиль характеризуется дефицитом TGF- β 1 (концентрация ниже 8.3

пг/мл) и сопровождается гиперпродукцией IFN- γ (превышает 47 пг/мл). Th2-ассоциированный вариант: выявляется при умеренном содержании TGF- β 1 (8,3-30,3 пг/мл) вместе с повышенным IL-5 (свыше 14,4 пг/мл), альтернативно диагностируется при TGF- β 1 30,3-51,5 пг/мл на фоне сниженного IL-1 β (менее 20,4 пг/мл). Th17-опосредованный тип: определяется при значительном росте TGF- β 1 (до 65,5 пг/мл) или при TGF- β 1 30,3-51,5 пг/мл с увеличенным IL-1 β (выше 20,4 пг/мл). Treg-регуляторный профиль: диагностируется при экстремально высоком TGF- β 1 (превышающем 93,1 пг/мл) либо при TGF- β 1 65,4-93,1 пг/мл с пониженным TNF- α (ниже 16,3 пг/мл). Данные диагностические параметры обеспечивают объективную основу для определения патогенетических механизмов заболевания, что имеет ключевое значение для разработки персонализированных схем терапии.

Совокупная диагностическая точность предложенной модели достигает 95,9%. Результаты валидационного тестирования подтвердили надежность метода - погрешность прогнозирования возростала минимально: с исходных 4,1% до 9,3% при перекрестной проверке.

Эти данные свидетельствуют о высокой воспроизводимости и клинической значимости разработанного диагностического алгоритма, что позволяет рекомендовать его для практического применения в клинической практике. В зависимости от типа иммунного воспаления, характеризующего эндотип хронического аденоидита, необходимо адаптировать подход к лечению. Для пациентов с Th17-ассоциированной формой заболевания первостепенное значение имеет подбор эффективной антимикробной терапии. В случаях Th1-доминантного типа воспаления оптимальным решением становится применение иммуномодулирующих препаратов, направленных на нормализацию клеточного иммунного ответа. При Treg-варианте патологии рекомендуется радикальный подход - проведение аденотомии на ранних стадиях заболевания без назначения повторных курсов консервативного лечения. Для больных с Th2-опосредованной формой показана комплексная терапия, включающая поэтапное лечение по аналогии с аллергическими патологиями дыхательных путей и инновационные методы биологической терапии, избирательно воздействующие на ключевые звенья Th2-воспаления. Таким образом, эффективность нового метода диагностики хронического аденоидита у детей основывается на его способности обеспечивать быструю и точную дифференциальную диагностику варианта эндотипа, используя объективные критерии оценки.

Заключение

Разработанный алгоритм дифференциальной диагностики эндотипов хронического аденоидита у детей, базирующийся на анализе медиаторов воспаления в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, предоставляет перспективы для прогнозирования типа

иммунного ответа, специфичного для каждого отдельного пациента. Это, в свою очередь, создает основу для разработки индивидуализированных терапевтических стратегий. Такой подход позволяет отойти от эмпирического назначения препаратов и перейти к целенаправленному воздействию на патогенетические механизмы заболевания, что может повысить эффективность лечения.

Список литературы

1. Lötvall J., Akdis C., Bacharier L., Bjermer L., Casale T., Custovic A., Lemanske R., Wardlaw A., Wenzel S., Greenberger P. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011. Vol. 127 (2). P. 355-360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
2. Василевский И.В. Эндотип-ориентированный подход при аллергических заболеваниях - современная методология прецизионной медицины // *Healthcare*. 2023. № 11.С. 29-42.
3. Wang H. Chronic adenoiditis // *Journal of International Medical Research*. 2020. Vol. 48 (11). P. 300060520971458. DOI: 10.1177/0300060520971458.
4. Pereira L., Monyror J., Almeida F., Almeida F., Guerra E., Flores-Mir C., Pachco-Pereira C. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis // *Sleep Medicine Reviews*. 2018. Vol. 38. P. 101-112. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.06.001.
5. Hua H., Deng Y., Huang H., Tang Y., Han J., Li F., Wang Y., Tao Z. Inflammatory endotypes of adenoidal hypertrophy based on a cluster analysis of biomarkers // *International Immunopharmacology*. 2024. Vol. 127. P. 111318. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111318.
6. Butcher M.J., Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice // *Faculty Reviews*. 2021. P. 10-30. DOI: 10.12703/r/10-30.
7. Карпова Е.П., Гуров А.В., Бурлакова К.Ю. Анализ микробиома слизистой оболочки носоглотки у детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом // *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021. № 1. С. 39-45. DOI: 10.26442/26586630.2021.1.200737.
8. Попов А.С., Туровская А.А., Баранова Н.И., Костина Е.М., Орлова Е.А., Трушина Е.Ю., Ащина Л.А. Цитокиновый профиль в назальном секрете детей с аллергическим ринитом и гипертрофией аденоидов // *Фарматека*. 2022. Т. 29. № 9. С. 62-66. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.9.62-66. EDN: LJXEBO.
9. Стагниева И.В., Затуливетрова Д.О., Стагниева С.Д. Эндотипы и фенотипы хронического аденоидита // *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2024. Т. 14 (2). С. 236-244. DOI: 10.34883/PI.2024.14.2.036.

10. Стагниева И.В., Затуливетрова Д.О., Тодоров С.С., Стагниева С.Д. Эндотипирование хронического аденоидита по данным иммуногистохимического исследования // Оториноларингология. Восточная Европа. 2025. Т. 15 (2). С. 156-165. DOI: 10.34883/PI.2025.15.2.026.
11. Chen W., Jin W., Hardegen N. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3 // Journal of Experimental Medicine. 2003. Vol. 198 (12). P. 1875-1886. DOI: 10.1084/jem.20030152.
12. Xu R., Shears R., Sharma R., Krishna M., Webb C., Ali R., Wei X., Kadioglu A., Zhang Q. IL-35 is critical in suppressing superantigenic Staphylococcus aureus-driven inflammatory Th17 responses in human nasopharynx-associated lymphoid tissue // Mucosal Immunology. 2020. Vol. 13. P. 460-470. DOI: 10.1038/s41385-019-0246-1.
13. Yan Y., Song Y., Liu Y., Su J., Cui L., Wang J., Geng J., Liu X., Shi Y., Quan S., Zuo L. Early stage impacts of adenoidectomy with/without tonsillectomy on immune functions of children aged less than three years // Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. 2019. Vol. 32 (1). P. 18-22. DOI: 10.1089/ped.2018.0964.
14. Gao K., Li Y., Yue Z., Han J., Zhou X., Wang X. Down-regulation of anti-inflammatory TIPE2 may aggravate adenoidal hypertrophy in children // FEBS Open Bio. 2020. Vol. 10 (5). P. 761-766. DOI: 10.1002/2211-5463.12821.
15. Zhang J., Sun X., Zhong L., Shen B. IL-32 exacerbates adenoid hypertrophy via activating NLRP3-mediated cell pyroptosis, which promotes inflammation // Molecular Medicine Reports. 2021. Vol. 23 (3). P. 226. DOI: 10.3892/mmr.2021.11865.