

ОТИАТРИЯ

Научная статья

УДК 616.28-002.2/3:616.285-089.844:612.017.1

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-1-113-123>

Иммунологические биомаркёры как прогностические факторы клинических исходов тимпаноластики при хронических гнойных средних отитах

З. М. Саидов¹, Ю. А. Джамалудинов², Х. М. Диаб³, В. Ю. Ханалиев⁴, А. В. Кривцов⁵,
М. А. Шахназаров⁶, М. З. Саидов⁷

^{1,2,4,5,6,7} Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, 367000, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России,
Москва, 123182, Российская Федерация

¹ ziavdin333@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-6166-0872>

² unys@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7099-3496>

³ hasandiab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>

⁴ vis.kh@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4875-1404>

⁵ krivtsov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>

⁶ cpi-rd@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2220-0698>

⁷ marat.saidov.55@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6246-4482>

Реферат. Изучение прогностических факторов клинических исходов тимпаноластики при хронических гнойных средних отитах (ХГСО) является актуальной проблемой в отоларингологии, поскольку позволяет провести полноценную предоперационную, индивидуальную подготовку пациента относительно успеха любого предлагаемого вмешательства. **Цель исследования.** Оценить прогностическую мощность показателей иммунной системы в отношении клинических исходов тимпаноластики при ХГСО. **Пациенты и методы.** 49 пациентов с ХГСО с мезотимпанитами и эптитимпанитами. Контрольная группа включала 15 человек. Всем пациентам с мезотимпанитами и эптитимпанитами были проведены операции тимпаноластики с использованием методики Overlay и методики Underlay. У всех пациентов перед операцией и в постоперационном периоде было изучено состояние системного клеточного иммунитета по CD-маркёрам. Показатели гуморального иммунитета включали количественное определение IgG, sIgA, IgA, IgM, С3 и С4 в сыворотке крови. Уровень сывороточных цитокинов определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ИФА компании АО «Вектор Бест-Юг». Для оценки вероятности развития неудовлетворительных исходов операций тимпаноластики по иммунологическим показателям рассчитывался относительный риск (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). **Результаты.** На основании полученных результатов в качестве персонифицированных прогностических факторов неудовлетворительных исходов тимпаноластики предлагается использовать при мезотимпанитах следующие показатели: повышение количества CD16/56+клеток выше 16%, снижение количества CD19+клеток ниже 10%, снижение уровня ИЛ-1β ниже 0,5 пг/мл, повышение уровня ЦИК выше 52 у. е., снижение уровня sIgA ниже 3 мг/л и повышение индекса цитотоксичности (CD8/NK) выше 2,6. При эптитимпанитах персонифицированными «точками отсчета» неудовлетворительных исходов тимпаноластики могут быть: повышение количества CD16/56+клеток выше 16%, снижение количества CD19+клеток ниже 10%, снижение уровня ИЛ-1β ниже 0,5 пг/мл, снижение уровня ФНО-α ниже 0,5 пг/мл, снижение уровня sIgA ниже 3 мг/л, а также снижение иммунорегуляторного индекса цитокинов ИФН-γ/ИЛ-10 ниже 2,3. Учет указанных данных в качестве прогностических факторов возможен только при условии стандартизированного исполнения методов оценки состояния системы иммунитета.

Ключевые слова: мезотимпанит, эптитимпанит, прогностические факторы, CD-клетки, цитокины

Для цитирования: Саидов З. М., Джамалудинов Ю. А., Диаб Х. М., Ханалиев В. Ю., Кривцов А. В., Шахназаров М. А., Саидов М. З. Иммунологические биомаркёры как прогностические факторы клинических исходов тимпаноластики при хронических гнойных средних отитах. *Российская оториноларингология*. 2025;24(1):113–123. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-1-113-123>

Immunological biomarkers as prognostic factors of clinical outcomes of tympanoplasty in chronic suppurative otitis media

Z. M. Saidov¹, Yu. A. Dzhamaludinov², Kh. M. Diab³, V. Yu. Khanaliev⁴, A. V. Krivtsov⁵, M. A. Shakhnazarov⁶, M. Z. Saidov⁷

^{1,2,4,5,6,7} Dagestan State Medical University, Makhachkala, 367000, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Otolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, 123182, Russian Federation

¹ ziaudin333@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-6166-0872>

² unys@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7099-3496>

³ hasandiab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>

⁴ vis.kh@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4875-1404>

⁵ krivtsov@mai.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>

⁶ cpi-rd@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2220-0698>

⁷ marat.saidov.55@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6246-4482>

Abstract. The study of prognostic factors of clinical outcomes of tympanoplasty in chronic suppurative otitis media (CSOM) is a topical issue in otosurgery since it allows for a full preoperative, individual preparation of the patient regarding the success of any proposed intervention. **Objective.** To assess the prognostic power of immune system parameters in relation to clinical outcomes of tympanoplasty in CSOM. Patients and methods. 49 patients with CSOM with mesotympanitis and epitympanitis. The control group included 15 people. All patients with mesotympanitis and epitympanitis underwent tympanoplasty using the Overlay technique and the Underlay technique. In all patients, the state of systemic cellular immunity was studied using CD markers before and in the postoperative period. Humoral immunity parameters included quantitative determination of IgG, sIgA, IgA, IgM, C3, and C4 in blood serum. The level of serum cytokines was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method using ELISA kits from Vector Best-Yug company. To assess the probability of developing unsatisfactory outcomes of tympanoplasty operations based on immunological parameters, the relative risk (RR) value with a 95% confidence interval (CI) was calculated. **Results.** Based on the obtained results, the following parameters are proposed to be used as personalized prognostic factors for unsatisfactory outcomes of tympanoplasty in mesotympanitis: an increase in the number of CD16/56+ cells above 16%, a decrease in the number of CD19+ cells below 10%, a decrease in the level of IL-1 β below 0.5 pg/mL, an increase in the level of CIC above 52 U, a decrease in the level of sIgA below 3 mg/L, and an increase in the cytotoxicity index (CD8/NK) above 2.6. In case of epitympanitis, the personalized “reference points” of unsatisfactory tympanoplasty outcomes may be an increase in the number of CD16/56+ cells above 16%, a decrease in the number of CD19+ cells below 10%, a decrease in the level of IL-1 β below 0.5 pg/mL, a decrease in the level of TNF- α below 0.5 pg/mL, a decrease in the level of sIgA below 3 mg/L as well as a decrease in the immunoregulatory index of cytokines—IFN- γ /IL-10 below 2.3. Taking these data into account as prognostic factors is possible only if the methods for assessing the state of the immune system are standardized.

Keywords: mesotympanitis, epitympanitis, prognostic factors, CD cells, cytokines

For citation: Saidov Z. M., Dzhamaludinov Yu. A., Diab H. M., Khanaliev V. Yu., Krivtsov A. V., Shakhnazarov M. A., Saidov M. Z. Immunological biomarkers as prognostic factors of clinical outcomes of tympanoplasty in chronic suppurative otitis media. *Russian Otorhinolaryngology*. 2025;24(1):113-123. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-1-113-123>

Введение

Несмотря на последние достижения в области микрохирургических saniрующих и слухоулучшающих операций, изучение прогностических факторов клинических исходов тимпанопластики при хронических гнойных средних отитах (ХГСО) не теряет своей актуальности до настоящего времени. Знание прогностической ценности показателей status localis, а также систем, патогенетически связанных с ХГСО, позволяет провести

полноценную предоперационную, индивидуальную подготовку пациента относительно успеха любого предлагаемого вмешательства.

Частота неудовлетворительных исходов saniрующих и реконструктивных вмешательств при ХГСО остается еще достаточно высокой и составляет, по одним данным, от 2 до 5% [1], по другим данным — от 18 до 30% [2]. Анатомические и технические факторы по-разному влияют на функциональный исход тимпанопластики при ХГСО.

В работе Yuan Y. et al. [3] на основании многомерного логистического регрессионного анализа показано, что тип предоперационного нарушения слуха и состояние цепи слуховых косточек до операции были единственными достоверными прогностическими факторами, связанными с послеоперационным улучшением слуха у пациентов с ХГСО. Смешанная тугоухость и фиксированные слуховые косточки существенно ухудшали прогноз. Использование того же анализа показано, что в функциональном исходе тимпано-оссикулопластики определенной прогностической ценностью обладают такие показатели, как наличие или отсутствие ручки молоточка и состояние слизистой оболочки среднего уха [4].

Нормализация функции евстахиевой трубы является не менее важным прогностическим фактором положительного результата после тимпанопластики.

В работе [5] ретроспективный анализ 607 пациентов показал, что мужской пол, молодой возраст, перфорации меньшего размера и опыт хирурга были указаны как статистически значимые прогностические факторы успешности тимпанопластики 1-го типа. По результатам другой работы, к числу прогностических факторов рецидива холестеатомы после тимпанопластики при эпителимпанитах отнесены предоперационные грануляции среднего уха, смещение или перфорация барабанной перепонки [6].

Анализ прогностических факторов 231 пациента, которым была проведена операция тимпанопластики, показал, что размер перфорации (<50%), здоровое противоположное ухо, отсутствие мирингосклероза, сухой период более 3 месяцев и низкий индекс риска развития среднего уха являются значимыми, независимыми прогностическими факторами [7].

С учетом актуальности прогностических факторов исходов хирургического лечения ХГСО усилия многих отиатров были направлены на разработку соответствующих схем, шкал и критериев, которые можно было бы использовать в практической деятельности. В 1994 г. Kartush J.M. [8] и затем в 2001 г. Becvarovski Z. и Kartush J.M. [9] предложили числовую систему стратификации тяжести заболевания, индекса риска развития заболеваний среднего уха и оценки прогноза клинического исхода тимпанопластики при ХГСО — шкалу MERI (Middle Ear Risk-Index). В эту шкалу были включены следующие факторы риска: оторрея, наличие перфорации, холестеатома, состояние слуховых косточек, грануляции или выпот в среднем ухе, предыдущие операции. В шкалу MERI было также включено и курение в качестве фактора риска. Курение влияет на мукоцилиарный клиренс слизистой оболочки среднего уха. Это вызывает сужение сосудов и способству-

ет тромбозу, а также снижает способность крови переносить кислород, что приводит к нарушению кровоснабжения трансплантата. Это также вызывает дисфункцию евстахиевой трубы и повышает восприимчивость к инфекции [10]. В соответствии с наличием указанных факторов каждому пациенту присваивается числовая оценка, основанная на наличии указанных факторов риска. Количество баллов варьировало от 0 до 12. На основании оценки по шкале MERI пациенты разделяются на группы низкого (0–3), среднего (4–6) и высокого (7–12) риска [11].

Однако результаты прогнозирования исхода тимпанопластики по шкале MERI оказались противоречивыми. Одни авторы продемонстрировали, что пациенты с высоким риском по MERI имели более низкий показатель успешности трансплантации, чем группа низкого/промежуточного риска [12]. Другие авторы не обнаружили какой-либо существенной разницы между различными группами риска [13].

В работе [14] было проведено проспективное исследование 50 пациентов в течение 1 года, включающее все случаи ХГСО в возрастной группе 18–55 лет с кондуктивной тугоухостью, которым была проведена тимпанопластика с кортикальной мастоидэктомией или без нее и была проанализирована роль шкалы MERI в исходе операции. Успешное приживление трансплантата наблюдалось в 46 случаях (92%), в то время как в 4 случаях (8%) трансплантат был отторгнут. Из этих 46 случаев у 32 пациентов была легкая степень по шкале MERI, у 10 — умеренная степень по шкале MERI, у 4 — тяжелая степень по шкале MERI. Отмечено, что чем выше показатель MERI, тем ниже приживаемость трансплантата, в то же время чем ниже балл MERI, тем лучше было приживление трансплантата. На основании этих данных авторы делают вывод о том, что шкала MERI при ХГСО является эффективной численной системой оценки, помогающей прогнозировать исход тимпанопластики.

Ретроспективный анализ 526 случаев тимпано-оссикулопластики по шкале MERI в целях прогнозирования хирургического лечения пациентов с ХГСО показал, что наиболее информативными показателями успешного исхода тимпано-оссикулопластики являлись такие факторы, как оторрея, состояние слуховых косточек и состояние слизистой оболочки барабанной полости, а также вариант мастоидэктомии [15].

Как видно из представленных литературных данных, в качестве прогностических факторов исходов тимпанопластики при ХГСО использовались в целом показатели status localis. Однако известно, что основным этиологическим фактором развития ХГСО является бактериальная и вирусная инфекция. Состояние протективного, анти-

ген-специфического, антиинфекционного иммунного ответа является важным патогенетическим звеном течения ХГСО и исхода хирургического лечения. Очевидно, что показатели состояния как системного, так и местного иммунитета будут нести достаточную прогностическую мощь в отношении исхода тимпанопластики и воспалительного процесса *in situ*. В литературе мы встретили только одну работу, посвященную изучению прогнозирования течения ХГСО путем анализа полиморфизмов генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Показано, что анализ полиморфных вариантов генов IL-1 β , IL-10 и их ассоциаций с концентрацией IL-1 β , IL-10 в сыворотке крови позволил выявить разные процентные соотношения указанных показателей у больных с мезотимпанитами и эптитимпанитами [16]. Таким образом, очевидно, что разработка прогностических факторов исходов хирургического лечения ХГСО является весьма актуальной как с научной, так и с практической точек зрения.

Цель исследования

Оценить прогностическую мощь показателей иммунной системы в отношении клинических исходов тимпанопластики при ХГСО.

Пациенты и методы исследования

В данное исследование включены 49 пациентов с ХГСО. Пациенты, включенные в исследование, находились на обследовании и хирургическом лечении в ЛОР-отделении Республиканской клинической больницы им. А. В. Вишневского и ООО «Медицинский центр „ЭОС“» г. Махачкалы. В группу контроля были включены здоровые на момент исследования доноры крови в количестве 15 человек. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: с мезотимпанитами ($n = 27$), м/ж = 10/17, возраст Me = 32 года (18–65 лет), и эптитимпанитами ($n = 22$), м/ж = 10/12, возраст Me = 35 лет (20–68 лет).

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включающее тональную пороговую аудиометрию (ТПА) в диапазоне частот от 125 до 20 000 Гц на аудиометре Clinical Audiometr AC 33 + звукоизоляционная камера.

У всех пациентов перед операцией и в послеоперационном периоде было изучено состояние системного клеточного иммунитета по CD-маркерам. Фенотипирование популяций и субпопуляций лимфоцитов проводилось в ООО «Литех» методом проточной цитометрии на цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием реагентов MULTITEST IMK KIT (Becton Dickinson, США). Показатели гуморального иммунитета включали количественное определение IgG, sIgA, IgA, IgM, C3 и C4 в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии

на анализаторе AU5800 (Beckman Coulter, США) на реагентах того же производства.

Уровень сывороточных цитокинов определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ИФА компании АО «Вектор Бест-Юг» в соответствии с инструкциями по применению.

Для статистического анализа использован пакет прикладных программ Statistica (версия 6,0), а также Biostat 4.03. База данных создавалась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Описательная статистика количественных показателей представлена медианой (Me) с 25;75-процентилями. Для сравнения несвязанных групп по количественным показателям использовали непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости различий выбирали равным 5% ($p < 0,05$).

Для оценки вероятности развития неудовлетворительных исходов операций тимпанопластики по иммунологическим показателям рассчитывался относительный риск (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Показатель ОР считался статистически значимым, если ДИ не включал единицу. Значение ОР более 1 соответствовало увеличению риска развития неудовлетворительного клинического исхода тимпанопластики при ХГСО.

Результаты и анализ исследования

При проведении тональной пороговой аудиометрии у 27 пациентов с мезотимпанитом регистрировалась кондуктивная тугоухость I степени у 16(60%) пациентов, среднее значение порогов воздушного звукопроведения в зоне речевых частот (500, 1000, 2000, 4000 Гц) составило 30 ± 1 дБ. Кондуктивная тугоухость II степени определялась у 6(22%) пациентов, среднее значение порогов воздушного звукопроведения в зоне речевых частот в этих случаях составило $49 \pm 1,5$ дБ. Смешанная тугоухость II степени в этой группе определялась у 5(18%) пациентов, среднее значение порогов в зоне речевых частот составило 52 ± 1 дБ.

В группе пациентов с эптитимпанитами у 6(27%) регистрировалась кондуктивная тугоухость I степени, среднее значение порогов в зоне речевых частот составило 33 ± 1 дБ. У 16(73%) пациентов регистрировалась кондуктивная тугоухость II степени, при которой среднее значение порогов в зоне речевых частот составило $53 \pm 1,5$ дБ. Таким образом, у всех обследованных пациентов с ХГСО, которым проведено хирургическое лечение, регистрировалась кондуктивная тугоухость I–II степени.

Пациентам с мезотимпанитами были проведены операции тимпанопластики с использованием методики Overlay у 12 человек (44%) и методики Underlay у 15 пациентов (56%). В качестве пластического материала были использованы аутофас-

Таблица 1

CD3/8+, CD16/56+ и CD19+ клетки при удовлетворительном (исход 1) и неудовлетворительном (исход 2) исходах операций при мезотимпанитах и при эптитимпанитах, Me [25; 75]

Table 1

CD3/8+, CD16/56+ and CD19+ cells at satisfactory (outcome 1) and unsatisfactory (outcome 2) outcomes of surgery for mesotympanitis and for epitympanitis, Me [25; 75]

	CD3/8+, %	CD16/56+, %	CD19+, %
Мезотимпаниты			
Исход 1, n = 20	23,5 [17; 30]	12,4 [10; 18]*	12 [9; 12]*
Исход 2, n = 7	21,3 [21; 30,5]	15,5 [12; 17]	10,7 [9,7; 11]
Эпитимпаниты			
Исход 1, n = 17	44 [43; 44,5]	13 [11; 13]*	13 [9,8; 16]*
Исход 2, n = 5	43 [37; 48,5]	16 [12; 17]	10 [9,5; 10]
* p < 0,05, при сравнении исхода 1 с исходом 2, U-критерий Манна—Уитни.			

ция и аутохрящ. Пациентам с эптитимпанитами были проведены операции тимпаноластики с санацией и без санации. Также использовались методика Overlay у 8 пациентов (36%) и методика Underlay у 14 пациентов (64%). В качестве пластического материала были использованы аутофасция и аутохрящ.

Через 2–3 месяца после операции верифицировались клинические исходы тимпаноластики. В соответствии с клиническим состоянием пациентов и отоскопической картиной клинические исходы были разделены на две группы: группа с удовлетворительными (исход 1) и неудовлетворительными (исход 2) исходами. Критериями отнесения пациентов к группе с удовлетворительными исходами (исход 1) служили при мезотимпанитах полное закрытие дефекта барабанной перепонки и ее нормальное расположение, без сопутствующего гнойного воспаления; при эптитимпанитах сохранение архитектоники наружного и среднего уха, воздушности полостей, неотимпанальная мембрана без дефектов и признаков воспаления.

Критериями отнесения пациентов к группе с неудовлетворительными исходами (исход 2) служили при мезотимпанитах рецидив гнойного воспаления и его последствия в виде неполного заживления неотимпанальной мембраны; при эптитимпанитах нарушение архитектоники среднего уха, рецидив воспалительного процесса и его последствия в виде неполного заживления неотимпанальной мембраны.

При расчете ОР неудовлетворительных исходов операций тимпаноластики при ХГСО по иммунологическим показателям выбирались только те показатели, которые имели статистически значимые изменения по сравнению с контрольной группой здоровых доноров крови. Затем рассчитывалась медиана (Me [25; 75]) этих пока-

зателей иммунной системы в группах с удовлетворительными (исход 1) и неудовлетворительными (исход 2) исходами тимпаноластики. В тех случаях, когда различия в сравниваемых группах были статистически значимыми, рассчитывалось значение ОР в отношении вероятности развития неудовлетворительного исхода тимпаноластики (исход 2) по конкретному показателю системы иммунитета.

Анализ показателей системного клеточного иммунитета при мезотимпанитах и при эптитимпанитах выявил статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой здоровых доноров в отношении количества CD3/8+, CD16/56+ и CD19+ клеток. Результаты изучения количества этих клеток в группах пациентов с удовлетворительными (исход 1) и неудовлетворительными (исход 2) исходами тимпаноластики при мезотимпанитах и при эптитимпанитах представлены в табл. 1.

Видно, что при мезотимпанитах статистически значимые различия касаются относительного количества CD16/56+клеток: 12,4 [10; 18] при исходе 1 против 15,5 [12; 17] при исходе 2, $p < 0,05$, и CD19+ клеток: 12 [9; 12] при исходе 1 против 10,7 [9,7; 11] при исходе 2, $p < 0,05$. При эптитимпанитах изменения аналогичные: относительное количество CD16/56+клеток 13 [11; 13] при исходе 1 против 16 [12; 17] при исходе 2, $p < 0,05$, и CD19+ клеток: 13 [9,8; 16] при исходе 1 против 10 [9,5; 10] при исходе 2, $p < 0,05$. Очевидно, что неудовлетворительные исходы (исход 2) сопровождалась повышением количества CD16/56+клеток и снижением количества CD19+ клеток.

Значения ОР неудовлетворительных исходов (исход 2) операций тимпаноластики при мезотимпанитах и при эптитимпанитах по уровню CD16/56+клеток и CD19+клеток представлены в табл. 2.

Таблица 2

Относительный риск (ОР — 95% ДИ) неудовлетворительного исхода (исход 2) операций при мезотимпанитах и при эптитимпанитах по уровню CD16/56+ и CD19+ клеток

Table 2

Relative risk (RR — 95% CI) of unsatisfactory outcome (outcome 2) of surgery for mesotympanitis according to CD16/56+ and CD19+ cell counts

CD16/56 + клетки выше 16 %	CD19 + клетки ниже 10 %
Мезотимпаниты	
3,2 (1,3–26,7)	2,1 (1,1–9,1)
Эпитимпаниты	
4,3 (1,8–16,7)	3,1 (1,5–12,3)

Примечание. В скобках указаны нижняя и верхняя границы 95%-ного доверительного интервала ОР.

В случаях, когда у конкретного пациента с мезотимпанитом относительное количество CD16/56+ клеток было выше 16%, ОР неудовлетворительного исхода тимпанопластики составляет 3,2 (1,3–26,7). При эптитимпанитах в аналогичной ситуации ОР = 4,3(1,8–16,7). В отношении CD19+ клеток картина следующая. В случаях, когда у пациента с мезотимпанитом относительное количество CD19+ клеток ниже 10%, ОР неудовлетворительного исхода тимпанопластики составляет 2,1(1,1–9,1). При эптитимпанитах ОР неудовлетворительного исхода тимпанопластики при снижении CD19+ клеток ниже 10% составляет 3,1(1,5–12,3). Во всех случаях величины ОР статистически значимые, поскольку 95%-ный ДИ не включал единицу. Этот факт позволяет учитывать относительное количество CD16/56+ клеток выше 16% и относительное количество CD19+клеток ниже 10% в качестве персонифицированных прогностических факторов клинических исходов тимпанопластики при ХГСО. Напомним, что CD16/56+ клетки, или естественные киллеры, относятся к категории цитотоксических клеток иммунной системы, ответственных за элиминацию вирус-инфицирован-

ных клеток-мишеней, а также внутриклеточной бактериальной инфекции. CD19+ клетки, или В-лимфоциты, являются предшественниками плазматических клеток — продуцентов антиген-специфических противоиных Ig классов М, G и А. sIgA является важнейшим фактором гуморального местного иммунитета барабанной полости. Плазматические клетки, В-лимфоциты и sIgA всегда находятся в составе клеточного воспалительного инфильтрата и в секрете слизистой оболочки барабанной полости при ХГСО.

Показатели гуморального системного иммунитета, включающего и цитокиновый аспект, в группах пациентов с удовлетворительными (исход 1) и неудовлетворительными (исход 2) исходами тимпанопластики при мезотимпанитах и эптитимпанитах представлены в табл. 3. Напомним, что из всех показателей гуморального иммунитета в таблицу были включены только такие показатели, которые имели статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой здоровых доноров крови.

Видно, что и при мезотимпанитах, и при эптитимпанитах неудовлетворительные исходы (ис-

Таблица 3

Уровни ИЛ-1β, ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-10, sIgA, ЦИК и СРБ в сыворотке крови при удовлетворительном (исход 1) и неудовлетворительном (исход 2) исходах операций при мезотимпанитах и эптитимпанитах, Me [25; 75]

Table 3

Levels of IL-1β, TNF-α, IFN-γ, IL-10, sIgA, CICs and CRP in blood serum in satisfactory (outcome 1) and unsatisfactory (outcome 2) outcomes of surgery for mesotympanitis and epitympanitis, Me [25; 75]

Исход	ИЛ-1β	ФНО-α	ИФН-γ	ИЛ-10, пг/мл	sIgA, мг/л	ЦИК, у. е.	СРБ, мг/л
Мезотимпаниты							
1, n = 20	2,7 [1,4; 16]	0,95 [0,7; 0,1]*	11 [5,3; 13]*	3 [3; 12,7]	5,7 [2,3; 6,3]*	28 [19; 39]*	1,5 [1,2; 2]*
2, n = 7	0,65 [0,5; 0,8]	0,6 [0,3; 1,6]	7,4 [3,35; 8,6]	5,1 [2,6; 7,6]	3,8 [3,2; 5,8]	52 [46; 56]	2,8 [2,3; 3,2]
Эпитимпаниты							
1, n = 17	1,35 [0,7; 2,5]*	0,7 [0,6; 0,85]	28 [21,5; 40,4]	3,35 [2,9; 3,5]	5,5 [2; 6]*	33,4 [24; 52]	2,6 [1,2; 5]*
2, n = 5	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,47; 0,53]	7,8 [5; 10,7]	3,3 [2,3; 4,3]	3 [3; 6,8]	32 [18; 45]	3,8 [0,2; 1,4]

*p < 0,05, при сравнении исхода 1 с исходом 2, U-критерий Манна—Уитни.

ход 2) тимпаноластики сопровождались статистически значимым снижением сывороточных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ , а также sIgA по сравнению с группой пациентов с мезотимпанитами и с эптитимпанитами с удовлетворительными исходами (исход 1). Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови претерпевал противоположные изменения — определялась статистически незначимая тенденция к повышению этого показателя. Результаты достаточно интересны с точки зрения патогенетической оценки воспаления при ХГСО. Известно, что воспалительный процесс одновременно является важным фактором формирования антиинфекционного иммунного ответа *in situ*, а также стимуляции репаративных процессов в послеоперационном периоде. Снижение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, а также важнейшего гуморального противoinфекционного фактора местного иммунитета sIgA свидетельствует об ослаблении благоприятного звена процесса воспаления и, как следствие, снижении антиинфекционного иммунного ответа *in situ* и репаративных процессов. Следствиями подобного состояния местного иммунитета являются рецидив гнойного воспаления в послеоперационном периоде и неудовлетворительные исходы (исход 2) тимпаноластики.

Подтверждением патофизиологического контекста указанных процессов является также уровень С-реактивного белка. И при мезотимпанитах, и при эптитимпанитах при неудовлетворительных исходах (исход 2) тимпаноластики уровень сывороточного СРБ статистически значимо повышался по сравнению с группой пациентов с удовлетворительными исходами (исход 1) тимпаноластики. Уровень СРБ, как известно, является наиболее информативным маркером степени системного и местного воспаления. Уровень ЦИК, также отражающий степень воспаления, статистически значимо повышался только при неудов-

летворительных исходах (исход 2) тимпаноластики при мезотимпанитах.

Описанные явления отражают значения ОР неудовлетворительных исходов (исход 2) операций при мезотимпанитах и эптитимпанитах по уровню ИЛ-1 β ИФН- γ , ФНО- α , sIgA, ЦИК и СРБ в сыворотке крови, представленных в табл. 4.

Видно, что статистически значимые значения ОР неудовлетворительных исходов тимпаноластики (исход 2) касались уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови ниже 0,5 пг/мл, при мезотимпанитах ОР составил 4,3(1,6–11,7), при эптитимпанитах ОР = 4,4(1,1–16,6). Аналогичную картину продемонстрировал сывороточный уровень sIgA ниже 3 мг/л. При мезотимпанитах ОР составил 3,3 (1,7–16,5), при эптитимпанитах ОР = 4,3 (1,5–19,5).

Кроме этого, статистически значимые значения ОР неудовлетворительных исходов тимпаноластики (исход 2) зарегистрированы в отношении сывороточного уровня ФНО- α , но только при эптитимпанитах — ОР = 4(1,2–13,2), а при мезотимпанитах статистически значимое значение ОР присутствовало в отношении уровня ЦИК в сыворотке крови выше 52 у. е. — ОР = 8 (1,3–50). Во всех остальных случаях значения ОР были статистически незначимыми, поскольку 95%-ный ДИ включал в себя единицу.

Имея в виду, что система иммунитета состоит из динамично меняющихся, в функциональном смысле, и взаимодействующих клеток иммунной системы, а также растворимых иммунных факторов, наибольшую информативность приобретают не просто количественные показатели иммунной системы, а их соотношения. Эти соотношения являются наиболее чувствительными, поскольку отражают динамическую перестройку системы иммунитета при патологических процессах и, соответственно, именно они должны иметь наибольшую прогностическую мощь.

Значения иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), индекса цитотоксичности (CD8/NK) и индекса иммунорегуляторных цитокинов

Таблица 4

Относительный риск (ОР — 95% ДИ) неудовлетворительного исхода (исход 2) операций при мезотимпанитах и эптитимпанитах по уровню ИЛ-1 β , ИФН- α , ФНО- γ , sIgA, ЦИК и СРБ в сыворотке крови

Table 4

Relative risk (RR — 95% CI) of unsatisfactory outcome (outcome 2) of surgery for mesotympanitis and for epitympanitis by serum levels of IL-1 β , IFN- α , TNF- γ , sIgA, CIC and CRP

Снижение уровня ИЛ-1 β	Снижение уровня ИФН- γ	Снижение уровня ФНО- α	ЦИК выше 52 у. е.	sIgA ниже 3 мг/л	СРБ выше 2,8 мг/л
Мезотимпаниты					
4,3 (1,6–11,7)	4,5 (0,6–33,7)	1,3 (0,7–13,5)	8 (1,3–50)	3,3 (1,7–16,5)	2 (0,5–7,9)
Эпитимпаниты					
4,4 (1,1–16,6)	3 (0,6–12,9)	4 (1,2–13,2)	–	4,3 (1,5–19,5)	3,3 (0,7–14,5)
Примечание. В скобках указаны нижняя и верхняя границы 95%-ного доверительного интервала ОР.					

Таблица 5

Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), индекс цитотоксичности (CD8/NK), индекс иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- γ /ИЛ-10) при удовлетворительном (исход 1) и неудовлетворительном (исход 2) исходах операций при мезотимпанитах и эптитимпанитах, Me [25; 75]

Table 5

Immunoregulatory index (CD4/CD8), cytotoxicity index (CD8/NK), immunoregulatory cytokine index (IFN- γ /IL-10) in satisfactory (outcome 1) and unsatisfactory (outcome 2) surgical outcomes in mesotympanitis and in epitympanitis, Me [25; 75]

Исход	CD4/CD8	CD8/NK	ИФН- γ
Мезотимпаниты			
1, n = 20	2,1 [1,5; 2,6]	1,9 [1,7; 2,7]*	0,4 [0; 5,7]
2, n = 7	1,7 [1,65; 2,1]	2,6 [2,3; 2,9]	1,65 [3,5; 3,5]
Эпитимпаниты			
1, n = 17	1,8 [1,3; 2,5]	1,6 [1,3; 2,2]	7 [5,8; 10]*
2, n = 5	1,4 [0,9; 1,9]	2,8 [1,9; 3,7]	2,3 [2,2; 2,5]

* $p < 0,05$ при сравнении исхода 1 с исходом 2, U-критерий Манна—Уитни

Таблица 6

Относительный риск (ОР — 95% ДИ) неудовлетворительного исхода (исход 2) операций при мезотимпанитах по индексу цитотоксичности (CD8/NK) и по индексу иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- γ /ИЛ-10) при эптитимпанитах

Table 6

Relative risk (RR — 95% CI) of unsatisfactory outcome (outcome 2) of surgery for mesotympanitis by cytotoxicity index (CD8/NK) and by immunoregulatory cytokine index (IFN- γ /IL-10) for epitympanitis

Индекс цитотоксичности (CD8/NK) выше 2,6	Индекс иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- γ /ИЛ-10) ниже 2,3
Мезотимпаниты	
3,4 (1,2–9,5)	–
Эпитимпаниты	
–	5 (1,4–17,2)

Примечание. В скобках указаны нижняя и верхняя границы 95%-ного доверительного интервала ОР.

(ИФН- α /ИЛ-10) при удовлетворительных (исход 1) и неудовлетворительных (исход 2) исходах операций при мезотимпанитах и при эптитимпанитах отражены в табл. 5.

Из таблицы видно, что статистически значимые различия касаются индекса цитотоксичности CD8/NK при мезотимпанитах: 1,9 [1,7; 2,7] при исходе 1 против 2,6 [2,3; 2,9] при исходе 2, $p < 0,05$. При эптитимпанитах различия противоположные и касаются индекса иммунорегуляторных цитокинов ИФН- γ /ИЛ-10: 7 [5,8; 10] при исходе 1 против 2,3 [2,2; 2,5] при исходе 2, $p < 0,05$.

Эти показатели были положены в основу расчета значений ОР при неудовлетворительных исходах (исход 2) операций тимпанопластики, что отражено в табл. 6.

При мезотимпанитах значение ОР неудовлетворительных исходов (исход 2) операций тимпанопластики по индексу цитотоксичности CD8/NK выше 2,6 статистически значимо и составило 3,4 (1,2–9,5). При эптитимпанитах статистическую

значимость неудовлетворительных исходов (исход 2) операций тимпанопластики приобретает значение ОР по индексу иммунорегуляторных цитокинов ИФН- γ /ИЛ-10 в случаях, когда он ниже 2,3 — ОР = 5 (1,4–17,2). Таким образом, изменения этих индексов приобретают достаточную прогностическую мощность при персонифицированной оценке вероятности неудовлетворительного исхода (исход 2) операций тимпанопластики и отражают состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы при ХГСО.

Заключение

Представленные в настоящей работе прогностические факторы исходов хирургического лечения ХГСО подчеркивают значение иммунопатогенетического звена при ХГСО. Рецидив хронического гнойного воспаления после операций тимпанопластики при ХГСО является свидетельством функциональной несостоятельности местного и системного иммунитета. Операционная

травма является фактором, влияющим на функциональное состояние клеток иммунной системы и продукции провоспалительных цитокинов. Соответственно, изменения иммунного статуса являются основанием для применения иммуномодулирующей терапии в послеоперационном периоде при ХГСО.

Разумеется, указанные обстоятельства являются лишь частью комплекса факторов и условий неудовлетворительных исходов тимпаноластики при ХГСО. Тем не менее, согласно представленным результатам, прогностическая мощность иммунологических показателей отражает неоспоримое патогенетическое значение изменений системы иммунитета при ХГСО. Известно, что патогенез ХГСО включает все признаки вторичного иммунодефицита. С учетом указанных обстоятельств прогностическая мощность иммунологических показателей отвечает критериям персонализированной медицины.

В соответствии с полученными результатами у нас есть основания предложить в качестве персонализированной «точки отсчета» неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпанитах следующие показатели: повышение количества CD16/56+ клеток выше 16%, снижение

количества CD19+ клеток ниже 10%, снижение уровня ИЛ-1β ниже 0,5 пг/мл, повышение уровня ЦИК выше 52 у. е., снижение уровня sIgA ниже 3 мг/л и повышение индекса цитотоксичности (CD8/NK) выше 2,6.

При эптитимпанитах персонализированными «точками отсчета» неудовлетворительных исходов тимпаноластики могут быть: повышение количества CD16/56+ клеток выше 16%, снижение количества CD19+ клеток ниже 10%, снижение уровня ИЛ-1β ниже 0,5 пг/мл, снижение уровня ФНО-α ниже 0,5 пг/мл, снижение уровня sIgA ниже 3 мг/л, а также снижение иммунорегуляторного индекса цитокинов ИФН-γ/ИЛ-10 ниже 2,3.

Необходимо подчеркнуть, что учет указанных данных в качестве прогностических факторов возможен только при условии стандартизированного применения методов оценки состояния системы иммунитета. Использование прогностических факторов неудовлетворительных исходов тимпаноластики при ХГСО позволит дать отохирургам более широкие возможности предоперационной индивидуальной подготовки пациентов для снижения риска неудовлетворительных исходов хирургического лечения ХГСО.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тимошенко П. А., Тимошенко А. П., Макарина Л. Э. Некоторые вопросы хирургии хронического гнойного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2000;6:46–47.
Timoshenko P. A., Timoshenko A. P., Makarina L. E. Some issues of surgery of chronic purulent otitis media. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2000;6:46-47. (In Russ.)
2. Дубинец И. Д., Куренков Е. Л., Кофанов Р. В. Влияние характера морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха на течение репаративных процессов в неотимпанальной мембране при реконструктивно-санитизирующей операции у больного с хроническим средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2007;5:11–14.
Dubinets I. D., Kurenkov E. L., Kofanov R. V. Effects of morphological changes in the middle ear mucosa on reparative processes in the neotympanic membrane in reconstructive sanative operation in patients with chronic otitis media. *Vestnik otorinolaringologii*. 2007;5:11-14. (In Russ.)
3. Yuan Y, Luo Y, Wu C, Zhang W. Prognostic factors of hearing outcome in patients with chronic suppurative otitis media following tympanoplasty: a retrospective cohort study. *Ann. Transl. Med.* 2022 Nov;10(21):1169. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4800>
4. De Vos C, Gersdorff M, Gérard JM. Prognostic factors in ossiculoplasty. *Otol. Neurotol.* 2007 Jan;28(1):61-67. <https://doi.org/10.1097/oi.mao.0000231598.33585.8f>
5. Emir H, Ceylan K, Kizilkaya Z, Gocmen H, Uzunkulaoglu H, Samim E. Success is a matter of experience: type 1 tympanoplasty : influencing factors on type 1 tympanoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Jun;264(6):595-599. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0240-6>
6. Ferlito S, La Mantia I, Merlino F, Cocuzza S, Di Stadio A, Cammaroto G, Bartel R, Fadda G, Iannella G, Mat Q, Gargula S, Michel J, Fakhry N, Maniaci A. Long-Term Anatomical and Hearing Outcomes of Canal Wall down Tympanoplasty for Tympano-Mastoid Cholesteatoma: A 20-Year Retrospective Study. *Life (Basel)*. 2022 Oct 31;12(11):1745. <https://doi.org/10.3390/life12111745>
7. Pinar E, Sadullahoglu K, Calli C, Oncel S. Evaluation of prognostic factors and middle ear risk index in tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Sep;139(3):386-390. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.05.623>
8. Kartush JM. Ossicular chain reconstruction. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 1994;27(4):689-671.
9. Becvarovski Z, Kartush JM. Smoking and tympanoplasty: implications for prognosis and the Middle Ear Risk Index (MERI). *Laryngoscope*. 2001;111(10):1806-1811.
10. Lakshmi N, Sudhakar S, Shobha K. Correlation between middle ear risk index (MERI) and outcome of tympanoplasty-a prospective study. *Int. J. Scient. Res.* 2019;8(12):12-410.
11. Sevil E, Doblan A. Significance of the middle ear risk index in predicting tympanoplasty success in the elderly. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2020;278(10):3689-3695. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06430-9>

13. Shishegar M, Faramarzi M, Rashidi R, Mohsen. Evaluation of middle ear risk index in patients undergoing tympanoplasty. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2019;276(10):2769-2774. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05539-w>
14. Saidha PK, Kapoor S, Suri A, Gupta A, Kakkar V. Evaluation of the role of middle ear risk index as a prognostic tool in cases of tympanoplasty in chronic suppurative otitis media. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery.* 2021;7(4):622-626.
15. Jung DJ, Lee HJ, Hong JS, Kim DG, Mun JY, Bae JW, Yoo MH, Lee KY. Prediction of hearing outcomes in chronic otitis media patients underwent tympanoplasty using ossiculoplasty outcome parameter staging or middle ear risk indices. *PLoS One.* 2021 Jul 29;16(7):e0252812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252812>
16. Байке Е. В. Прогнозирование течения хронического гнойного среднего отита методом анализа комбинаций полиморфизма генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2017;2(1):12-15. https://doi.org/10.12737/article_5955e6b406d894.91027165
Baik E. V. Prediction of the course of chronic purulent otitis media by the method of analysis of combinations of polymorphism of genes of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Bulletin of the VSRC SB RAMS.* 2017;2(1):12-15. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5955e6b406d894.91027165

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования — З. М. Саидов, М. З. Саидов
 Написание текста, статистическая обработка данных — З. М. Саидов, М. З. Саидов
 Сбор клинического материала и биологических образцов — Ю. А. Джамалудинов, Х. М. А. Диаб, М. А. Шахназаров
 Постановка экспериментов — А. В. Кривцов, В. Ю. Ханалиев
 Редактирование — М. З. Саидов
 Утверждение окончательного варианта статьи — З. М. Саидов, М. З. Саидов

Contribution of authors:

Concept and design of the study — Z. M. Saidov, M. Z. Saidov
 Writing the text, statistical processing of data — Z. M. Saidov, M. Z. Saidov
 Collection of clinical material and biological samples — Yu. A. Dzhamaludinov, Kh. M. A. Diab, M. A. Shakhnazarov
 Setting up experiments — A. V. Krivtsov, V. Yu. Khanaliev
 Editing — M. Z. Saidov
 Approval of the final version of the article — Z. M. Saidov, M. Z. Saidov

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информация об авторах

Саидов Зиявдин Маратович — аспирант кафедры болезней уха, горла и носа с усовершенствованием врачей, Дагестанский государственный медицинский университет (367025, Российская Федерация, Махачкала, пл. Ленина, д. 1); ziavdin333@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-6166-0872>

Джамалудинов Юнускади Асхабалиевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа с усовершенствованием врачей, Дагестанский государственный медицинский университет (367025, Российская Федерация, Махачкала, пл. Ленина, д. 1); unys@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7099-3496>

Диаб Хассан Мохаммад Али — доктор медицинских наук, заместитель директора по международным отношениям, руководитель НКО «Патологии уха и основания черепа», Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2); профессор кафедры оториноларингологии постдипломного образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова; hasandiab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>

Ханалиев Висампаша Юсупович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, ректор, Дагестанский государственный медицинский университет (367025, Российская Федерация, Махачкала, пл. Ленина, д. 1); vis.kh@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4875-1404>

Кривцов Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Дагестанский государственный медицинский университет (367025, Российская Федерация, Махачкала, пл. Ленина, д. 1); krivtsov@mai.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>

Шахназаров Махач Абдурашидович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Дагестанский государственный медицинский университет (367025, Российская Федерация, Махачкала, пл. Ленина, д. 1); cri-rd@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2220-0698>

Саидов Марат Зиявдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, Дагестанский государственный медицинский университет (367025, Российская Федерация, Махачкала, пл. Ленина, д. 1); marat.saidov.55@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6246-4482>

Information about authors

Ziyavdin M. Saidov — Postgraduate Student of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases with Advanced Training for Doctors, Dagestan State Medical University (1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation, 367025); ziavdin333@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6166-0872>

Yunuskadi A. Dzhamaludinov — Doctor of Sciences (Med.), Head Department of Ear, Nose and Throat Diseases with Advanced Training for Doctors, Dagestan State Medical University (1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation, 367025); unys@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7099-3496>

Hassan M. A. Diab — Doctor of Sciences (Med.), Deputy Director for International Relations, Head of the NGO „Pathologies of the Ear and Skull Base“, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the FMBA of Russia (2, 30, Volokolamskoye Shosse, Moscow, Russian Federation, 123182); Professor of the Department of Otorhinolaryngology of Postgraduate Education, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov; hasandiab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>

Visampasha Yu. Khanaliev — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head. Department of Phthiopolmonology, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Dagestan State Medical University (1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation, 367025); vis.kh@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4875-1404>

Aleksandr V. Krivtsov — Candidate of Sciences (Med.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Dagestan State Medical University (1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation, 367025); krivtzov@mai.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>

Makhach A. Shakhnazarov — Candidate of Sciences (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Dagestan State Medical University (1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation, 367025); cpi-rd@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2220-0698>

Marat Z. Saidov — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head. Department of Pathological Physiology, Dagestan State Medical University (1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation, 367025); marat.saidov.55@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6246-4482>

Поступила / Received 30.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2024

Принята в печать / Accepted 25.12.2024