Вестник оториноларингологии
2021, Т. 86, №2, с. 16-20
https://doi.org/10.17116/otorino20218602116

Vestnik otorinolaringologii
2021, Vol. 86, No. 2, pp. 16-20
https://doi.org/10.17116/otorino20218602116

Оценка популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и их взаимоотношения у пациентов с нейросенсорной тугоухостью

© Е.В. БОКЛАЖЕНКО, Г.М. БОДИЕНКОВА

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» Минобрнауки России, Ангарск, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение роли фенотипического состава лимфоцитов, сдвиги в котором могут вызвать развитие разнообразных патологических процессов, в том числе нейросенсорную тугоухость, является важным направлением современных исследований.
Цель исследования. Изучить популяционный и субпопуляционный составы лимфоцитов и их межклеточную кооперацию у лиц с профессиональной нейросенсорной тугоухостью.
Материал и методы. Фенотипирование лимфоцитов крови ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD9^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD21^+$, $CD23^+$, $CD25^+$, $CD95^+$) проводили методом непрямой иммунофлюоресценции.
Результаты. У лиц с нейросенсорной тугоухостью установлена гиперактивация как в Т-, так и В-клеточном звеньях иммунитета.
Выводы. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении иммунорегуляции через факторы межклеточной кооперации, а установленные зависимости между популяциями и субпопуляциями лимфоцитов указывают на повышенную активность компонентов иммунной системы, их важную роль в реализации иммунного ответа у лиц с нейросенсорной тугоухостью.

Ключевые слова: *иммунная система, популяции и субпопуляции лимфоцитов, взаимосвязь клеточного состава лимфоцитов, профессиональная нейросенсорная тугоухость.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Боклаженко Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-2025-8303; e-mail: immun11@yandex.ru
Бодиенкова Г.М. — https://orcid.org/0000-0003-0428-3063; e-mail: immun11@yandex.ru
Автор, ответственный за переписку: Боклаженко Е.В. — e-mail: immun11@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М. Оценка популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и их взаимоотношения у пациентов с нейросенсорной тугоухостью. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(2):16–20. https://doi.org/10.17116/otorino20218602116

Assessment of the population and subpopulation composition of lymphocytes and their relationship in patients with sensorineural hearing loss

© E.V. BOKLAZHENKO, G.M. BODIENKOVA

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

ABSTRACT

Study of the role of the phenotypic composition of lymphocytes, shifts in which can cause the development of various pathological processes, including sensorineural hearing loss, is an important area of modern research. Purpose of the study. To study the population and subpopulation composition of lymphocytes and their intercellular cooperation in persons with occupational sensorineural hearing loss.
Material and methods. Phenotyping of blood lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+, CD9+, CD16+, CD20+, CD21+, CD23+, CD25+, CD95+) was performed by indirect immunofluorescence.
Results. Individuals with sensorineural hearing loss were found to have hyperactivation in both T- and B-cell links immunity.
Conclusions. The revealed changes indicate a violation of immunoregulation through factors of intercellular cooperation, and the established relationships between populations and subpopulations of lymphocytes indicate increased activity components of the immune system, their important role in the implementation of the immune response in persons with sensorineural hearing loss.

Keywords: *immune system, lymphocyte populations and subpopulations, the relationship of the cell composition of lymphocytes, professional sensorineural hearing loss.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Boklazhenko E.V. — https://orcid.org/0000-0002-2025-8303; e-mail: immun11@yandex.ru
Bodienkova G.M. — https://orcid.org/0000-0003-0428-3063; e-mail: immun11@yandex.ru
Corresponding author: Boklazhenko E.V. — e-mail: immun11@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Boklazhenko EV, Bodienkova GM. Assessment of the population and subpopulation composition of lymphocytes and their relationship in patients with sensorineural hearing loss. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(2):16–20. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino20218602116

Под нейросенсорной тугоухостью (НСТ) понимают снижение функции слухового анализатора с частичной или полной потерей слуха. Патологический процесс при НСТ может поражать структуры, связанные с восприятием звука, на различных участках: в клетках внутреннего уха, нервных проводниках, стволе или коре головного мозга. Деятельность работников многих отраслей промышленности, несмотря на улучшение условий труда, по-прежнему связана с шумовым фактором, превышающим санитарно-гигиенические нормативы. Многие годы и до настоящего времени одной из важнейших проблем в медицине труда остается распространенность НСТ, так как динамика показателей первичных случаев установления заболевания в целом по РФ имеет тенденцию к росту [1]. Для гражданской авиации особенно важна проблема нарушения слуха у лиц летного состава (ЛЛС) [2—3]. Избыточная акустическая энергия, нервно-трофические механизмы, нарушения церебральной гемодинамики могут являться причинами морфологических изменений внутреннего уха, обусловленных длительным воздействием шума, а также дезадаптации головного мозга в целом [4]. Перенапряжение тормозных процессов в коре и подкорковых слуховых центрах приводит к нарушениям в звеньях слухового анализатора, истощению и перерождению клеток звуковоспринимающего аппарата, что морфологически определяется в виде дистрофических и атрофических изменений [4].

Ведущая роль в обеспечении и поддержании гомеостаза организма, а также в формировании согласованных реакций его отдельных систем в ответ на воздействие неблагоприятных факторов, в том числе производственных, принадлежит иммунной системе. Участие системы иммунитета во многих жизненно важных процессах организма приводит к тому, что нарушения иммунореактивности обусловливают широкое как функциональное, так и структурное (патоморфологическое) многообразие проявлений патологии человека [5]. Иммунокомпетентные клетки, присутствуя в нелимфоидных тканях, формируя многокомпонентную цитокиновую сеть, регулирующую не только иммунные реакции, но также функции стромальных и паренхиматозных клеток, дополняют гормональный и нервный контроль согласованной работы органов и систем. Интересным аспектом современных исследований является роль фенотипического состава лимфоцитов, сдвиги в котором могут вызвать развитие разнообразных патологических процессов, в том числе при профессиональной НСТ.

Цель исследования — изучить популяционный и субпопуляционный составы лимфоцитов и их межклеточную кооперацию у лиц с профессиональной НСТ.

Материал и методы

Для проведения иммунологического исследования в клинических условиях обследованы 30 пациентов — ЛЛС гражданской авиации с диагнозом профессиональной НСТ, установленным врачами клиники ФГБНУ ВСИМЭИ (главный врач д.м.н., проф. О.Л. Лахман) на основании классификационных критериев болезней и состояний МКБ 10-го пересмотра. Профессиональный состав обследованных лиц представлен пилотами, бортмеханиками и бортинженерами, штурманами. Критериями включения являлись мужской пол, наличие НСТ профессионального генеза, отсутствие общесоматической патологии, которая могла бы привести к снижению слуха. Комплексное клиническое обследование ЛЛС проведено в условиях амбулаторно-поликлинического приема в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ и включало сбор анамнеза, изучение профессионального маршрута, осмотр сурдологом-оториноларингологом, терапевтом и неврологом, акуметрическое и аудиометрическое исследование функции слухового анализатора, тимпанометрию для определения состояния среднего уха. Клиническая картина характеризовалась снижением слуха, периодическим шумом в ушах и некоторым нарушением разборчивости речи, нарушением сна и снижением работоспособности. Возраст обследуемых мужчин составил 54,09±0,1 года. В контрольную группу включены 27 «условно» здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту и общему трудовому стажу, которые по специфике профессиональной деятельности не подвергались воздействию шума.

В соответствии с требованиями биомедицинской этики, утвержденными Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации, исследование провели с добровольного информированного согласия пациентов, не ущемляя права, не подвергая опасности благополучие обследуемых. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом непрямой иммунофлюоресценции на микроскопе Olympus CX-41 («Olympus», Япония) с использованием моноклональных антител к молекулам $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD9^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD21^+$, $CD23^+$, $CD25^+$, $CD95^+$ (Клоноспектр, ООО Научно-производственный центр «МедБиоСпектр», Россия).

Статистическую обработку результатов производили в программе Statistica 6.0. Показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентили). Для выявления межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью подсчета рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Лабораторно-иммунологическое обследование пациентов с НСТ позволило выявить особенности изменений в клеточном звене иммунитета. У большинства обследуемых наблюдались отклонения иммунологических показателей от нормативных значений, а именно в 61,1% случаев изменения в сторону повышения выявлены в Т-клеточном звене иммунитета и в 49,6% случаев — в В-клеточном звене. У остальных обследованных (38,9 и 50,4% случаев соответственно) значения указанных показателей были в пределах нормы.

Анализ значений медианы показателей иммунокомпетентных клеток **(табл. 1)** позволил выявить статистически значимое увеличение количества лейкоцитов ($p=0,003$), лимфоцитов ($p=0,009$), Т-лимфоцитов ($CD3^+$) ($p=0,0002$), абсолютного содержания Т-лимфоцитов-хелперов ($CD4^+$) ($p=0,01$), относительного и абсолютного количества Т-киллеров/супрессоров ($CD8^+$) ($p=0,01$; $p=0,00009$), относительного и абсолютного количества натуральных киллеров ($CD16^+$) ($p=0,001$; $p=0,00008$), абсолютного количества лимфоцитов ранней стадии активации ($CD25^+$) ($p=0,006$), абсолютного количества лимфоцитов, опосредующих апоптоз ($CD95^+$, $p=0,02$), в крови пациентов с НСТ по сравнению с участниками контрольной группы. Кроме того, у пациентов с НСТ наблюдалась повышенная продукция пре-В-лимфоцитов ($CD9^+$)

Таблица 1. **Дифференцировочные лимфоциты у пациентов с нейросенсорной тугоухостью и лиц контрольной группы, *Me* (Q25—Q75)**

Table 1. **Differentiation lymphocytes in patients with nst and individuals in the control group, *Me* (Q25—Q75)**

Показатель	Единица измерения	Контрольная группа (n=27)	Группа пациентов с нейросенсорной тугоухостью (n=30)	Статистическая значимость различий между группами, p
Лейкоциты	10^9/л	7,0 (5,25—8,25)	8,8 (6,7—10,8)*	0,003
Лимфоциты	%	39,0 (33,0—56,0)	50,5 (44,0—60,0)*	0,009
Т-лимфоциты ($CD3^+$)	%	40,5 (38,5—42,5)	43,5 (40,0—50,0)*	0,02
	10^9/л	1,1 (0,92—1,4)	1,8 (1,3—2,4)*	0,0002
Т-хелперы ($CD4^+$)	%	28,5 (22,0—30,5)	25,0 (21,0—33,0)	0,79
	10^9/л	0,80 (0,63—1,07)	1,1 (0,79—1,8)*	0,01
Т-киллеры/супрессоры ($CD8^+$)	%	21,0 (16,0—28,0)	28,0 (21,0—34,0)*	0,01
	10^9/л	0,58 (0,41—0,76)	1,04 (0,84—1,6)*	0,00009
Мембранный белок ($CD9^+$) (пре-В-лимфоциты)	%	11,5 (9,0—18,0)	19,0 (13,0—21,0)*	0,03
	10^9/л	0,34 (0,21—0,51)	0,65 (0,44—0,81)*	0,003
Натуральные киллеры ($CD16^+$)	%	16,0 (11,0—19,0)	22,0 (17,0—29,0)*	0,001
	10^9/л	0,38 (0,33—0,62)	0,85 (0,66—1,3)*	0,00008
В-лимфоциты ($CD20^+$)	%	19,0 (15,0—25,0)	17,5 (12,0—24,0)	0,58
	10^9/л	0,48 (0,34—0,69)	0,75 (0,56—1,04)*	0,007
Рецептор комплемента 2-го типа ($CD21^+$)	%	15,0 (11,0—19,0)	16,0 (11,0—21,0)	1,0
	10^9/л	0,36 (0,27—0,50)	0,42 (0,34—0,90)	0,18
Рецептор IgE ($CD23^+$)	%	14,5 (11,0—19,0)	12,0 (8,0—27,0)	0,73
	10^9/л	0,38 (0,21—0,59)	0,54 (0,19—0,89)	0,45
Активированные лимфоциты ($CD25^+$)	%	15,0 (10,0—20,0)	14,5 (10,0—18,0)	0,47
	10^9/л	0,38 (0,29—0,52)	0,57 (0,45—0,95)*	0,006
FAS-антиген, опосредующий апоптоз ($CD95^+$)	%	11,0 (9,0—17,0)	12,5 (9,0—18,0)	0,87
	10^9/л	0,34 (0,24—0,42)	0,59 (0,33—0,81)*	0,02
Иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$)	ед.	1,2 (1,03—1,6)	1,08 (0,81—1,4)	0,08

Примечание. * — различия между группами статистически значимы при $p<0,05$.

(p=0,003) и В-лимфоцитов ($CD20^+$) (p=0,007) по сравнению с участниками контрольной группы. Определенный интерес представляло изучение запрограммированной гибели иммуноцитов, усиление которой ограничивает риск развития иммунозависимых аутоагрессивных реакций [6]. Абсолютное содержание лимфоцитов, экспрессирующих ранний маркер активации лимфоцитов ($CD25^+$), повышалось у лиц с НСТ по сравнению с участниками контрольной группы. Следует отметить, что в крови количество лимфоцитов, содержащих рецепторы готовности к апоптозу $CD95^+$, у обследованных с НСТ также возрастало. С активацией иммунной системы также связано увеличение количества зрелых В-лимфоцитов ($CD20^+$) и пре-В-незрелых-лимфоцитов ($CD9^+$). При этом содержание зрелых В-лимфоцитов с рецептором-комплемента ($CD21^+$) и зрелых активированных В-лимфоцитов ($CD23^+$), участвующих в дифференцировке В-клеток [7], не отличалось от таковой у участников контрольной группы.

В результате корреляционного анализа между показателями у пациентов с НСТ зарегистрированы новые патогенетически значимые прямые зависимости, которые не характерны для лиц контрольной группы. Установлены различия как по характеру полученных корреляций, так и по их количеству (у пациентов с НСТ 15 связей, у исследуемых контрольной группы 6 связей) **(табл. 2)**. Одновременно выявлено рассогласование корреляционных связей, отмеченных у исследуемых контрольной группы, а именно между зрелыми Т-лимфоцитами ($CD3^+$) и $CD16^+$ (r=0,576), $CD20^+$ (r=0,636), $CD23^+$ (r=0,661), $CD25^+$ лимфоцитами (r=0,594); между Т-хелперами и $CD8^+$ (r=0,749), $CD9^+$ (r=0,669), $CD16^+$ (r=0,658), $CD25^+$ (r=0,732) лимфоцитами; между Т-киллерами/супрессорами $CD8^+$ и $CD16^+$ (r=0,514), $CD20^+$ (r=0,536), $CD25^+$-лимфоцитами (r=0,482); между количеством $CD9^+$-клеток и $CD21^+$-лимфоцитами (r=0,610); между натуральными киллерами и $CD20^+$ (r=0,464), $CD25^+$ (r=0,497), $CD95^+$-лимфоцитами (r= –0,533). Следует отметить, что у пациентов с НСТ остаются только две общие связи, характерные и для исследуемых контрольной группы, — между $CD3^+$-клетками и $CD4^+$ (r=0,763), а также $CD8^+$ (r=0,626) лимфоцитами.

Обсуждение

Важная роль в развитии и течении профессиональной НСТ отводится иммунным механизмам. Учитывая, что НСТ является достаточно распространенным заболеванием, для разработки эффективных лечебных мероприятий чрезвычайно актуальным представляется изучение регуляторной активности иммунокомпетентных клеток. При анализе данных выявлены нарушения в популяционном и субпопуляционном спектрах лимфоцитов у обследованных пациентов, указывающие на гиперактивацию как Т-, так и В-клеточного иммунного ответа. Об этом свидетельствует возрастание уровня Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), Т-киллеров/супрессоров ($CD8^+$), пре-В-незрелых-лимфоцитов ($CD9^+$), NK-лимфоцитов ($CD16^+$), зрелых В-лимфоцитов ($CD20^+$), лимфоцитов ранней стадии активации ($CD25^+$), лимфоцитов, опосредующих апоптоз

Таблица 2. **Характер корреляционных взаимосвязей (*r*) между дифференцировочными лимфоцитами у пациентов с нейросенсорной тугоухостью и лиц контрольной группы**

Table 2. **The nature of correlation relationships (*r*) between differentiated lymphocytes in patients with nst and those in the control group**

Показатель	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD9^+$	$CD16^+$	$CD20^+$	$CD21^+$	$CD23^+$	$CD25^+$	$CD95^+$
Т-лимфоциты ($CD3^+$), 10^9/л	0,763 p=0,0000	0,626 p=0,0002	—	0,576 p=0,001	0,636 p=0,0002	—	0,661 p=0,02	0,594 p=0,0008	—
	0,821 p=0,00009	0,711 p=0,0005	0,685 p=0,004	—	—	—	—	—	—
Т-хелперы ($CD4^+$), 10^9/л	—	0,749 p=0,0000	0,669 p=0,03	0,658 p=0,0001	—	—	—	0,732 p=0,0000	—
	—	—	—	—	—	0,556 p=0,03	—	—	—
Т-киллеры/ супрессоры ($CD8^+$), 10^9/л	—	—	—	0,514 p=0,004	0,536 p=0,002	—	—	0,482 p=0,009	—
			–0,542 p=0,04						
Мембранный белок ($CD9^+$), 10^9/л	—	—	—	—	—	0,610 p=0,04	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Натуральные киллеры ($CD16^+$), 10^9/л	—	—	—	—	0,464 p=0,01	—	—	0,497 p=0,008	0,533 p=0,03
	—	—	—	—	—	–0,568 p=0,04	—	—	—
Активированные лимфоциты ($CD25^+$), 10^9/л	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	–0,459 p=0,03	—	–0,393 p=0,04

Примечание. Представленные значения *r* соответствуют $p<0,05$; прочерки означают значения *r*, соответствующие $p>0,05$; верхняя строка — значения показателя у пациентов с нейросенсорной тугоухостью; нижняя строка — значения показателя у лиц контрольной группы.

(CD95+). Установленное нами повышение количества $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$-лимфоцитов обусловлено хроническим раздражением системы иммунитета действием шума, который является основным вредным фактором формирования тугоухости [8]. Увеличение содержания натуральных киллеров ($CD16^+$) также является показателем активности эффекторных клеток [9]. Выявленное повышение количества лимфоцитов, экспрессирующих ранний маркер активации ($CD25^+$) и участвующих в процессах программированной гибели клеток, по-видимому, ограничивает риск развития аутоагрессивных иммунных реакций за счет выведения активированных лимфоцитов [6]. Вместе с тем у пациентов с НСТ аналогично высоким было количество в крови лимфоцитов, содержащих рецепторы Fas-зависимого апоптоза ($CD95^+$).

С активацией иммунной системы также связано увеличение количества зрелых В-лимфоцитов ($CD20^+$) и пре-В-незрелых-лимфоцитов ($CD9^+$). Однако содержание зрелых В-лимфоцитов, регулирующих активность комплемента ($CD21^+$), и зрелых активированных В-лимфоцитов ($CD23^+$), играющих важную роль в регуляции продукции IgE и дифференцировке В-клеток [7], не отличалось от содержания у исследуемых контрольной группы.

В результате корреляционного анализа между популяциями и субпопуляциями лимфоцитов у пациентов с НСТ выявлены дополнительные новые зависимости, не характерные для лиц контрольной группы. Установлены различия как по характеру полученных зависимостей, так и по их количеству (у пациентов с НСТ 15 связей, у исследуемых контрольной группы 6 связей). Следует отметить, что при воздействии шума в зависимости от конкретных ситуаций происходит отбор структур компонентов, наиболее оптимальных для выполнения защитных функций. Данный факт соответствует мозаичному принципу функционирования органов и систем, сформулированному Д.С. Саркисовым [10]. Полученные результаты подтверждают более высокую нагрузку на иммунную систему у пациентов с профессиональной патологией, поскольку для реализации ее функций подключается большее количество компонентов, что способствует перенапряжению иммунитета и развитию патологии.

Заключение

Таким образом, у пациентов с НСТ установлена гиперактивация как в Т-, так и в В-клеточном звеньях иммунитета, характеризующаяся увеличением содержания $CD3^+$-Т-лимфоцитов, $CD4^+$-лимфоцитов-хелперов, $CD8^+$-киллеров/супрессоров, $CD16^+$-натуральных киллеров, $CD9^+$-пре-В-лимфоцитов, $CD20^+$-В-лимфоцитов, $CD25^+$-, $CD95^+$-лимфоцитов. Выявленные изменения в клеточном звене иммунитета свидетельствуют о нарушении регуляции иммунного ответа через межклеточные факторы. Подтверждением этого являются выявленные зависимости между популяциями и субпопуляциями лимфоцитов, указывающие на их значение в реализации иммунного ответа. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения выявленных особенностей в иммунной системе пациентов с профессиональной НСТ и разработки реабилитационных мероприятий, повышающих качество жизни ЛЛС, пострадавших от воздействия производственного шума, что будет способствовать удлинению срока их трудоспособности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Панков В.А., Лахман О.Л., Пережогин А.Н., Тюткина Г.А., Кулешова М.В., Смирнова О.В. Динамика профессиональной заболеваемости в Восточной Сибири. *Гигиена и санитария*. 2016;12:1175-1179.
   Pankov VA, Lakhman OL, Perezhogin AN, Tyutkina GA, Kuleshova MV, Smirnova OV. The dynamics of the occupational morbidity rate in the Eastern Siberia. *Gigiena i sanitariya*. 2016;12:1175-1179. (In Russ.).
   https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1171-1175
2. Шешегов П.М., Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Авиационный шум как ведущий фактор, влияющий на заболеваемость и профессиональные риски у инженерно-авиационного состава. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2018;52(3):62-68.
   Sheshegov PM, Zinkin VN, Slivina LP. Aviation noise as a major factor contributing to morbidity and occupational risks for aviation maintenance personnel. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2018;52(3):62-68. (In Russ.).
   https://doi.org/10.21687/0233-528X-2018-52-3-62-68
3. Gong TW, Lomax MI. Genes that Influence Susceptibility to Noise-Induced Hearing Loss. In: Le Prell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN, eds. *Noise-Induced Hearing Loss.* Springer Handbook of Auditory Research. Vol 40. Springer, New York; 2012;179-203.
   https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9523-0_9
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональная нейросенсорная тугоухость. *Российский медицинский журнал*. 2012;20(31):1556-1560.
   Kosarev VV, Babanov SA. Professional neurosensory relative deafness. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012;20(31):1556-1560. (In Russ.).
5. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета и уровни концентрации цитокинов у больных с распространенным гнойным перитонитом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;79(1):24-28.
   Savchenko AA, Zdzitovetskiy DE, Borisov AG, Luzan NA. Peculiarities of the cellular and humoral immunity status and the levels of concentrations of cytokines in patients with extensive purulent peritonitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2013;79(1):24-28. (In Russ.).
6. Toomey CB, Kelly U, Saban DR, Bowes Rickman C. Regulation of age-related macular degeneration-like pathology by complement factor H. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(23):3040-3049.
   https://doi.org/10.1073/pnas.1424391112
7. Dhaliwal B, Pang MO, Keeble AH, James LK, Gould HJ, McDonnell JM, Sutton BJ, Beavil AJ. IgE binds asymmetrically to its B cell receptor CD23. *Scientific Reports*. 2017;7:45533.
   https://doi.org/10.1038/srep45533
8. Панкова В.Б., Подольская Е.В. Критерии риска повреждающего действия шума на орган слуха. *Вестник оториноларингологии*. 1991;3:63-67.
   Pankova VB, Podol'skaya EV. Criteria for the risk of noise damage to the hearing organ. *Vestnik otorinolaringologii.* 1991;3:63-67. (In Russ.).
9. Kim JH, Kim GE, Cho GS, Kwon HJ, Joo CH, Kim HS, JangYJ. Natural killer cells have impaired effector functions. *PLoS One*. 2013;8(10):77177.
   https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077177
10. Саркисов Д.С. *Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций*. М.: Медицина; 1986.
    Sarkisov DS. *Strukturnye osnovy adaptacii i kompensacii narushennyh funkcij*. M.: Medicina; 1986. (In Russ.).

Поступила 17.03.2020
Received 17.03.2020
Принята к печати 24.05.2020
Accepted 24.05.2020