УДК 616.28-008-07

Байке Е.В., Байке Е.Е.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

Резюме. *В работе рассматривается актуальная проблема оториноларингологии – хронический гнойный средний отит. Дан подробный обзор методов диагностики активности и интенсивности воспалительного процесса в среднем ухе. Обсуждается патогенетическая роль полиморфизма генов цитокинов в предрасположенности к ряду заболеваний, в частности гнойных процессов среднего уха. Выявление взаимосвязи той или иной патологии с генотипом может позволить сделать индивидуальные прогнозы для пациента и провести определенные профилактические мероприятия.*
Ключевые слова: *хронический гнойный средний отит, диагностика, цитокины, полиморфизм.*

Bayke E.V., Bayke E.E.

MODERN CONCEPTS OF PATHOGENESIS OF CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA (LITERATURE REVIEW)

Summary. *This paper considers the actual problem of Otorhinolaryngology - chronic suppurative otitis media . A detailed review of diagnostic methods of activity and intensity of inflammation in the middle ear. Discussed pathogenetic role in cytokine gene polymorphism predisposition to several diseases, in particular purulent processes of the middle ear . Identify the relationship of a particular pathology with genotype can afford to make individual forecasts for the person and perform certain preventive measures.*
Keywords: *chronic suppurative otitis media, diagnostic, cytokine, polymorphism.*

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) – воспалительный процесс в среднем ухе, обусловленный стойкой перфорацией барабанной перепонки, постоянным или прерывистым гноетечением из уха, клинически характеризующийся прогрессирующим снижением слуха. По литературным данным разных авторов, ХГСО страдают от 0,8% до 4% населения, при этом большая часть заболеваемости приходится на трудоспособный возраст [19,24,27]. При хроническом течении заболевания наблюдаются выраженные изменения слизистой оболочки среднего уха, местами ее гнойное расплавление и замещение грануляционной тканью, переход гнойного расплавления на подлежащую костную ткань с развитием остеомиелита [1,20]. Именно данное обстоятельство составляет основное проявление хронического гнойного среднего отита и определяет его исход и осложнения.

Согласно современным представлениям, одной из причин формирования ХГСО является изменение общего и местного иммунитета, подтверждение этому находят в изменении содержания цитокинов в сыворотке крови, а также в морфологических, гистохимических, иммуноморфологических исследованиях слизистой оболочки уха [22,30].

Представляет интерес работа В.П. Шпотина и соавт., посвященная изучению содержания цитокинов в сыворотке крови. По результатам исследований концентрации цитокинов IL-2, IL-6, TNFα и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) можно судить о выраженности воспалительного процесса в среднем ухе. У больных с холестеатомно-деструктивными формами показатели цитокинов резко увеличиваются и незначительно при мезотимпанитах по сравнению с контрольной здоровой группой. Проводимые авторами оперативные вмешательства позволяли приблизить уровни провоспалительных цитокинов к норме, что можно учитывать в схеме лечения больных. Однако, нужно учитывать тот факт, что цитокины-локальные медиаторы и в норме они практически не поступают в кровь, кроме того, для них характерен быстрый темп выведения почками. Концентрация и состав цитокинов в очаге воспаления может значительно отличаться от количественного и качественного состава медиаторов в крови, поэтому необходимы исследования объектов, максимально приближенных к очагам воспаления, т.е. секрет из барабанной полости. Результаты данных исследований

могут быть более значимыми в определении характера и степени активности деструктивных процессов в ухе.

Возможность выявления зависимости уровня местной продукции провоспалительных цитокинов от особенностей клинической картины была описана Г.В. Власовой и соавт. у детей с ХГСО. Уровень IL-8 в ушных смывах у больных с деструктивным процессом зарегистрирован значительно (в 9 раз) выше, чем у больных с мукозитом. При этом имеющиеся высокие концентрации IL-8 при продолжительном течении заболевания могут привести к цитокинопосредованному повреждению слизистой оболочки, тем самым способствуя хронизации процесса и дальнейшей деструкции тканей. Это позволило им сделать вывод, что уровень местной продукции цитокинов отражает более точно характер и активность процесса в среднем ухе, что можно использовать для более детальной диагностики ХГСО, а назначение противовоспалительных средств является необходимым и патогенетически обоснованным [22].

Функционирование местной иммунной системы подтверждается наличием в экссудате из среднего уха иммуноглобулинов, концентрация которых в нем значительно выше, чем в сыворотке крови [8,20,38]. В исследованиях V.M. Howie и соавт.. (1976) отмечается повышение в слизистой среднего уха в первую очередь IgG, IgA, в то время как содержание IgM и IgE остается на уровне концентрации их в сыворотке крови [36]. Авторы предположили, что данная селективность является местной продукцией иммуноглобулинов в слизистой оболочке среднего уха. Кроме того, уровень содержания их может служить одним из критериев иммунообусловленности воспаления.

В комплекс местного иммунитета входят собственно иммунологические механизмы реагирования на антигенные раздражители, такие как мукоцилиарная система слизистых оболочек, продукция лизоцима, интерферона, комплемента, пропердина, различных ингибиторов и др. [20]. R. Vetri и P. Sprinkle (1983) установили, что содержание лизоцима в секрете среднего уха при серозных отитах в десятки раз превышает содержание его в сыворотке крови. Высокие концентрации лизоцима в отделяемом из среднего уха авторы связывают с воспалением, сопровождающимся накоплением в экссудате нейтрофилов и моноцитов, продуцирующих этот бактериолитический фермент [53]. По данным других исследователей, лизоцим сам по себе оказывает слабое бактериолитическое действие, но в присутствии секреторных антител и комплемента его лизирующая способность резко повышается (S. K. Juhn и соавт., 1991). Таким образом, в патогенезе хронического среднего отита существенное место занимают и иммунопатологические реакции, которые свидетельствуют о развитии сенсибилизации слизистой оболочки среднего уха [25].

Одним из ключевых факторов развития и хронизации заболеваний среднего уха является дисбаланс в системе «ПОЛ-антиоксиданты» [6,39]. Окислительная деструкция ФЛ мембран сопровождается выходом лизосомальных ферментов, а инактивация под воздействием продуктов ПОЛ – ингибиторов протеаз – усилением деструктивного эффекта протеолитических ферментов, избыток которых свойственен процессу воспаления [15]. Кроме того, пероксидный и фосфолипазный механизмы повреждения мембран тесно взаимосвязаны. Эта зависимость подтверждена клинико-экспериментальными исследованиями Л.Б. Дудника и соавт. (2000) [14].

Определенную роль в патогенезе воспаления среднего уха играют нейтрофилы и макрофаги, продуцирующие активные формы кислорода, инициирующие процессы липопероксидации и непосредственно участвующие в цитокинообразовании [10,16,29]. Л.С. Бакулина и соавт. (2002) определили, что уже в течение первых 30-60 секунд после воздействия воспалительного агента на слизистую среднего уха, фагоциты начинают продуцировать большое количество свободных радикалов [5,6].

В последнее десятилетие активно изучается роль оксида азота в клеточной патологии. Наряду с регуляторными функциями оксид азота обнаруживает и цитотоксическую/ цитостатическую активность, выступая в качестве одного из основных эффекторов системы клеточного иммунитета [9,24]. Оксид азота, как одна из реактивных форм кислорода играет важную роль в механизме инициации окислительного стресса [46,47]. Известно, что реакция сопря-

жения супероксид-аниона и оксида азота приводит к образованию пероксинитрита, который обладает гораздо большей реакционной способностью, чем оксид азота или супероксидный радикал, а также не только цитотоксическим, но и мутагенным эффектом, вызывает стимуляцию апоптоза [13,39]. В зависимости от степени выраженности гипоксии, перекисное окисление приводит или к деструкции мембран, или к постоянно нарастающей хронической их дисфункции [24].

В работах H.J. Forman et al. (2002) показана важная роль перекисного окисления липидов в процессах хемотаксиса, угнетения антипротеазной активности, нарушении ресинтеза эластина, что также приводит к изменениям метаболизма соединительнотканной мембраны среднего уха и её разрушению [34,35].

Ю.М. Гольденберг и соавт. (1991) пришли к интересному заключению, что у больных с заболеваниями среднего уха активация свободнорадикального окисления извращает адренорецепторную чувствительность, активирует фосфолипазу A_2, изменяет обмен арахидоновой кислоты, которая в значительных количествах присутствует в фосфолипидах клеточных мембран слизистой оболочки уха. В условиях дисбаланса бета-адренергической системы отмечается неконтролируемое образование свободных радикалов, что поддерживает воспалительный процесс и способствует хроническому течению и частым рецидивам среднего отита [13,16].

Согласно литературным данным, роль факторов окружающей среды, в частности микрофлоры человека, в индукции и установлении хронического воспаления является значимой. Сегодня ясно, что важная роль в запуске воспалительного каскада принадлежит метаболитам бактерий [2,3,43]. Известно, что летучие жирные кислоты (ЛЖК) являются продуктами метаболизма анаэробных бактерий, доминирующих в составе микрофлоры человека. При патологических состояниях зарегистрировано избыточное поступление ЛЖК в кровь и ткани, проявляющееся в подавлении иммунореактивности: супрессии моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-клеток. В работе C. Eftimiadi и соавт. исследовалось влияние уксусной, пропионовой, изомасляной, масляной, изовалериановой и янтарной кислот на реактивность макрофагов [49]. G. Miragliotta и соавт. установили, что пропионовая, масляная и изомасляная кислоты значительно подавляли способность моноцитов продуцировать прокоагуляционные факторы [7,33,42]. В исследованиях R.D. Rothstein выявлено супрессивное влияние ЛЖК на нейтрофилы при высокой кислотности среды [48]. Предположение, что этот же механизм может приводить к гибели Т- и В-лимфоцитов, подтвердилось работами T. Kurita-Ochiai и соавт., а также G.A. Bohmig и соавт. [32,40].

В отношении влияния летучих жирных кислот на синтез различными клетками цитокинов были получены результаты, свидетельствующие, что ЛЖК изменяют продукцию цитокинов Т- и В-клетками, а также моноцитами и эпителиальными клетками. [7,18,41].

Согласно концепции «программирования развития» формирование патологии начинается на генетическом уровне до рождения [45]. Например, были получены новые сведения, подтверждающих значимость полиморфных локусов генов TNFA, LTA, TNFRSF1A в наследственной предрасположенности к рассеянному склерозу [28]. Генотипы GG и аллель G полиморфного локуса-308G>A гена TNFα, аллель G полиморфного локуса 309T>G гена MDM2 и генотип CC и аллель C полиморфного локуса 609C>T гена NQO1 оказались маркерами повышенного риска развития хронического лимфолейкоза [4]. Характер течения воспалительного процесса при внебольничной пневмонии ассоциировался с полиморфизмом гена ИЛ-10 G-1082A и ФНО-α G-308A, что находило отражение в склонности к более тяжелому и осложненному течению заболевания, а также в длительности сохранения клинических симптомов и разрешения инфильтрации легочной ткани у лиц, несущих генотип GG ИЛ-10 и генотипы GA и AA ФНО-α [21].

По данным исследований И.А. Тимохиной факт выявления полиморфизма гена CC16_AA и высокого уровня IgE плазмы крови у ребенка свидетельствует о доминирующей роли аллергии в возникновении экссудативного среднего отита (ЭСО). Низкий уровень IgE плазмы, полиморфизм гена CC16-GG при наличии эндоскопической картины аденоидов,

свидетельствуют о преобладании роли анатомической обструкции слуховой трубы при формировании ЭСО [26].

Л.А. Глазниковым и соавт. были проведены исследования, направленные на изучение роли генов GST в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе приобретенной нейросенсорной тугоухости сосудистого, травматического и инфекционно-токсического генеза [12]. Авторами установлено, что делеция гена GSTM1, кодирующего фермент 2-й фазы детоксикации, присутствовала более чем у 72,5% больных СМТ, вызванной инфекционно-токсическими причинами, в то время как среди обследованных из других групп лишь в 27-36% случаев. Таким образом, прослеживалась сильная корреляционная связь между мутацией в гене GSTM1 и частотой развития СНТ токсической этиологии, при этом у данных пациентов преобладала низкочастотная тугоухость. Данное исследование исследователями рекомендовано в качестве дополнительного метода диагностики с целью медико-генетического консультирования.

Результаты клинико-генетических работ отмечают четкую связь между определенным генотипом и фенотипом. Показано, что фенотип зависит от характера изменений на уровне генов. Изучение клинических проявлений при нарушениях слуха, обусловленных мутациями в гене Cx26, являлось целью многих исследований с момента открытия патогенетической роли гена в 1997г [17]. Любой генотип, и измененный и нормальный, находится под прессом экзогенных воздействий. Японские исследователи подтвердили общую гипотезу о корреляции генотипа и фенотипа. Они считают, что лица с определенным генотипом, за редким исключением, склоны иметь похожие аудиограммы. Поэтому генотип является основным фактором в предсказании фенотипа. Тем не менее, фенотипические различия между пациентами с одним генотипом все-таки возможны.

Так как цитокины являются медиаторами воспаления, в этой связи несомненно, что изучение генов, контролирующих активность цитокинов, является важной задачей при исследовании механизмов развития и течения заболеваний и выявление предрасположенности. Генетический контроль экспрессии провоспалительных цитокинов достаточно широко изучен. Например, среди многих полиморфизмов промоутеров гена ФНОα (фактор некроза опухоли) 308G/A полиморфизм показывал корреляцию с 20-40%-ным увеличением экспрессии ФНОα [50], что в значительной степени отражало восприимчивость к инфекциям. Этот полиморфизм служит четким маркером плохого прогноза у больных, перенесших церебральную малярию [52], септический шок [31], цирроз печени при гепатите С [51] и менингококковую инфекцию [44]. Ранее исследовалась ассоциация между тремя полиморфизмами генов (ФНОα-308, ИЛ-1β +3953, ИЛ-6 -174) провоспалительных цитокинов и восприимчивости к отиту у детей и было обнаружено, что ФНОα-308 и ИЛ-6-174 полиморфизм (но не ИЛ-1β +3953) существенно связан с предрасположенностью к воспалению среднего уха [11].

Таким образом, участие в развитии воспалительного ответа слизистой оболочки среднего уха принимают множество экзогенных и эндогенных факторов. Микробный агент как пусковой механизм, дисбаланс системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» поддерживающий неадекватность воспалительного ответа на фоне генетической предрасположенности, проявляющейся избыточным синтезом провоспалительных медиаторов воспаления. Исходя из этого, исследование полиморфизма генов различных заболеваний человека открывают новые возможности как в прогнозе и диагностике развития хронического гнойного среднего отита так и выборе наиболее оптимальной терапии для каждого пациента.

Литература.

1. Адамия М.В. Морфологические особенности костной ткани среднего уха у больных хроническим гнойным мезотимпанитом / М.В. Адамия // Росс. оториноларингол.-2005. - №2. - С. 3-5.

2. Байке Е.В. Эффективность применения димефосфона у пациентов с хроническим гнойным средним отитом / Е.В. Байке, Б.С. Хышиктуев, Р.П. Свирский // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2007. - № 4. – С. 42-45.
3. Байке Е.Е. Исследование спектра летучих жирных кислот в бронхоальвеолярном смыве у больных туберкулезом. / Е.Е. Байке, Л.В. Мальцева // Забайкальский медицинский журнал - 2011. - № 3. – с. 20-21.
4. Бакиров Б.А. Полиморфизм генов фактора некроза опухолей α, главного регулятора-супрессора опухолей p53 и НАДФ(Н) хинон оксидоредуктазы у больных хроническим лимфолейкозом / Б.А. Бакиров, Д.О. Каримов, Т.В. Викторова // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т.10, № 4. – С.27-30.
5. Бакулина Л.С. Гистохимическое обоснование применения антиоксидантной терапии при экспериментальном остром гнойном среднем отите / Л.С. Бакулина, Н.Н. Плужников // Нов. оториноларингол. и логопатол. – 2001. - №4. – С. 69-72.
6. Бакулина Л.С. Гнойные воспалительные заболевания среднего уха и нарушение антирадикальной системы / Л.С. Бакулина // Нов. оториноларингол. и логопатол. – 2000. - №4. – С. 73-75.
7. Белобородова Н.В. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма / Н.В. Белобородова, С.М. Белобородов // Антибиотики и химиотерапия – 2000. - №2. – С. 28-36.
8. Быкова В.П. Аллергическое воспаление / В.П. Быкова // Арх. пат. – 1983. - № 11. – С. 29-36.
9. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследовании. / А.Ф. Ванин // Вест.РАМН. – 2004. - №4. – С. 3-5.
10. Владимиров Ю.В. Свободные радикалы и антиоксиданты. / Ю.В. Владимиров // Вестн. РАМН. – 1998. - №7. – С. 43-51.
11. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов [Электронный ресурс] / Ризванова Ф.Ф. [и др.]. - М. :2010.-.Режим доступа: http: // www.mfvt.ru (25 янв. 2015)
12. Глазников Л.А. Роль генетических мутаций у больных с приобретенными формами сенсоневральной тугоухости / Л.А. Глазников, С.Н. Пониделко, М.И. Говорун // Вестн. оториноларингол. – 2012. - №4. – С.37-39.
13. Гольденберг Ю.М. Свободнорадикальное окисление в генезе болезней органов дыхания. / Ю.М. Гольденберг [и др.]. // Пульм. – 1991. - №4. – С. 50-55.
14. Дудник Л.Б. Пероксидное окисление липидов и его связь с изменением состава и антиоксидантных свойств липидов при коматогенных формах острого вирусного гепатита В / Л.Б. Дудник, Л.М. Виксна, А.Я. Майоре // Вопр. мед. химии.- 2000. - Т.46., №6. - С. 597-609.
15. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова – М.: Наука, 2001.– 340 с.
16. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х.М. Марков // Пат. физиол. – 2005. - № 4. – С. 5-9.
17. Маркова Т.Г. Клиника нарушений слуха, обусловленных изменениями в гене коннексина 26 / Т.Г. Маркова, А.В. Поляков, Н.Л. Кунельская // Вестн. оториноларингол. – 2008. - №2. – С.4-9.
18. Минушкин О.Н. Возможности и перспективы изучения короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта на примере заболеваний кищечника и органов гепатобилиарной системы. / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская // Клин. лаб.диагн. – 2004. - №2. – С. 19-36.
19. Миронов А.А. Хронический гнойный средний отит / А.А. Миронов // Вест. оториноларинг. – 2011. - №5. – С.72-76.
20. Овчинников Ю.М. Оториноларингология / Ю.М. Овчинников - М.: Медицина, 1995. – 320 с.

21. Особенности общей и местной иммунореактивности у детей с хроническими средними отитами / Г.В Власова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №4. - С.39-44.
22. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // Вестн.РАМН. – 2000. - № 4. – С. 35-40.
23. Совалкин В.И. Роль полиморфизма генов фактора некроза опухолей α G-308A, интерлейкина-1β C511T и интерлейкина-10 G-1082A в развитии затяжного течения внебольничной пневмонии / В.И. Совалкин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т.12, №6. – С.54-61.
24. Тарасов Д.И. Частота и структура хронических заболеваний уха, горла и носа среди населения и их динамика / Д.И. Тарасов, А.Б. Морозов // Вестн. оториноларингол. – 1991. - №2. – С. 12-14.
25. Тарасов Д.И. Заболевания среднего уха: руководство для врачей./ Д.И. Тарасов, О.К. Федорова, В.П. Быкова – М.: Медицина. – 1988. – 288 с.
26. Тихомирова И.А. Хронические заболевания ЛОР органов в формировании профиля патологии: автореф. дисс… докт. мед.наук / И.А. Тихомирова. – СПб., 2009. – 47с.
27. Фейгин Г.А. Лечение хронического воспаления среднего уха при постоянном или часто рецидивирующем гноетечении / Г.А. Фейгин // Вестн. оториноларингол. – 2000. – №1. – С. 15-18.
28. Хусаинова А.Н. Роль аллельных вариантов генов цитокинов в формировании наследственной предрасположенности к рассеянному склерозу / А.Н. Хусаинова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т.10, №4. – С. 74-79.
29. Чаукина В.А. Функциональное состояние нейтрофилов, про- и антиоксидантная активность сыворотки крови больных с гнойными заболеваниями среднего уха / В.А. Чаукина, А.В. Мышкин, М.А. Рымша // Новости оториноларингол. и логопатол. – 1999. - №3. – С. 62-63.
30. Шпотин В.П. Оценка цитокинового статуса у больных хроническим гнойным средним отитом/ В.П. Шпотин [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т11, № 4. – С.82-84.
31. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. / J.P. Mira [et al]. // JAMA. – 1999. – V. 282, № 6. – P. 561-568.
32. Bohmig G.A. Induction of alloantigen-specific hyporesponsiveness in vitro by n-butyrate: antagonistic effect of cyclosporin A. / G.A. Bohmig [et al.] // Transplantation – 1996. - V.9, N11. P.318-322.
33. Congress short report Falk symposium “Short chain fatty acids” №73 //, Strasbourg, 1993. – 33 p.
34. Forman H.J. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling. / H.J. Forman, M. Torres // J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. - Vol.166, N 12. – P. 4-9.
35. Forman H.J. Redox signaling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers / H.J. Forman, J.M. Fukuto, M. Torres // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 246-256.
36. Howie V. M. Natural history of Otitis Media. / V.M. Howie, J.H. Ploussard, J.L. Sloyer // Ann. Otol. Rhinol Laryngol, - 1976. – V.85.- P.18-21.
37. Hydrogen peroxide and nitric oxide in exhaled air of children with cystic fibrosis during antibiotic treatment / Q. Jobsis [et al.] // Ibid. – 2000. – V. 16. – P. 95-100.
38. Immunohistichemical identification of inflammatory cells in secretory and chronic otitis media and cholesteatoms using monoclonal antibodies / K. Kahonen [et al.] // Acta oto-laryng (Stockh.). – 1984. – Vol. 97, N 5/6. –P. 431-436.
39. Intracellular transport of lipid molecules / H.J. Hilderson [et al.] // Subcellular Biochemistry. – Vol. 16. – New York, 1990. – P.34-36.
40. Kurita-Ochiai T. Volatile fatty acid, metabolic by-product of Peridontopathic bacteria, induces apoptosis in WEHI 231 and RAJI B lymphoma cells and splenic B cells. / T. Kurita-Ochiai Ochiai, K. Fukushima // Jun. Infect. Immun. -1998. - T66. №6. P. 2587-2594.

41. Lipid peroxidation. Biopathological significance / M. Comporti [et al.] // Mol. Aspects Med. – 1993. – V.14, № 3. – P. 199-207.
42. Miragliotta G. The ability of mononuclear cells to coagulate blood in response to Coxiella burnetii / G. Miragliotta, D. Fumarola, R. Brezina // J. Med. Microbiol. – 1989. - Vol.29. - P.9-l2.
43. Muller R. Mikrobiologische Befunde bai der chronis-chen Otitis media. / R. Muller, O. Wichman // HNO Prax – 1988 - Vol. 13, N 2. – P.95-102.
44. Nadel S. Variation in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. / S. Nadel, M.J. Newport, R. Booy //J. Infect. Dis. – 1996. – V. 174, №4. - P. 878-880.
45. Nathanielsz P. W. Fetal programming: from gene to functional systems - an overview / P. W Nathanielsz./ J PHYSIOL-LONDON - 2003. - V. 547, N.1. – P.3-4
46. NOX3, a superoxide-generating NADPH oxidase of the inner ear / B. Banfi [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 46065-46072.
47. Oxygen dependence of mitochondrial nitric oxide synthase activity / S. Alvarez [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. - Vol. 305. – P.771-775.
48. Rothstein R.D. Nutrient pharmacotherapy for gut mucosal diseases. / R.D. Rothstein, J.L. Rombeau // Gastroenterol Clin. North Am – 1998. – T.27. – P. 387-401.
49. Short chain fatty acids produced by anaerobic bacteria inhibit adhesion and proliferation of periodontal ligament fibroblasts. / C. Eftimiadi [et al.] // Minerva Stomatol. - 1993 .- V.42(11-12). - P.481-485.
50. Skoner D.P. Evidence for cytokine mediation of disease expression in adults experimentally infected with influenza A virus. / D.P. Skoner, D.A. Gentile, A. Patel //J. Infect. Dis. - 1999 – V.180, №1. – P. 10-14.
51. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection. / Yee L.J. [et al.] // Genes Immun. – 2000. - V.1, №6. - P. 386-390.
52. Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. / W. McGuire [et al.] // Nature. – 1994. – V.371, №6497. – P. 508-510.
53. Vetri R. W. Serous otitis media. Immunoglobulin and lysozyme levels in middle ear fluids and serum / R. W. Vetri, P. M. Sprinkle //Ann. Otol., Rhinol. Laryngol.— 1973.- V. 82, № 3.-P. 297-301