

А.Г. Давыдовский, М.В. Песоцкая

*Республиканский научно-практический центр оториноларингологии Министерства
здравоохранения Республики Беларусь, Минск*

ГИПОТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОНЗИЛЛЯРНОЙ И МЕТАТОНЗИЛЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Предпринят анализ молекулярно-клеточных и системных основ хронического тонзиллита и сопряженной с ним метатонзиллярной патологии. Предложена и обоснована гипотеза функциональной системы хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии. Данная гипотеза позволяет выяснить механизмы патогенеза хронического тонзиллита и метатонзиллярной патологии, а также создать принципиально новые подходы для молекулярно-биологической диагностики и терапии.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, хроническая тонзиллярная и метатонзиллярная патология, патогенез, молекулярно-клеточные и системные механизмы, функциональная система

A.G. Davidovsky, M.V. Pesotskaya

THE HYPOTHESIS OF CHRONIC TONSILLAR AND METATONSILLAR PATHOLOGY FUNCTIONAL SYSTEM

The attempt was employed to analysis of chronic tonsillitis and metatonsillar pathology molecular and cellular and systemic bases. The hypothesis of functional system of chronic tonsillar and metatonsillar pathology was proposed and scientifically grounded. This hypothesis may permit to clear the mechanisms of chronic tonsillar and metatonsillar pathology and to create new tools and methods of molecular and biological diagnostics and therapy.

Key words: chronic tonsillitis, chronic tonsillar and metatonsillar pathology, pathogenesis, molecular and cellular and systemic mechanisms, functional system, hypothesis

В начале третьего тысячелетия отмечена тенденция к росту распространенности хронического тонзиллита (ХТ) в странах СНГ и Западной Европы. Многими исследователями признано, что хронический ХТ среди взрослого населения встречается в 4–10% случаев, а среди детского – около 12–15%. Причем ХТ неблагоприятно влияет на растущий организм, часто способствует замедлению роста и развитию различных осложнений. По данным обследования разных групп населения, на территории бывшего СССР в период с 1925 по 1975 гг. показатель заболеваемости ХТ возрос от 4–10% до 15,8–31,1%. [3, 4, 5, 10, 11]. Наличием инфекционно-

аллергического очага инфекции в небных миндалинах обусловлено существование более 100 заболеваний, имеющих патогенетическую связь с ХТ и относящихся к метатонзиллярной (тонзиллогенной) патологии, включая риниты, синуситы, конъюнктивиты, дакриоциститы, шейные лимфадениты, фарингиты, ларингиты, трахеобронхиты, гастроэнтериты, аппендициты, колиты, миокардиты, гломерулонефриты, холециститы и ревматизм [1, 3]. Широкое распространение воспалительно-инфекционных заболеваний, связанных с лимфаденоидным окологлоточным кольцом (ЛОК) Пирогова-Вальдейера, в значительной мере обусловлено тем, что ЛОК, основу которого составляет лимфоэпителиальный симбиоз, является важным морфофункциональным образованием, обеспечивающим локальные иммунологические реакции и поддерживающим антигенный и иммунохимический гомеостаз организма [1, 10]. При ХТ в ткани небной миндалины на фоне функциональной напряженности сохранившихся основных клеточных элементов прогрессирует апоптоз лимфоцитарных и эпителиальных клеток и лимфоцитов. Субатрофические изменения слизистой оболочки глотки не идут ни в какое сравнение с системными осложнениями ХТ. Тонзиллэктомии в большинстве случаев существенно улучшают течение тонзиллогенной патологии и способствуют выздоровлению.

Вместе с тем, существует ряд исследований, свидетельствующих о том, что тонзиллэктомии, выполненные в раннем возрасте до 6–7 лет, имеют определенные неблагоприятные последствия, проявляющиеся в более поздние периоды онтогенетического развития пациента [14]. Отчасти это можно объяснить той важной ролью, которую играют структуры ЛОК в системных механизмах формирования и созревания иммунитета и иммунонейроэндокринной регуляции в онтогенезе [9]. Впервые предположение о существовании в организме патологической функциональной системы хронической тонзиллярной патологии высказал академик В.И. Воячек еще в 1960-х гг [1]. Понимание причин случаев недостаточной эффективности тонзиллэктомии возможно лишь на основе анализа этиопатогенетических механизмов ХТ и метатонзиллярной патологии с позиций теории функциональных систем, получившей широкое распространение в различных областях физиологии и медицины [7, 8].

Целью статьи является обоснование гипотезы функциональной системы патологических событий, обеспечивающих формирование и хронизацию патологических процессов, составляющих основу хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии.

Системные механизмы метатонзиллярной патологии Метатонзиллярная патология, сопровождающая развитие ХТ, сопряжена с возникновением выраженных изменений внутренних органов. Они обусловлены ролью нервно-рефлекторного, бактериемического, токсемического и аллергического механизмов ХТ, которые играют ведущую роль в развитии

заболеваний других органов и систем. При ХТ осложняется течение многих хронических заболеваний, особенно в период обострения [2, 13, 21, 23]. Важнейшими основами развития метатонзиллярной патологии при хроническом воспалении небных миндалин являются:

§ нервно-рефлекторный механизм,

§ инфекционно-токсическое воздействие из очага хронической инфекции на внутреннюю среду организма,

§ сосудисто-дисциркуляторные нарушения [1, 3, 5, 10, 11, 13].

Важную роль в формировании механизмов функциональных патологических взаимоотношений между ЛОК и ЦНС играют афферентные связи небных миндалин со структурами заднего отдела подбугорной области гипоталамуса, участвующими в регуляции естественного активного иммунитета, что и определяет нарушения иммунологической реактивности при ХТ [1, 2, 4, 5, 10, 11, 21, 23].

К метатонзиллярной патологии относятся миокардиты, гломерулонефриты, ревматизм, дерматозы, псориаз, нейродермиты, системная красная волчанка, склеродермия, геморрагический васкулит, узелковый периартрит, дерматомиозит, полиартрит. На фоне ХТ могут развиваться несколько форм гипоталамического синдрома [2, 3, 21, 23]:

§ вегетативно-сосудистая (стойкое снижение артериального давления, периферический ангионевроз (синдром Рейно), развитие мигрени, синдром Менъера, а также невротические состояния);

§ нейроэндокринно-обменная (ожирение или похудание, нарушение аппетита, жажда, гипергидроз, нарушение менструального цикла, снижение половой потенции);

§ нейротрофическая (наиболее ярко проявляется в отягощении течения шизофрении, когда вследствие аутоинтоксикации болезнь принимает прогредиентный или злокачественный характер).

При ХТ страдает функция щитовидной железы вследствие возрастания продукции тиреотропного гормона и, сопряжено с этим, – тироксина и трийодтиронина. Кроме того, О-стрептолизин бета-гемолитического стрептококка способен нарушать процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов, запуская молекулярно-клеточные механизмы развития печеночной недостаточности, нарушения тканевых и системных механизмов регуляции детоксикационной функции печени [2, 9, 14, 21, 23].

Это является причиной нарушения системы гемостаза, энергетического и пластического обмена, а также механизмов неспецифической резистентности, которая зависит от экспрессии «белков острой фазы воспаления», белков теплового шока, ферментов антиоксидантной и детоксикационной систем в клетках печени. В настоящее время накапливаются сведения,

позволяющие утверждать, что ХТ является не только инфекционно-аллергической, но и аутоиммунной патологией [22, 23].

Важнейшую системообразующую роль в формировании патологических системных механизмов при формировании тонзиллогенной аутоиммунной патологии играют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), обладающие хемотоксической активностью и повышающие протеолитическую способность ферментов макрофагов, что приводит к лизису ткани миндалин, денатурации тканевых белков, которые в результате приобретают антигенные свойства. ЦИК, которые откладываются в тканях почек, печени, сердечно-сосудистой системы, органах, и образованные с участием иммуноглобулинов IgA и IgG, играют важнейшую роль в формировании метатонзиллярной патологии [12].

Механизмы межклеточных коммуникаций при хроническом тонзиллите
Формирование функциональной системы хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии возможно на основе механизмов межклеточных взаимодействий нейтрофилов, эндотелиоцитов и лимфоцитов под влиянием продуцируемых ими цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. Существенную роль в презентации антигенов при поступлении бактериальных возбудителей играет экспрессия Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors – TLRs) моноцитов-макрофагов и нейтрофилов. При ХТ иммунокомпетентными клетками экспрессируются преимущественно TLR1, TLR2, TLR7, TLR9 и TLR10 [18]. Воздействие антигенов на структуры ЛОК способствует развитию IgA-зависимой нефропатии путем нарастания гломерулярной продукции макрофагального колониестимулирующего фактора (macrophage-colony-stimulating factor – M-CSF). Причем повышенное выделение M-CSF с мочой следует рассматривать как критерий прогноза степени тяжести ХТ, а также критерий принятия решения относительно проведения тонзиллэктомии у пациентов с IgA-зависимой нефропатией [19]. Показано, что после тонзиллэктомии у пациентов, страдающих нефропатиями, обусловленными сверхпродукцией IgA и ассоциированными с ХТ, наблюдаются значительные изменения антигенных детерминант клеточной поверхности Т-лимфоцитов, а также экспрессии цитокинов, включая интерлейкин-2 (IL-2), альфа-фактор некроза опухолей (TNF-альфа), гамма-интерферон (IFN-gamma). После тонзиллэктомии отмечена тенденция к возрастанию в периферической крови содержания CD4+, CD8+ и CD45+–лимфоцитов по сравнению с дооперационным уровнем [15].

Дефензины HBD-1, HBD-2, HNP-1 и HNP-4 и хемокины RANTES, eotaxin, eotaxin-2, MCP-3, MCP-4 и IL-8 являются молекулярными факторами локального воспаления миндалин ЛОК. При этом экспрессия дефензина HNP-4 и хемокина eotaxin-2 положительно коррелируют с обострением тонзиллярного и метатонзиллярного воспаления. Экспрессия дефензинов HNP-1 и

НВD-2 находились в положительной корреляции с экспрессией ИЛ-8 лимфоцитами, в лакунах миндалин, что может быть признаком хронизации тонзиллярного воспаления [20].

Тонзиллярные мононуклеары, выделенные от пациентов с тонзиллогенной IgA-зависимой нефропатией, в больших количествах экспрессируют такие цитокины, как хемокин MCP-1 и ИЛ-8, по сравнению с уровнями экспрессии цитокинов теми же мононуклеарами, выделенными от пациентов, страдающих «нетонзиллогенной» формой нефропатии. Повышенная экспрессия MCP-1 и ИЛ-8 тонзиллярными мононуклеарами, в особенности на фоне ХТ, может быть прогностически неблагоприятным признаком высокого риска развития «тонзиллогенной» IgA-зависимой нефропатии [17].

При развитии локального воспаления возрастает экспрессия антигенных детерминант как CD27 и CD70 на Т- и В-лимфоцитах, участвующих в межклеточных взаимодействиях Т-Т-, Т-В- и В-В-лимфоцитов в лакунах миндалин. Так называемый «индекс тонзиллэктомии» (ИТ), который количественно выражается соотношением количества рецепторов CD80/CD86 на В-лимфоцитах в криптах миндалин равен или больше 8 у детей, которые часто подвержены острому тонзиллиту. Вместе с этим, в контрольной группе детей с тонзиллярной гипертрофией ИТ существенно меньше 8. ИТ является количественным критерием иммунного статуса, необходимым для принятия решения о тонзиллэктомии [13].

Благодаря тонзиллэктомии предупреждается дальнейшая антигенная инвазия во внутреннюю среду организма, элиминируются антитела IgA из миндалин, снижается циркуляция IgA-иммунокомплексов в кровотоке, а также значительно уменьшается накопление IgA-иммунокомплексов на базальной мембране извитых канальцев почек [25]. Обнаружено повышение содержания CD4+ – и CD19+–лимфоцитов при снижении уровней CD16+/56+ и CD25+ в более поздние сроки (через 54 мес) после тонзиллэктомии [16].

Кроме того, в реализации эффектов суперантигенов активно участвуют Т-клеточные рецепторы V-beta-семейства, прежде всего V-beta-4, -7, -9, -17 и -18. Следствием этого является значительное повышение уровня содержания ИЛ-8 в сыворотке крови, который в значительной мере стимулирует накопление нейтрофилов в ткани миндалин с последующим развитием локальных тканевых воспалительных реакции и гнойно-некротических повреждений [24].

Гипотеза и анализ функциональной системы хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии На основании анализа вышеизложенных фактов предложена гипотеза функциональной системы хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии. В ней выделены:

§ стадия афферентного синтеза;

§ стадия принятия решения, реализующаяся через стадию формирования аппарата акцептора результатов действия;

§ стадия эфферентного синтеза;

§ стадия выполнения программы функциональной системы поведения, стадия обратной афферентации;

§ санкционирующая стадия, соответствующая достижению цели деятельности всей системы [7, 8].

В качестве системообразующего фактора в функциональной системе тонзиллярного воспаления и метатонзиллярной патологии предложено рассматривать локальные межклеточные кооперации эпителиоцитов, нейтрофилов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в лакунах миндалин, а также системные кооперации, включающие связи между нейтрофилами, моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, эритроцитами, тромбоцитами и эндотелиоцитами кровеносных сосудов в периферической крови. Локальные и системные межклеточные кооперации играют важнейшую роль в процессе генерализации и хронизации тонзиллярного воспаления и развития метатонзиллярной патологии.

Информационно-регуляторную основу патогенеза метатонзиллярной патологии образуют локальные межклеточные коммуникации в лакунах миндалин, а также системные межклеточные коммуникационные механизмы в крови и тканях различных органов, обусловленные продуцируемыми цитокинами, хемокинами, факторами роста, а также ЦИК-опосредованными и IgA-зависимыми механизмами, дисбалансом тонзиллярных субпопуляций В-лимфоцитов, несущих антигенные детерминанты CD80 и CD86, нейтрофилов, мигрирующих в лакуны и экспрессирующих хемокины – факторы межклеточных коммуникаций, Т-лимфоцитами с рецепторами V-beta-семейства (прежде всего, рецепторов V-beta-4, -7, -9, -17).

Интегральное обобщение многих фактов позволило сформулировать гипотезу функциональной системы хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии, операциональная архитектура которой включает пять стадий, каждая из которых, в свою очередь, характеризуется специфическим каскадом патогенетических событий.

Так, **первая стадия – афферентного синтеза** – включает 7 фаз: 1) внедрения и фиксации бактериальных и/или вирусных возбудителей на поверхности структур ЛОК; 2) накопления в крови бактериальных токсинов и продуктов лизиса клеток лимфоидной ткани ЛОК; 3) развития бактериемии, токсинемии и синдрома эндогенной интоксикации; 4) регионарного воспалительного процесса на миндалинах вследствие действия бактериальных экзо- и эндотоксинов; 5) развития внутриклеточного и тканевого окислительно-восстановительного стресса; 6) десквамации эпителия с обильным притоком в лакуны

моноцитов/макрофагов и нейтрофилов; 7) сверхпродукции хемокинов и провоспалительных цитокинов; развитие «тонзиллярного синдрома».

Вторая стадия – принятия решения и акцептора результата действия – включает 5 фаз: 1) проникновения токсинов в лимфоузлы с развитием регионарного лимфаденита; 2) распространение экзо- и эндотоксинов по лимфатической и кровеносной системе с повышением риска развития органной патологии со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта, фетоплацентарного комплекса у беременных; 3) формирования специфического иммунного ответа; 4) активации Т- и В-клеточного иммунитета, антителопродукции IgG и IgA; 5) формирования дисбаланса продукции дефензинов (HBD-1, HBD-2, HNP-1 и HNP-4), хемокинов (RANTES, eotaxin-1, eotaxin-2, MCP-3, MCP-4), интерлейкинов (IL-6 и IL-8), ростовых факторов (M-CSF) [20].

Благодаря этим факторам достигается интеграция клеточных компонентов, физико-химических и молекулярно-клеточных событий в структурах ЛОК (аналитический уровень) и системно-патофизиологических механизмов и морфофункциональных структур, включая печень, иммунную, нейроэндокринную и сердечно-сосудистую, центральную нервную систему (синтетический уровень).

Третья стадия – эфферентного синтеза и формирования аппарата акцептора результатов действия – включает 4 фазы: 1) массивной продукции антител IgA и образование сывороточных и тканевых ЦИК в больших количествах с последующим отложением в ткани миокарда, тимуса, почек, других органов и тканей; что способствует повышению риска развития аутоиммунного процесса; 2) индукции хронизации тонзиллярного воспаления; 3) компенсации ХТ с выраженными местными признаками хронического воспаления миндалин, но без ангин и осложнений местного и общего характера (процесс протекает латентно с формированием в лакунах миндалин гнойно-казеозных масс; 4) повышенного риск обострения ХТ под влиянием экзогенных и эндогенных патогенных стимулов (повышенная бактериальная и/или вирусная нагрузка на структуры ЛОК, переохлаждение, антигены пищи, загрязненный и холодный воздух, физический и/или психический стресс, иммунодефицит, повышение ИТ).

Четвертая стадия – обратной афферентации – соответствует фазе субкомпенсации ХТ с выраженными местными признаками и частыми обострениями хронического воспалительного процесса миндалин (рецидивирующими ангинами) с аллергизацией организма, но без местных и общих (системных) осложнений.

Пятая стадия – санкционирующая достижение результата формирования и активности всей функциональной системы – включает 2 аспекта:

1) развития патологоанатомических изменений в миндалинах и окружающих тканях [1 – 3, 7, 8];

2) декомпенсации ХТ с выраженными местными признаками, местными (паратонзиллитами) или общими тонзиллогенными осложнениями с выраженной аллергизацией организма, реактивными изменениями регионарных лимфатических узлов шеи, рецидивирующими острыми паратонзиллитами, длительными интоксикациями, субфебрилитетом, прорывом сосудистых барьеров с развитием острой или хронической тонзиллогенной (метатонзиллярной) патологии, включая ревматизм, эндокардит, нефрит.

Заключение. Предложенная гипотеза функциональной системы позволяет объяснить механизмы развития хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии, а также ряд осложнений при хирургическом лечении, включая послеоперационные кровотечения при тонзиллэктомии.

Локальные и системные межклеточные кооперации, затрагивающие структуры ЛОК, другие органы и ткани являются важнейшими системообразующими факторами данной функциональной системы. Цитокины, хемокины, эндотелиальные и лимфоцитарные рецепторы, ЦИК, обеспечивающие межклеточную кооперацию в структурах ЛОК и других органов, участвуют в формировании прямых (афферентных) и обратных (эфферентных) связей между компонентами функциональной системы.

Патологические информационно-регуляторные связи в функциональной системе хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии можно разрушить путем блокады продукции цитокинов, хемокинов, факторов роста, специфических рецепторов, обеспечивающих формирование патологических межклеточных коопераций при ХТ.

На основе предложенной гипотезы могут быть разработаны принципиально новые перспективные средства и способы молекулярно-биологической диагностики, терапии ХТ и прогнозирования ее эффективности и ассоциированной с ним метатонзиллярной патологии.

Литература

1. *Бабияк, В. И.* Оториноларингология: руководство: в 2-х т. / В. И. Бабияк, М. И. Говорун, Я. А. Накатис. СПб., 2009. Т. 1. 832 с.
2. *Громада, Н. А.* Хронический тонзиллит и его влияние на течение других заболеваний / Н. А. Громада // Дата доступа: 23.10.2010.
3. *Крюков, А. И.* Хронический тонзиллит как фактор, вызывающий ревматические заболевания: современный взгляд на проблему / А. И. Крюков, Ю. В. Лучшева.
4. *Плужников, М. С.* Ангина и хронический тонзиллит / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова, К. А. Никитин. СПб., 2003. 151 с.
5. *Солдатов, И. В.* Лекции по оториноларингологии / И. В. Солдатов. М., 1994. 286 с.
6. *Судаков, К. В.* Общая теория функциональных систем / К. В. Судаков. М., 1984. 224 с.
7. *Судаков, К. В.* Теория системогенеза / К. В. Судаков. М.: Горизонт, 1997. 567 с.
8. *Судаков, К. В.* Теория функциональных систем / К. В. Судаков. М., 1996. 95 с.
9. *Тихомирова, И. А.* Соматическая и неврологическая патология при хронических заболеваниях полости носа и лимфоэпителиального глоточного кольца у детей / И. А. Тихомирова // Российская оториноларингология. 2008. № 3. С. 13–22.
10. *Фазылов, В. Х.* Синдром тонзиллита в клинической практике / В. Х. Фазылов [и др.]. Казань, 2007. 76 с.
11. *Шувалова, Е. П.* Инфекционные болезни / Е. П. Шувалова. М., 2005. 696 с.
12. *Fujieda, S.* Production of interferon-gamma by tonsillar mononuclear cells in IgA nephropathy patients / S. Fujieda [et al.] // Acta. Otolaryngol. 2000. Vol. 120, № 5. P. 649-654.
13. *Fujihara, K.* Tonsillitis index: an objective tool for quantifying the indications for tonsillectomy for recurrent acute tonsillitis / K. Fujihara [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2005. Vol. 69, № 11. P. 1515–1520.
14. *Johansson, E.* Tonsillectomy--clinical consequences twenty years after surgery? / E. Johansson, E. Hultcrantz // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2003. Vol. 67, № 9. P. 981–988.
15. *Kanamoto, Y.* Effect of tonsillectomy on peripheral blood T cell surface markers and cytokine production in patients with IgA nephropathy accompanied by chronic tonsillitis / Y. Kanamoto [et al.] // Nippon. Jinzo Gakkai. Shi. 1994. Vol. 36, № 11. P. 1296–1302.
16. *Kaygusuz, I.* Evaluation of long-term impacts of tonsillectomy on immune functions of children: a follow-up study / I. Kaygusuz [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2009. Vol. 73, № 3. P. 445–449.
17. *Kuki, K.* Immunity of tonsil and IgA nephropathy--relationship between IgA nephropathy and tonsillitis / K. Kuki [et al.] // Acta Otolaryngol. Suppl. 2004. Vol. 555. P. 6–9.

18. *Mansson, A.* A distinct Toll-like receptor repertoire in human tonsillar B cells, directly activated by PamCSK, R-837 and CpG-2006 stimulation / A. Mansson [et al.] // *Immunology*. 2006. Vol. 118, № 4. P. 539–548.
19. *Matsuda, M.* Increased urinary excretion of macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF) in patients with IgA nephropathy: tonsil stimulation enhances urinary M-CSF excretion / M. Matsuda [et al.] // *Nephron*. 1999. Vol. 81, № 3. P. 264–270.
20. *Meyer, J. E.* Defensin and chemokine expression patterns in the palatine tonsil: a model of their local interaction / J. E. Meyer [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2006. Vol. 263, № 4. P. 319–326.
21. *Oko, A.* The effect of tonsillectomy on the level of circulating immune complexes and urine changes in patients with glomerulonephritis / A. Oko, Z. Niemir, M. Krzymacski // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997. Vol. 97, № 6. P. 518–526.
22. *Wang, G. L.* Cell-wall-deficient bacteria: a major etiological factor for psoriasis? / G. L. Wang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009. Vol. 122, № 24. P. 3011–3016.
23. *Yamamoto, T.* Lesions associated with palmoplantar pustulosis / T. Yamamoto // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009. Vol. 23, № 11. P. 1227–232.
24. *Yamamoto, T.* Restricted usage of the T-cell receptor V beta repertoire in tonsillitis in association with palmoplantar pustulosis / T. Yamamoto, I. Katayama, K. Nishioka // *Acta Derm. Venereol.* 1998. Vol. 78, № 3. P. 161–163.
25. *Zhou, M.* [Immunohistological observation of tonsillae in IgA nephropathy] / M. Zhou, W. G. Zhou, H. L. Yin // *Lin. Chuang. Er. Bi. Yan. Hou Ke Za Zhi.* 2000. Vol. 14, № 12. P. 536–537.