

ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«Медицинский университет «Реавиз»

*На правах рукописи*

**Рассолов Владимир Николаевич**

**МОРФОЛОГИЯ ИНТАКТНОЙ И ГИПЕРТРОФИРОВАННОЙ  
ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ ЧЕЛОВЕКА**

14.03.01 – Анатомия человека

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор И.И. Марков

Самара

2020

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ .....	11
1.1 Лимфоэпителиальные органы глоточного кольца Вальдейера – Пирогова .....	11
1.2 Микрофлора миндалин в норме и в патологии .....	15
1.3 Структурная организация язычной миндалины .....	24
1.4 Гипертрофия язычной миндалины и тактика ее лечения .....	26
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Материал исследования .....	32
2.2 Методы исследования .....	34
Глава 3 СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНТАКТНОЙ ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ .....	41
3.1 Формирование язычной миндалины в пренатальном и перинатальном периодах онтогенеза.....	41
3.2 Морфофункциональные изменения язычной миндалины в постнатальном периоде онтогенеза .....	66
Глава 4 СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНТАКТНОЙ ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ <i>Bos taurus</i> L.....	83

Глава 5	МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГИПЕРТРОФИРОВАННОЙ ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ .....	110
5.1	Оценка морфологической картины содержимого крипт .....	110
5.2	Гистоструктура интраоперационного материала гипертрофированных язычных миндалин .....	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....		137
ВЫВОДЫ .....		147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		150

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы**

Язычная миндалина, входящая в состав лимфоэпителиального глоточного кольца Вальдейера – Пирогова, несмотря на имеющуюся достаточно полную информацию о структурной организации небных и глоточной миндалин, остается практически не изученной [23, 100, 116, 164, 199, 236]. Это связано с ее топографическими и морфологическими особенностями, а также с относительной трудностью осмотра (высокий глоточный рефлекс) и отсутствием определенного алгоритма обследования пациентов [96, 116]. При изучении языка внимание исследователей, как правило, акцентируется на его вкусовоспринимающей функции, участии в акте глотания, сосания и осуществлении членораздельной речи. Сформировалось новое научное направление в стоматологии – лингвология [186]. Язык рассматривается как исключительная важная часть единой системы, которая отражает состояние не только самого языка, но и других органов человека. Особый клинический интерес язык представляет в системе «ротовая полость – язык – желудочно-кишечный тракт» из-за тесной эмбриогенетической связи [161]. Что же касается язычной миндалины, то большая часть публикаций, посвященных ее морфологии, носит описательный и противоречивый характер [42, 57, 84, 136, 193, 226]. Между тем, почти у 25 % пациентов с клиническими симптомами фарингитов выявляется гипертрофия язычной миндалины [100], требующая хирургической коррекции, а у пациентов с полной вторичной адентией она сочетается с макроглоссией [199]. Ситуация осложняется тем, что хирургическое вмешательство на язычной миндалине считается малоперспективным и нежелательным из-за опасности кровотечения и ее труднодоступности [192]. Гипертрофия язычной миндалины все чаще признается довольно частой причиной синдром обструктивного апноэ во сне у детей [214, 237, 270] и у взрослых пациентов [83, 264, 277]. Таким образом, интерес к лимфо-

идной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, повышается и как к периферическим органам иммунной системы, так и как к частым локальным очагам инфекции [11, 170, 232]. Вопрос: «миндалины – источник инфекции или иммунитета?» [60] – остается и сейчас чрезвычайно актуальным, поскольку их воспалительные заболевания занимают одно из ведущих мест среди заболеваний ЛОР-органов.

### **Степень разработанности темы исследования**

В немногочисленных публикациях, посвященных морфологии язычной миндалины существует много спорных и нерешенных вопросов. Так, нет единого мнения о времени закладки язычной миндалины и сроках формирования ее структурных компонентов в пренатальном онтогенезе. Отсутствуют данные о динамике ее морфологической трансформации в процессе возрастной инволюции. Нет данных о цитологическом составе лимфоидной ткани язычной миндалины, как в процессе ее формирования, так и в процессе ее возрастной инволюции. Не выяснена роль слюнных желез корня языка в дренаже крипт язычной миндалины. Нет достоверной информации о структурной организации микрососудистого русла как интактной язычной миндалины, так и о трансформации и ремоделировании микрососудов при ее тонзиллярной гипертрофии.

**Цель исследования:** представить морфофункциональные данные о трансформации структурных элементов язычной миндалины человека в пре- и постанатальном периодах онтогенеза и при ее тонзиллярной гипертрофии.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить время закладки лимфоидной ткани в корне языка и сроки формирования структурных элементов язычной миндалины в пренатальном и перинатальном периодах онтогенеза.

2. Выявить соотношение паренхиматозных и стромальных элементов в Т- и В-клеточных зонах язычной миндалины в постанатальном периоде онтогенеза.

3. Получить данные о динамике различных популяций лимфоидных клеток язычной миндалины в период ее формирования и период ее возрастной инволюции.

4. Провести оценку содержимого крипт гипертрофированных миндалин у пациентов различных возрастных групп до и после редукции или резекции лимфоидной ткани.

5. Проанализировать результаты гистологического исследования интраоперационного биопсийного материала лимфоидной ткани гипертрофированных язычных миндалин.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые доказано, что язычная миндалина человека достигает дефинитивного статуса у плодов 18-й недели развития, как комплекс криптолимфоидов с зонами лимфоэпителиального симбиоза.

2. Впервые установлено, что увеличение массы лимфоидной ткани в язычной миндалине у плодов до 25-ти недель развития происходит без участия посткапиллярных венул с высоким эндотелием.

3. Впервые получены данные об отсутствии пролиферативной активности лимфоцитов в светлых зонах герминативных центров язычной миндалины в пре- и постнатальных периодах онтогенеза.

4. Впервые доказано, что оригинальная сосудистая конструкция лимфоидных узелков язычной миндалины, сформированная у плодов 25-й недели развития, обеспечивает локальную эффективную эмиграцию лимфоцитов из просвета посткапиллярных венул с высоким эндотелием в светлые зоны герминативных центров и способствует увеличению в них массы лимфоидной ткани.

5. Впервые получены морфофункциональные данные о роли лимфатического русла язычной миндалины в рециркуляции лимфоцитов. В герминативных центрах локализованы приносящие, а в области короны – выносящие лимфатические микросоуды.

6. Впервые установлено, что возрастная инволюция язычной миндалины происходит на основе ремоделирования ее микрососудистого русла ишемической природы и сопровождается апоптозом, цитомерогенезом и прогрессирующим нарастанием массы соединительной ткани.

7. Впервые получены морфологические и клинические доказательства роли гипертрофированной миндалины в этиологии и патогенезе ронхопатии и синдрома обструктивного апноэ во сне.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные данные дают возможность достоверно оценить динамику формирования структурных элементов язычной миндалины в пренатальном периоде онтогенеза и их возрастную инволюцию в постнатальном периоде онтогенеза. Гипертрофированная язычная миндалина может быть потенциальной причиной ронхопатии и синдрома обструктивного апноэ во сне. Признание этой причины чрезвычайно важно, поскольку она легко устраняется или радиочастотной редукцией, или резекцией язычной миндалины. В качестве прогностических критериев эффективности лечения тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины рекомендуется использовать цитологическое и морфологическое исследование отделяемого ее крипт. Для получения отделяемого крипт используется «Ложка для отмывания крипт язычной миндалины и ее вакуум-массажа». Эта авторская технология, защищенная патентом РФ, используется и для консервативного лечения пациентов с язычной тонзиллярной гипертрофией.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования был комплексный подход в изучении закладки, формирования и возрастной инволюции язычной миндалины человека. В качестве объектов исследования использован аутопсийный и интраоперационный биопсийный материал эмбри-

оных, плодов и людей различных возрастных групп. В суправитальных условиях изучена язычная миндалина *Bos taurus* L.

**Методы исследования:** морфологические, иммуногистохимические, цитологические, биоструктурные, электронномикроскопические и статистические.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Структурно-функциональные единицы язычной миндалины – крипто-лимфоциты, завершают свое формирование у плодов 18-ти недель развития.
2. Масса лимфоидной ткани в язычной миндалине увеличивается до 11–12 лет при отсутствии пролиферативной активности ее лимфоидных элементов.
3. Возрастная инволюция язычной миндалины происходит на фоне ишемического ремоделирования ее микрососудистого русла.
4. Гипертрофия язычной миндалины – результат компенсаторной реакции на тонзилэктомию и аденоидэктомию или вследствие длительно протекающего воспалительного процесса.
5. Использование прогностических критериев повышает эффективность консервативного и оперативного лечения тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования подтверждается корректным использованием методов вариационной статистики и лицензионного прикладного программного обеспечения. Достоверность научных положений и выводов исследования базируется на достаточных по своему объему и количеству аутопсийного и интраоперационного материала и на использовании современных информационных, взаимодополняющих методов исследования.



### **Апробация работы**

Результаты работы доложены и обсуждены на заседаниях кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз» (г. Самара, 2015, 2016, 2018 гг.), на заседании Самарского областного отделения НМОАГЭ (г. Самара, 2017 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Уфа, 2015 г.), на 19-м международном выставочном форуме «Дентал – EXPO» (г. Самара, 2016 г.), на заседаниях кафедры клинической медицины Медицинского университета «Реавиз» (г. Самара, 2014, 2016, 2017 гг.).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре морфологии и патологии, на кафедре клинической медицины Медицинского университета «Реавиз». Практические результаты исследования и Патент РФ «Ложка для отмывания крипт язычной миндалины» используют в лечебной работе многопрофильной клиники Медицинского университета «Реавиз».

### **Личный вклад автора**

Автором разработан дизайн диссертационного исследования, определена его цель и сформулированы задачи, проведена литературная и патентная проработка темы. Автором самостоятельно проведен забор аутопсийного и биопсийного материала, выполнены и проанализированы результаты его гистологического, иммуногистохимического и электронномикроскопического исследования. Автором самостоятельно проведен набор пациентов с клиническими симптомами гипертрофии язычной миндалины, выполнены диагностические исследования (цитологические и биоструктурные отделяемого крипт), проведено им консервативное (n = 95) и оперативное (n = 38) лечение. Автором самостоятельно сформирована база данных, и проведена их статистическая обработка и анализ результатов. Отдельные фрагменты рабо-

ты выполнены совместно с сотрудниками Медицинского университета «Реавиз», а их результаты отражены в совместных публикациях.

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано четыре печатные работы в изданиях, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен один патент РФ на полезную модель.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 176 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами, 102 микрофотографиями и 16 электроннограммами. Список литературы включает в себя 285 публикаций, из них 182 отечественных и 103 зарубежных.

# ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ

## 1.1 Лимфоэпителиальные органы глоточного кольца Вальдейера – Пирогова

Особое место среди периферических органов иммунной системы занимает лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (*mucosa associated lymphoid tissue – MALT*). Наиболее значимые и структурно оформленные ее скопления носят название лимфоэпителиальных органов [11, 12, 32, 33, 194]. Это миндалины глоточного кольца Вальдейера – Пирогова: небные, глоточная, трубные и язычная [28, 68, 147, 244]. Наименее изучена в иммуноморфологическом отношении язычная миндалина. Большинство публикаций по вопросам ее морфологии носит описательный характер и базируется, в основном, на исследовании интраоперационных биопсий [147]. С другой стороны, признается, что заболевания язычной миндалины наблюдаются реже, чем заболевания других миндалин и, прежде всего, небных [12, 34]. До настоящего времени интерес к лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками сохраняется и как к периферическим органам иммунной системы, и как частым локальным очагам инфекции [11, 36, 170, 232]. Вопрос: «миндалины – источник инфекции или иммунитета?» [60] – остается и сейчас чрезвычайно актуальным, поскольку их воспалительные заболевания занимают одно из ведущих мест среди заболеваний ЛОР-органов [172].

К морфофункциональным особенностям лимфоэпителиальных органов относится наличие у них специализированного эпителия, инфильтрованного лимфоцитами. Они проникают через эпителий в окружающие ткани путем «трансмиграции» или «трансэпителиальной миграции» [46, 73, 195]. Позже

этот феномен был связан с иммунологической активностью лимфоидной ткани и назван «ретикуляцией эпителия» [34]. Первоначально предполагалось, что лимфоциты мигрируют в эпителиальный покров вместе с ретикулярной стромой и микрососудами. Затем была доказана ошибочность данной концепции, основанной на изучении тангенциальных срезов импрегнационных препаратов. На них миграция лимфоцитов наблюдалась в акантотических участках, где сосуды соединительно-тканых сосочков оказывались как бы внутри эпителиального пласта [34, 36]. Однако термин «ретикуляция эпителия» оказался весьма удачным и до настоящего времени используется в научной литературе [72, 78, 84, 127, 222]. Эпителиальное микроокружение стимулирует пролиферацию лимфоцитов, сообщает лимфоцитам органоспецифические свойства, определяя направления хоуминга [34]. Пролиферация лимфоцитов – патогмоничный признак иммунного ответа. Если нет пролиферации, то это какой угодно процесс, но только не иммунный [78]. Пролиферация в тканях – это уникальное свойство лимфоцитов. В организме всего  $10^{13}$  лимфоцитов, а различных вариантов клонов –  $10^9$ . Отсюда, частота встречаемости лимфоцитов одного клона 1:1000 [180, 246]. Поэтому, чтобы обеспечить количественно адекватный ответ на поступивший в организм антиген, соответствующий клон должен пролиферировать пропорционально и с запасом относительно дозы антигена [78]. Именно поэтому, морфологическим эквивалентом иммунного ответа является гиперплазия лимфоидной ткани и образование вторичных лимфоидных узелков. В их герминативных центрах и осуществляется клональная пролиферация В-лимфоцитов памяти [76, 101, 188]. Клинически это должно выглядеть как гипертрофия всех миндалин кольца Вальдейера – Пирогова, направленная на усиление местного иммунитета и создание иммунного барьера [2, 12, 43, 100, 119, 232]. Так или иначе, но острые респираторные инфекции составляют до 68 % ежегодно регистрируемой заболеваемости среди детей до 14 лет [47]. Кроме того, в настоящее время насчитывается свыше 80 сопряженных и сопутствующих заболеваний хронического тонзиллита. Поэтому в научном отношении эта

проблема все больше трансформируется из медицинской в биологическую, а точнее, в иммунологическую [47]. Автор считает, что до настоящего времени не только не разработаны достаточно эффективные патогенетические методы лечения заболеваний лимфоэпителиальных органов, но и не определена их окончательная функция и, в первую очередь, небных миндалин. Эти вопросы требуют своего решения, поскольку любые вмешательства в области формирующего лимфоидного кольца Вальдейера – Пирогова, являющегося неотъемлемой частью иммунной системы, несомненно отражаются на стабильности всей системы в целом [11, 96, 102, 128, 217]. В связи с высоким уровнем заболеваемости и частоты сопутствующих и сопряженных заболеваний, хронические тонзиллиты следует признать одной из самых насущных проблем в педиатрии и оториноларингологии. Эволюция лимфоэпителиального кольца глотки и развитие всей иммунной системы – это сложные динамические процессы, определяемые взаимодействием генетическим аппаратом организма с экологическими факторами. Процессы становления иммунной функции миндалин глоточного кольца могут быть нарушены или замедлены влиянием многих факторов, ведущих в детском возрасте к позднему иммунному развитию, а в более поздние периоды жизни – к вторичному иммунодефицитному состоянию [76, 77, 244]. Понятие об иммунных диатезах позволяет перейти к конституционному подходу в лечении болезней у каждого конкретного пациента. Иммунодиатезы считаются проявлением наследственного предрасположения к иммунной патологии. Так, при лимфоидном типе иммунного диатеза превалируют ранние пролиферативные процессы во всех структурах лимфоидного кольца глотки, ведущие к поздней инволюции тимуса и лимфатических узлов. Характерен затяжной выход из болезни, развитие упорных дизбактериозов при назначении антибиотиков, в том числе и рецидивирующего фарингомикоза [47, 92]. При гипоиммунном (иммунодефицитном) типе конституции наблюдаются гнойно-септические процессы: ангины, паратонзиллиты, гаймориты, отиты. Аутоиммунный и атопический типы иммунодиатезов характерны банальными вирусно-бактериальными процессами в лим-

фоидном кольце глотки, сопряженными с ревматизмом, полиартритом, васкулитами, иммунными гемоцитопениями [47]. Таким больным показана ранняя тонзилэктомия и абсорбция циркулирующих иммунных комплексов. Атопический же диатез приводит к повышению IgE в крови, к ваготонии, к увеличению количества Т-хелперов и к их дифференцировке в Th<sub>2</sub>-лимфоциты на фоне снижения количества Т-супрессоров и к снижению местного иммунитета [47, 128, 164, 232]. Экспериментальными исследованиями установлено, что направленная рециркуляция лимфоцитов из кровотока в лимфоидные органы происходит из просвета венул с высоким эндотелием. Она осуществляется благодаря хоумингу, рецепторно-лигандному взаимоотношению лимфоцитов с эндотелиоцитами [76, 148, 198]. Подобный механизм характерен и для процесса заселения лимфоцитами и слизистых оболочек [179, 252]. При этом, лимфоциты из лимфоэпителиальных органов поступают только в близлежащие слизистые оболочки. Для небных миндалин – это ретикулярный криптальный эпителий зон лимфоэпителиального симбиоза [71, 115, 191]. Для глоточной миндалины с ее многорядным мерцательным эпителием зоны лимфоэпителиального симбиоза еще точно не определены. Хотя при иммунной ее активности протяженность ретикулярного эпителия значительно увеличивается [43, 72]. Лимфоидная ткань небных миндалин прорезана глубокими ветвящимися криптами, покрытыми многослойным плоским эпителием. Они вместе с лимфоидными узелками составляют криптолимфоны – морфофункциональные единицы небной миндалины [3, 6, 34, 231]. Глоточная миндалина, покрытая многорядным мерцательным эпителием, имеет неглубокие его погружения – лакуны. Они делят миндалину на ряд вертикальных валиков лимфоидной ткани [106, 111, 127]. Однако по данным [172, 175], к моменту рождения небольшая часть глоточной миндалины покрыта многослойным плоским эпителием. Не исключено, что зоны лимфоэпителиального симбиоза при хроническом аденоидите связаны именно с этими участками эпителиального пласта. Лимфоциты зоны лимфоэпителиального симбиоза, как небных, так и глоточной миндалин являются Т-лимфоцитами, а сама зона

является тимозависимой [43, 84, 218]. Поскольку другие авторы [80, 111] находили в зонах лимфоэпителиального симбиоза В-лимфоциты и плазмоциты, то вопрос о клеточном представительстве в них, требует уточнения. Поэтому особую значимость приобретают электронно-микроскопические и иммуногистохимические исследования участков лимфоэпителиального симбиоза [12, 34, 119]. Несмотря на целый ряд общих признаков, лимфоэпителиальные органы глоточного кольца не идентичны по своей структурной организации [33]. Во-первых, они покрыты разными типами эпителия, во-вторых, в крипты язычной миндалины всегда открываются протоки малых слюнных желез, а в крипты небных миндалин протоки желез не открываются никогда. В-третьих, лимфоциты, генерированные в различных миндалинах поступают в различные участки слизистой оболочки полости рта и верхних дыхательных путей [15, 35, 109, 254].

## **1.2 Микрофлора миндалин в норме и в патологии**

Эволюционный переход к теплокровности дал большие возможности для развития микробов внутри организма и тем самым стимулировал дальнейшее развитие иммунной системы. Персистенция микробов и вирусов существует на всех уровнях организма и рассматривается как закономерное биологическое явление [123]. Первичное проникновение бактерий в полость рта плода происходит при его прохождении по родовым путям матери. первоначальная микрофлора – это лактобациллы, энтеробактерии, коринобактерии, стафилококки и микрококки. Но уже через 2–7 суток она полностью замещается бактериями, обитающими в полости рта матери и персонала роддома [139]. В дальнейшем решающее значение для стимуляции органов иммунной системы имеет микрофлора кишечника, которая путем транслокации поступает в общую циркуляцию [156]. Эндотоксин, освобождающийся в процессе жизнедеятельности сапрофитной ее микрофлоры поступает в портовую систему. Из нее, через порто-кавальные анастомозы, в общую цир-

куляцию поступает до 6 % оттекающей от стенки кишечника крови [114]. Главный же физиологический смысл эндотоксемии – поддерживать все системы организма, в том числе и иммунную, в состоянии физиологического тонуса. При этом, в связывании и элиминации эндотоксина значительную роль играет система нейтрофильных гранулоцитов. Установлено [32], что скорость миграции нейтрофильных гранулоцитов в полости рта чрезвычайно высока и составляет до 30 000 клеток в минуту, а за сутки –  $4,3 \times 10^7$  клеток или 1/800 часть всех нейтрофильных гранулоцитов. Такая их значительная потеря происходит на слизистой оболочке полости рта площадью всего лишь  $\approx 137 \text{ см}^2$  или менее 1/10 000 площади всей слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Нейтрофильные гранулоциты погибают на слизистых оболочках даже не выполнив своих фагоцитарных функций. Значение этого феномена еще не имеет четкого обоснования [104]. Однако, нейтрофильные гранулоциты, мигрирующие в эпителиальный пласт, выделяют путем мерокриновой секреции катионные белки и лизосомальные ферменты [76]. Более того, нейтрофильные гранулоциты способны формировать цитомеры путем плазмоцитоза [76, 100]. Не исключено, что это есть способ маркировки вновь образованных эпителиоцитов слизистой оболочки антигенами HLA. Эффекторные механизмы врожденного иммунитета, включают в себя антимикробные пептиды, фагоциты и альтернативный путь комплемента. Они активизируются и начинают контролировать репликацию болезнетворного агента немедленно после его внедрения в организм [78]. Возбудителями острого воспаления лимфоэпителиальных органов клеточного кольца признана бактериальная флора и вирусная инфекция [12]. Вирусы, в частности, вирус простого герпеса и вирус Эпштейна – Барра, способны вызвать не только острое заболевание, но и длительное время персистировать в организме. Установлена этиологическая роль вирусов простого герпеса в формировании паратонзиллита [9]. Наряду с уменьшением роли грам-положительных кокков в развитии гнойно-воспалительных заболеваний миндалин, увеличилась этиологическая роль грам-отрицательных кокков, энтерококков, стрептококков, эн-



теробактерий и дрожжеподобных грибов [128]. Кроме того, миндалины инфицируются такими «экзотичными» для них патогенами, как *H. pylori*, а также мембранными и внутриклеточными паразитами: микоплазмами и хламидиями [82, 92]. У оториноларингологов должна быть и определенная настороженность в отношении возможного развития первичного туберкулеза в миндалинах глоточного кольца Вальдейера – Пирогова [133], поскольку он встречается чаще, чем диагностируется. Первичный туберкулез миндалин протекает как обычная рецидивирующая ангина, но сочетается со значительным увеличением регионарных лимфатических узлов. Это и есть первичный туберкулезный комплекс. Изолированный же туберкулез глотки и миндалин должен рассматриваться как туберкулез вторичный [178]. Он может быть латентным и протекать бессимптомно. В этих случаях туберкулезные гранулемы обнаруживаются случайно при гистологическом исследовании интраоперационного биопсийного материала миндалин, удаленных по поводу хронического тонзиллита. В полости рта и в слюне можно выделить микроорганизмы в подвижной форме. Однако, они нередко определяются и в связанных, и неподвижных формах в виде колоний [245]. В последнее время сформулирована концепция о биологической пленке. Она представляется как единое активное существо, способное взаимодействовать со слизистыми оболочками. Биопленка является специализированной бактериальной экосистемой, сохраняющей жизнеспособность микроорганизмов ее образующих и способствующей увеличению их общей популяции. Концентрация бактерий в ней превосходит концентрацию их в свободных колониях в тысячи раз. В борьбе с бактериальной биопленкой полости рта до настоящего времени основное значение придается антибиотикам. Однако реальная практика свидетельствует о том, что хорошо структурированная биопленка активно инактивирует антибиотики. Именно поэтому, применение антибиотиков является неэффективным и непредсказуемым [245]. Эффективность работы врожденной иммунной системы во многом зависит от ее способности распознать микробную инвазию [179, 263]. Существует два способа распознавания:

1) распознавание чужеродных для организма молекулярных структур микробного происхождения и 2) распознавание эндогенных факторов, синтезируемых вновь или изменяющих свою структуру в ответ на инфекцию или любой клеточный дистресс. То есть, врожденная иммунная система реагирует непосредственно на агрессивную микрофлору и на потенциально опасные изменения в организме, возникающие под ее воздействием. На фоне значительных достижений иммунологии остается открытым вопрос: каким образом в организме млекопитающих формируется толерантность к постоянной собственной микрофлоре и продуктам питания? [46] Наличие такой (оральной) толерантности доказано у новорожденных млекопитающих и человека [99]. Она формируется за счет повторного низкодозового введения *per os* микробных антигенов, поступающих в первые сутки после рождения ребенка, а для ее поддержания – необходимо их постоянное присутствие в организме. Отсрочка такой колонизации кишечника нарушает формирование пищевой толерантности и является фактором развития пищевой аллергии [186].

Существование оральной толерантности – реальный факт, осуществляемый через блокаду реакции образраспознающих рецепторов (ОРР) на клетках, контактирующих с микроорганизмами и на дендритных клетках. Контролируют этот процесс регуляторные ( $T_{per}$ ) лимфоциты [99, 186]. Когда ОРР идентифицируют определенный микроорганизм как чужеродный, происходит их активация, а в клетке освобождаются факторы транскрипции с нуклеотидов ДНК и синтезируется характерный набор цитокинов. Эпителиоциты лимфоидных органов глотки синтезируют хемокины, которые привлекают к ним клетки врожденного иммунитета: моноциты/макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты [73, 74]. Возникает очаг воспаления, из которого дендритные клетки, нагруженные антигеном, мигрируют в лимфоидную ткань и запускают реакцию адаптивного иммунитета [46, 78, 128, 186]. При воздействии на организм неблагоприятных факторов снимается толерантность с микрофлоры ротовой полости и начинается воспалительный процесс, приводящий к активации эпителия. При этом микроорганизмы начинают выделять

белки теплового шока, которые повышают их вирулентность. Кроме активации клеток врожденного и адаптивного иммунитета, создаются условия для мощной пролиферации эпителиального пласта [37, 60, 102, 128, 244]. Таким образом, роль иммунной системы в противодействии различным инфекциям и инвазиям экспериментально обоснована и является общепризнанной. Однако иммунная система по природной сути не способна санировать организм от инфекции, распространяющихся путем переливания крови и введением кровепродуктов медицинского назначения, полученных из крови или тканей млекопитающих. Это ВИЧ-инфекция и прионные инфекции типа губчатого энцефалита [78].

Представление о том, что рецепторы иммунокомпетентных клеток способны отличить «свое» от «чужого», все больше противоречит экспериментальным данным [161]. Но что же тогда позволяет иммунной системе так эффективно бороться с инфекциями? В настоящее время предполагается, что основная функция иммунной системы – обеспечить полную и эффективную реутилизацию питательных веществ, непрерывно образующихся в любом организме в процессе его жизнедеятельности. То есть, это последняя структура пищеварительного конвейера, осуществляющая деградацию высокомолекулярных органических соединений до первичных биомолекул [161]. В соответствии с этой моделью работы иммунной системы, патогенные и условно-патогенные микроорганизмы воспринимаются организмом, как органические соединения, подлежащие утилизации. Система врожденного иммунитета сформировалась задолго до приобретения организмом способности к перегруппировке генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора, способности к распознаванию «своего» и «чужого» и формированию полноценной иммунной памяти [76, 180]. Клетки этой системы: макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, дендритные клетки, тканевые базофилы – готовые эффекторные элементы. Они способны к захвату, фагоцитозу, переработке и презентации антигенного материала и к другим реакциям, важных для адаптивного иммунитета. Они не создают клонов, себе подобных и не подверга-

ются негативной и позитивной селекцией. Наиболее важным рецепторным компонентом врожденной иммунной системы являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Они эволюционно законсервированы и характеризуются наличием цитоплазматического сигнального домена, сходного с доменом рецептора интерлейкина – 1 [186]. Заключение, что все клетки организма экспрессируют TLR подтверждено расширенным анализом поисковой системы PubMed. Для реализации врожденной иммунной реакции, в первую очередь, важен рецептор и только потом – клетка. Разнообразие паттер-распознающих рецепторов (ППР) создается за счет комбинации на клетках «комбинаторного репертуара» [217]. При этом селекция на «свое» отсутствует, а память, подобная иммунной, не регистрируется. Система ППП крайне разнообразна, поэтому их считают сенсорами патогенов врожденной иммунной системы, поскольку они включают многочисленные рецепторные структуры, в том числе Toll-подобные (TLR), NOD-подобные (NLR), RLY-подобные (RLR) и многие другие [186, 190, 224, 260]. В последнее время ведется интенсивный поиск лекарственных препаратов, действующих через TLR. К новой группе иммуномодуляторов относятся агонисты TLR, в частности, препараты имикромод и резиквимод.

Срыв толерантности клинически здорового организма к своей собственной микрофлоре может произойти при бесконтрольном применении антибиотиков [99], когда полностью популяция микроорганизмов не уничтожается. Сохранившиеся микроорганизмы, не чувствительные к антибиотику, под его воздействием начинают активно размножаться и продуцировать ряд белковых молекул, к которым у организма нет толерантности. Такая активация микрофлоры приводит к различным локальным патологическим процессам, при которых специфическая патогенная микрофлора практически никогда не обнаруживается.

Кроме того, к подобным последствиям может привести и применение иммуномодуляторов, назначаемых иммунологами для профилактики заболеваний у редко болеющих, клинически здоровых пациентов [165]. Оказалось,

что многие иммуномодуляторы активируют не только иммунocyты, но и сапрофитную и условно-патогенную микрофлору. Микрофлора миндалин больных хроническим тонзиллитом, по сравнению с микрофлорой здоровых людей, характеризуется значительно высокой частотой высеваемости микроорганизмов рода *Staphylococcus*, обладающих комплексом факторов патогенности (ФА, ЛецА, ЛА, АЛА) [174]. Эти данные свидетельствуют о способности этих микроорганизмов длительное время персистировать в организме, поддерживая хронический инфекционный процесс.

Важная физиологическая роль лимфоэпителиальных органов глоточного кольца оправдывает органосохраняющую тактику лечения тонзиллярной болезни [172]. Однако необходимы новые тесты, позволяющие достоверно оценить их функциональное состояние при клиническом проявлении патологии. До настоящего времени используется классификация хронических тонзиллитов по И.Б. Солдатову [64, 81], подразделяющая их на две формы: компенсированную и декомпенсированную. При этом морфофункциональная характеристика миндалин является неполной и нуждается в значительном уточнении объективных критериев. Веским доводом в пользу необходимости углубленного и доказательного изучения тонзиллярной проблемы является неопределенность в ее понимании и оценке среди самих оториноларингологов [128]. Остается дискуссионным и вопрос о функциональной характеристике миндалин у взрослых людей как важных иммунокомпетентных органов. Некоторые авторы [33, 36, 110] отводят небным миндалинам центральную роль в иммуногенезе, считая, что они принимают на себя ряд функций тимуса в постнатальном периоде онтогенеза. У людей зрелого, пожилого и старческого возраста сохраняется их достаточно высокая функциональная активность [146, 148]. Другие авторы [6, 11, 222] считают, что миндалины всего лишь незначительная часть иммунной системы человека. Их функция, вследствие возрастной инволюции лимфоидной ткани и замещения ее соединительной тканью, практически утрачивается к 20–30-летнему возрасту. Более того, особенности структурной организации миндалин (глубокие раз-

ветвленные крипты) способствуют развитию в них хронического воспалительного процесса и постоянной интоксикации организма. Особую значимость в ургентной хирургии приобрел паратонзиллит – один из конечных результатов хронического воспаления в небных миндалинах [119, 140, 172].

Увеличение их числа указывает на возникновение неблагоприятной тенденции, которая может привести к увеличению числа парафарингеальных абсцессов, медиастинитов и других опасных осложнений [119]. Неконтролируемое применение антибиотиков маскирует эти осложнения, они трудно и поздно диагностируются и могут привести к летальному исходу.

Операции на лимфоэпителиальном глоточном кольце составляют основной объем хирургических вмешательств в детской оториноларингологии [86]. Значительная часть из них – это операции на глоточной миндалине по поводу аденоидов, создающих препятствие воздушному потоку, ограничивая носовое дыхание и проходимость слуховых труб. Несмотря на то, что аденоиды часто рецидивируют, аденоидэктомия остается востребованной, хотя дискуссии по поводу ее целесообразности продолжаются. Это связано с тем, что глоточная миндалина – это важный лимфоэпителиальный орган, а риск интра- и послеоперационных осложнений остается достаточно высоким [36, 62, 157, 175]. Глоточная миндалина отличается от всех остальных миндалин кольца Вальдейера – Пирогова наличием в ее паренхиме эндокриноцитов, аналогичным клеткам передней доли гипофиза [171, 177]. Они появляются у всех плодов на 16-й недели развития, а к моменту рождения устанавливаются тесные взаимоотношения между сформированным глоточным гипофизом и глоточной миндалиной [177]. В систему иммуногенеза глоточная миндалина включается на 16-й неделе развития, имея в паренхиме всего 1,8 % Т-лимфоцитов [170, 171]. К 20-й неделе их число резко увеличивается и составляет уже 22,2 % [171]. Динамика увеличения количества В-лимфоцитов в пренатальном периоде онтогенеза иная: на 16-й неделе они отсутствуют, на 18–20 неделе их число достигает 7,1 %, а на 28–34 неделе – 13 % [177].

У плодов обезьян *macacus resus* 60–70 мм теменно-копчиковой длины глоточная миндалина образована скоплениями лимфоидных клеток в слизистой оболочке носовой перегородки. Они локализованы вокруг выводных протоков формирующихся желез [68]. Затем лимфоидные скопления распространяются на верхнюю стенку глотки и нижние отделы носовой перегородки. У плодов 120 мм теменно-копчиковой длины появляются первичные лимфоидные узелки, происходит ретикуляция многорядного мерцательного эпителия, увеличивается число кровеносных и лимфатических микрососудов [67]. По данным М.Р. Сапина [148], глоточная миндалина представлена лимфоидной паренхимой, соединительно-тканной стромой и мерцательным эпителием слизистой оболочки. В ее толще расположена диффузная лимфоидная ткань и лимфоидные узелки. Макроскопически глоточная миндалина имеет вид сплошного образования, имеющего широкое основание и вдающегося в полость носоглотки. Слизистая оболочка в области глоточной миндалины образует 6 сагиттально ориентированных складок. Высота их 4–6 мм, толщина – 1–2 мм [147]. В основании этих складок располагаются лимфоидные узелки, число которых на 1 см<sup>2</sup> в разные возрастные периоды варьирует от 7 до 80 [147]. Число отверстий, ведущих в крипты миндалины, варьирует от 40 до 83 [148]. Во всех возрастных группах лимфоидная ткань взаимодействует с эпителием миндалины. Это взаимодействие характеризуется внедрением лимфоцитов в цитоплазму эпителиоцитов, трансформацией эпителиального пласта в эпителиальный ретикулум, формирующий лимфоэпителиальный симбиоз [36]. Гистоструктура глоточной миндалины представлена узелковой и диффузной лимфоидной тканью. Причем ее распределение в миндалине крайне неравномерно, аналогично распределению лимфоидной ткани в лимфатических узлах. Лимфоидные узелки имеют форму эллипса и имеют выраженную полярность: верхний полюс всегда обращен в сторону эпителия, покровного или лакунарного, образующего зоны лимфоэпителиального симбиоза, а нижний полюс – в сторону сосудистой зоны [35, 43, 213, 222]. У детей происходит физиологическое увеличение лимфоидной ткани в

миндалине в раннем возрасте. К 3–7 годам она достигает максимальных размеров [43]. В старших возрастных группах наблюдается постепенная инволюция миндаины, а к 16–20 годам она полностью исчезает [84, 102]. Гипертрофия глоточной миндаины встречается в 12,4 % случаев у детей с аллергическими заболеваниями и только в 3 % случаев у детей без аллергии [62, 65, 95]. Гипертрофия глоточной миндаины нередко диагностируется и во взрослой популяции. Однако данные о ее частоте, опубликованные разными авторами [213, 232, 244], варьируют от 2,5 % до 18,78 %. Одной из причин выявления значительного числа взрослых пациентов с гипертрофией глоточной миндаины является внедрение в клиническую практику эндоскопических методов исследования и широкое применение компьютерной томографии.

### **1.3 Структурная организация язычной миндаины**

Закладка язычной миндаины определяется у плодов человека на 10-й неделе развития в виде появления под эпителием корня языка зон с признаками лимфоцитарной инфильтрации [5]. Непосредственно у этих зон слизистая оболочка внедряется в подлежащую мезенхиму. Таким образом, происходит формирование крипт. По данным же [130] в задней трети языка чрезвычайно рано (у эмбриона 5 недель) эпителий образует углубления (бухты). Вначале их не более 6–7, а затем (на 12-й неделе развития) их число увеличивается до 10–15. Бухты становятся глубокими и узкими, а на их дне определяются эпителиоциты. К ним примыкают отросчатые мезенхимальные клетки, располагающиеся в виде цепочки. Среди них впервые были обнаружены и лимфоидные скопления, находящиеся на дне бухт [130]. И только у плодов 12–15 недели в задней трети языка можно обнаружить язычную миндалину (длина 2,2 мм, ширина 5,6 мм), занимающую заднюю треть корня языка. По всей поверхности миндаины видны лимфоидные узелки диаметром 0,1–0,2 мм. Их число –  $46 \pm 6$  [130]. Крипты впервые обнаружены в миндалине плодов 20–24 недель: они мелкие и заполнены десквамированным эпи-



телием. Усиленный рост миндалина отмечается у плодов 28–32 недель. Количество лимфоидных узелков, по сравнению с предыдущим периодом, удваивается, а их диаметр увеличивается вдвое. В этом возрасте язычная миндалина соприкасается с нижними полюсами небных миндалин. По данным же [5], макромикроскопическое формирование язычной миндалина завершается к 16-ти неделям пренатального онтогенеза. Многочисленные скопления лимфоидной ткани заключены в собственную пластинку слизистой оболочки и группируются вокруг крипт. Следует, однако, отметить значительные расхождения данных авторов [5, 130] о времени формирования крипт: в первом случае – это 16-я неделя, а во втором случае – 20–24-я неделя пренатального онтогенеза.

Крипты и их эпителий облегчают прохождение оральных антигенов к субэпителиальной лимфоидной паренхиме [236]. Кроме того, в просвет крипт открываются протоки малых слюнных желез, благодаря чему они постоянно промываются и saniруются [251]. Количество язычных миндалин варьирует от 1 до 2-х [154, 176]. По данным А.В. Яланского [182], единая язычная миндалина встречается в 78,2 % случаев, парная – в 21,8 % случаев. Герминативные центры в лимфоидных узелках язычной миндалина появляются только после рождения. Дефинитивного развития миндалина достигает к 6-летнему возрасту, а инволюция ее завершается после 40 лет [44, 182]. Одним из признаков возрастной инволюции язычной миндалина является изолированное расположение лимфоидных узелков.

Корень языка и язычная миндалина кровоснабжаются из артерии спинки языка, одной из конечных ветвей язычной артерии. В слизистой оболочке корня языка наиболее крупные артерии (диаметром 300,0–500,0 мкм) распределены глубоко в собственной пластинке слизистой оболочки и подэпителиальной соединительной ткани [4]. Особой сложности структура микрососудистого русла корня языка достигает в его задних отделах, в области язычной миндалина и железистых образований [19, 29, 88]. По периферии лимфоидных узелков миндалина находятся наиболее крупные артерии и артериолы

(диаметром 40,0–300,0 мкм). За счет них и формируется микрососудистое русло лимфоидных узелков и периузелковой лимфоидной ткани [134]. Лимфатическое русло слизистой оболочки корня языка образовано капиллярами, имеющими диаметр от 7,0 до 60,0 мкм. Диаметр же лимфатических капилляров глубокой сети еще более вариабелен: от 25,0 до 220,0 мкм. Плотность расположения лимфатических капилляров – от 48 до 128 на 1 мм<sup>2</sup> [88].

#### **1.4 Гипертрофия язычной миндалины и тактика ее лечения**

Как лимфоидноэпителиальный орган, язычная миндалина подвержена тем же заболеваниям, как и другие миндалины глоточного кольца Вальдейера – Пирогова [24]. При этом ее гипертрофия выявляется у 22,9 % пациентов с различной патологией ЛОР-органов [56], в том числе у 25 % пациентов с хроническим фарингитом [57]. Распространенность патологии язычной миндалины значительно выше, чем ее выявляемость. Это связано с относительной трудностью осмотра корня языка и отсутствием необходимого алгоритма при осмотре пациентов [56, 57]. Причины гипертрофии язычной миндалины – это ее врожденная предрасположенность, связанная с ее топографией и постоянной травматизацией, влияние вирусной агрессии и следствие удаления небных и глоточной миндалин [15, 57]. Работ, посвященных морфологии, диагностике и лечению гипертрофии язычной миндалины, крайне мало, хотя эта патология была описана А. Везалием еще в 1543 году [193, 205]. В настоящее время выделяют две формы гипертрофии язычной миндалины: лимфоидную и сосудисто-железистую [24, 116, 219, 226]. Первая форма возникает после тонзилэктомии или аденоидэктомии, как компенсаторная реакция иммунной системы [228], вторая – как сопутствующее заболевание при патологии желудочно-кишечного тракта, а также у лиц, профессиональная деятельность которых связана с постоянным повышением внутригрудного давления (стеклодувы, певцы, музыканты духовых инструментов, ораторы) [15, 51, 238]. У пациентов всех возрастных групп с гипертрофией язычной миндалины выяв-

лено резкое увеличение числа лимфоцитов и «голых» ядер в ротовой жидкости [41]. Одновременно с увеличением числа лимфоцитов значительно уменьшалось число нейтрофильных гранулоцитов, что свидетельствует о снижении местной резистентности слизистой оболочки полости рта. Это происходит на фоне ослабления общего иммунного ответа, в основном его клеточной составляющей [41, 200].

Авторы [41] отмечают также и существенные нарушения и в гуморальной составляющей иммунного ответа: снижение активности комплемента и появление антител к тканям язычной миндалины в достаточно высоком титре. Более того, у 66,6 % пациентов были выявлены ляблии, у 33,3 % – *Candida albicans*, а у четырех пациентов (16,6 %) – сочетание простейших и грибов.

При возрастной инволюции небных и глоточной миндалин или после тонзилэктомии и аденоидэктомии довольно часто возникает процесс «язычной тонзиллярной гипертрофии» [87, 201]. Он может протекать или бессимптомно, или с симптомами персистирующего обструктивного апноэ во сне [227]. У детей, страдающих ожирением, гипертрофия язычной миндалины наблюдается чаще, а после выполненной у них тонзилэктомии, этот показатель еще выше [203]. Это положение чрезвычайно важно, поскольку синдром персистентного обструктивного апноэ во сне все чаще признается одной из распространенных причин детской смертности [225]. Считается, что до 3 % всех детей страдают этой патологией [203], а наиболее возрастающему риску подвержены дети, страдающие ожирением. Еще более неблагоприятная ситуация наблюдается у детей с синдромом Дауна, перенесших тонзилэктомию и аденоидэктомию. У них гипертрофия язычной миндалины является причиной обструктивного апноэ во сне в 35–50 % случаев [193, 203]. Обычно первой хирургической операцией, выполняемой у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне, является тонзилэктомия и аденоидэктомия [229]. И тем не менее, дискуссия о причинах обструктивного апноэ во сне продолжается [235]. Обсуждаются его причины: увеличение жировой ткани в окологлоточной области, увеличение массы лимфоидной ткани в миндалинах, повышен-

ная эластичность верхних дыхательных путей, а также невыясненные центральные эффекты, связанные с висцеральным ожирением [235, 270]. Однако, наиболее обоснованной причиной обструктивного апноэ во сне все же считается анатомическая обструкция надъязычного дыхательного пути гипертрофированной язычной миндалиной [184, 203, 225, 254]. Признание ее как потенциальной причины очень важно, поскольку ее можно устранить хирургическим путем. Анализ МРТ-исследований, проведенный на 27 пациентах (средний возраст – 9,9 лет) с целью выяснения причин развития у них персистентного синдрома обструктивного апноэ во сне, позволил установить, кроме гипертрофии язычной миндалины, и другие его причины [203]. Это макроглоссия, глоссоптоз, рецидивная гипертрофия глоточной миндалины. Гипертрофированные язычные миндалины при МРТ-исследовании определялись как выраженная масса ткани на уровне задней нижней поверхности корня языка в месте их обычной локализации. Они считаются гипертрофированными только при значительном увеличении размеров обеих миндалин, которые создают интермиттирующую обструкцию надгортанника и дыхательных путей [227, 229, 258]. Первоначальная тонзилэктомия и аденоидэктомия, выполненная с целью лечения обструктивного апноэ во сне, не принесла желаемого результата у 30–50 % пациентов с синдромом Дауна [225, 250]. Вероятнее всего, у данной категории пациентов, существуют и другие причины развития обструктивного апноэ во сне. Считается, что рецидивные и гипертрофированные аденоидные вегетации наиболее частая причина персистентного синдрома обструктивного апноэ во сне [202]. Показатель гипертрофированных язычных миндалин, выявленных с помощью МРТ у детей без симптомов обструктивного апноэ во сне, составляет 0 %, у детей с симптомами обструктивного апноэ во сне в целом 33 % [214]. Таким образом, у пациентов, страдающих ожирением, выполненная небная тонзилэктомия и аденоидэктомия – это факторы риска гипертрофии язычных миндалин. У взрослых пациентов гипертрофия язычных миндалин длительное время рассматривалась лишь как редкая причина значительного обструктивного апноэ во

сне [207, 213]. В настоящее время обструктивное апноэ/гипопноэ во сне, как диагноз устанавливается при полисомно-графическом исследовании в лаборатории сна, тогда как синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне сочетает в себе клинические симптомы и лабораторные данные [256]. Первые работы, посвященные нарушениям дыхания во сне, появились в конце 60-х годов XX столетия [83], а в 1975 году впервые был использован термин «синдром обструктивного апноэ во сне» (СОАС) [229], хотя этот феномен был известен еще Гиппократу. Особый интерес к нему проявился после опубликования клинического случая «пиквикского синдрома», который развился у пациента после значительного увеличения у него массы тела [234]. Синдром обструктивного апноэ во сне – это эпизоды полной или не полной остановки дыхания во время сна за счет спадения мягких тканей на уровне глотки. Их продолжительность – более 10 секунд. Распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне в мировой популяции 5–7 % [167, 274]. Наиболее часто синдром развивается у лиц с избыточной массой тела: увеличение ее на 10 кг повышает риск развития синдрома в 6 раз [95]. В литературе используются и другие обозначения синдрома: 1) синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАГС) [51] и 2) обструктивное апноэ во время сна (ОАС) [223]. Данные [223] свидетельствуют о том, что в Европейской популяции ОАС страдает 49 % мужчин и 23 % женщин. Синдром обструктивного апноэ во сне относят к болезням «хамелеонам» [83], о которых необходимо помнить каждому практикующему клиницисту. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ ассоциируется с висцеральным ожирением, а в сочетании с метаболическим синдромом обозначается как «синдром Z» [204]. Обструктивное апноэ/гипопноэ во время сна признается причиной артериальной гипертензией, особенно рефрактерной к антигипертензивной терапии и ассоциированной с нарушением мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда [223]. Лечение обструктивных нарушений дыхания во сне направлено на увеличение размеров верхних дыхательных путей, пространства между мягким небом и задней стенкой носо-

глотки и увеличения тонуса *m. genioglossus*. Это достигается использованием внутриротовых устройств: верхнечелюстных и нижнечелюстных накладок, изготовленных из современных биосовместимых материалов [231]. Хирургические операции также направлены на стабилизацию проходимости верхних дыхательных путей, – это трахеотомия, хирургия мягкого неба и ротоглотки (увулопалатофарингопластика) и реконструктивная хирургия лицевого скелета [223]. Другое отношение к синдрому обструктивного апноэ сформировалось в оториноларингологии: гипертрофия и наличие хронического воспаления язычной миндалины признается причиной остановки дыхания во сне [8, 15, 25, 56, 57, 96, 143]. Авторы используют два подхода к решению проблемы. В первом случае, при диффузной гипертрофии лимфоидной ткани, не мешающей акту глотания и дыхания, применяется «малая хирургия» – редукция миндалины [56, 57]. Во втором случае, при резкой гипертрофии миндалины, при наличии кист, глубоких лакун с казеозным содержимым, проводится резекция миндалины. Эта операция, несмотря на прогресс хирургической техники, является сложной манипуляцией. Поэтому наиболее оптимальное решение – применение радиочастотной резекции гипертрофированного выступающего фрагмента миндалины [96, 100, 223, 228]. После резекции язычной миндалины у 19 пациентов с диагностированной ронхопатией и остановкой дыхания во сне, у 9 из них получены хорошие результаты: полностью прекратились и храп, и остановка дыхания [56]. Эти данные еще раз подтверждают важную роль гипертрофированной язычной миндалины в патогенезе ронхопатии и синдрома обструктивного апноэ во сне. Однако, в настоящее время оптимальным и адекватным методом лечения среднетяжелых и тяжелых форм синдрома обструктивного апноэ во сне признается CPAP-терапия, одна из разновидностей неинвазивной вспомогательной вентиляции легких. В реаниматологии она называется режимом с положительным режимом в конце вдоха [196].

**Резюме.** Анализ данных литературы позволяет констатировать, что в настоящее время остается еще много спорных и нерешенных вопросов, ка-

сающихся структурной организации не только язычной, но и всех остальных миндалин глоточного кольца Вальдейера – Пирогова. Несмотря на целый ряд общих морфологических признаков: наличие ретикулярного эпителия, узелковой и диффузной лимфоидной ткани, крипт и посткапиллярных венул, каждая миндалина имеет свои особенности структурной организации. Миндалины рассматриваются и как периферические органы иммунной защиты, и как локальные источники инфекции, с которыми ассоциировано большое число заболеваний внутренних органов. И тем не менее, и сейчас нет патогенетических методов их лечения, и не определена окончательно их функция в системе иммунной защиты. Уникальным феноменом миндалин является взаимоотношение лимфоцитов и ретикулярного эпителия в инициации иммунного ответа. Язычная миндалина подвержена тем же заболеваниям, что и другие миндалины глоточного кольца. При этом ее гипертрофия и хроническое воспаление выявляются у пациентов не только у пациентов с патологией ЛОР-органов, но и у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ассоциированными с синдромом обструктивного апноэ во сне.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материал исследования

В суправитальных условиях исследованы языки ( $n = 59$ ) *Bos taurus* L., удаленные тотчас после забоя. Возраст животных: до 12 месяцев ( $n = 3$ ), до 19 месяцев ( $n = 5$ ), до 20 месяцев ( $n = 30$ ), до 30 месяцев ( $n = 21$ ). Кровеносное русло исследуемых образцов инъецировалось через язычные артерии 0,25 % раствором азотного серебра [108, 132]. Затем языки разрезались на полосы шириной 5,0 мм в направлении от слепого отверстия к кончику языка или по направлению к корню. Все образцы были разделены на три зоны:

- 1) от кончика языка до желобоватых сосочков;
- 2) от переднего до тыльного участка желобоватых сосочков;
- 3) от тыльного участка желобоватых сосочков до корня языка.

Локализация язычных миндалин оценивалась по гистологическим критериям, в том числе и по выявлению тканей, содержащих крипты и вторичные лимфоидные узелки, отделенные от окружающих зон, и тканей без крипт, но со вторичными лимфоидными узелками.

Исследован аутопсийный материал языков людей ( $n = 59$ ) различного возраста: 1) эмбрионов ( $n = 7$ ) 6–9 недель гестации; 2) плодов ( $n = 9$ ) 18–25 недель гестации; 3) новорожденные ( $n = 8$ ); 4) зрелого возраста ( $n = 7$ ); 5) пожилого ( $n = 11$ ) и 6) старческого ( $n = 17$ ) возрастов. Эмбрионы и плоды получены от практически здоровых женщин, после медицинских абортов, проведенных по показаниям. Аутопсийный материал получен из патолого-анатомических отделений больниц г. Самары и г. Тольятти с соблюдением требований ФЗ РФ № 8-ФЗ от 12.01.1996 г. (ред. от 03.07.2016 г., с изменениями от 19.12.2016 г.).



Проведена оценка содержимого крипт гипертрофированной язычной миндалины у 137 пациентов различных возрастных групп, находившихся на лечении в ЛОР-отделении в городской больнице № 4 г. Тольятти (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастной период	Средний возраст (лет)	Размах (лет) (min–max)	Количество наблюдений
Подростковый	14 ± 2	13–16	39
Юношеский	18 ± 3	17–21	31
1-й зрелый	25 ± 7	22–35	27
2-й зрелый	52 ± 7	36–60	19
Пожилой	67 ± 9	60–80	21
Всего	–	–	137

Для получения содержимого крипт язычной миндалины использовалась «Ложка для отмывания крипт язычной миндалины» [131]. Манипуляция осуществляется следующим образом. После проведения местной ингаляционной анестезии корня языка и задней стенки глотки, колпачок ложки плотно надевается на гипертрофированные участки язычной миндалины. К входящей в колпачок металлической трубке присоединяется резиновая трубка, дистальный конец которой опускается в сосуд со стерильным физиологическим раствором. К выходящей из колпачка металлической трубке присоединяется резиновая трубка электроотсоса. Под воздействием вакуум-аспирации содержимое крипт, вымытое физиологическим раствором, собирается в стерильную посуду, затем центрифугируется в течение 10 минут при 1000 об/мин. Капля полученного центрифугата наносится на предметное стекло, высушивается, фиксируется в парах «спирт – эфир», окрашивается различными красителями, заключается в канадский бальзам и покрывается покровным стеклом.

Ложка для отмывания крипт язычной миндалины использовалась также и для консервативного лечения 95 пациентов с язычной тонзиллярной гипертрофией (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с язычной тонзиллярной гипертрофией

Возрастной период	Средний возраст (лет)	Размах (лет) (min–max)	Количество наблюдений
Подростковый	15 ± 1	13–16	21
Юношеский	19 ± 2	17–21	29
1-й зрелый	27 ± 5	22–35	27
2-й зрелый	51 ± 9	36–60	9
Пожилой	68 ± 7	60–80	9
Всего	–	–	95

Для этого к металлической трубке, входящей в колпачок ложки, присоединилась резиновая трубка, дистальный конец которой опускался в сосуд с лекарственным раствором. За счет вакуум-аспирации лекарственный раствор поступал в колпачок ложки и вымывал содержимое крипты, которое удалялось через трубку электроотсоса.

Пациентам (n = 38) с клиническими проявлениями язычной тонзиллярной гипертрофией (в том числе с ронхопатией, синдромом обструктивного апноэ во сне) после всестороннего клинического обследования, проведения мезо- и гипофарингоскопии и магниторезонансной томографии гортанно-глотки (n = 18) выполнена редукция язычной миндалины (n = 29) и резекция ее лимфоидной ткани (n = 9).

Интраоперационный биопсийный материал (n = 38) подвергался гистологическому (n = 38), гистохимическому (n = 7) и электронномикроскопическому исследованию (n = 9).

## 2.2 Методы исследования

Для изучения структурной организации микрососудистого русла корня языка *Bos taurus* L. использованы комбинации различных взаимоконтролирующих методов: модифицированный интрасосудистый метод Ранвье – Гойера [108], гидрохинона [132] и универсальный метод импрегнации аргиро-

фильных структур [166]. Традиционные же методы импрегнации, которыми до настоящего времени пользуются и анатомы, и гистологи, по-прежнему остаются эмпирическими. От метода и степени владения им зависит качество гистологических препаратов, а значит, и ценность и достоверность полученных результатов исследования [166]. При использовании универсального метода выявления аргирофильных структур исследователь может повысить аргирофилию исследуемого объекта путем изменения рН гидроокиси серебра из раствора его азотнокислой соли. Гидроокись бария  $[Ba(OH)_2]$ , перфузируемая в сосудистое русло, является физиологическим трассером, переходящим из кровеносного русла через интерстициальное пространство в лимфатическое русло. Универсальный метод импрегнации является результативным, поскольку в его основу положен нанотехнологический принцип искусственного целенаправленного изменения суправитальных свойств нервных и сосудистых структур. Метод позволяет выявить не только ангиоархитектонику сосудистых конструкций, но и гистоструктуру стенки кровеносных и лимфатических микрососудов, провести оценку взаимоотношений микрососудов и нервных структур с окружающими тканями на серийных парафиновых гистотопографических срезах.

### ***Общие гистологические методы***

Фрагменты аутопсийных и биопсийных тканей фиксировались в нейтральном аметанольном формалине (рН = 7,2). Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, азур II-эозином, парарозанилином и толуидиновым синим. Полутонкие срезы толщиной 1,0–1,5 мкм получали после фиксации образцов в глутаровом альдегиде и гидратации в этиловых спиртах возрастающей концентрации и заключения в смеси эпона 812 и аралдита. Срезы окрашивались толуидиновым синим и основным фуксином. Гистологические препараты готовились на оборудовании фирмы Leica (Германия) и изучались под микроскопом Leica – DM 1000 с цифровой видеосистемой.

### ***Электронная микроскопия***

Фрагменты тканей языков *Bos taurus* L. и образцы биопсийного интраоперационного материала фиксировались в 2,5 % растворе глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере и 1 % растворе четырехокси осмия, обезвоживались в батарее ацетона возрастающих концентраций и заливались смесью эпона 812 и аралдита. Сверхтонкие срезы готовились на ультратоме LKB – 8800, контрастировались спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свинца. Срезы исследовались в трансмиссионном микроскопе JEM – 1200 EX II. Для сканирующей электронной микроскопии использовались тонкие парафиновые срезы (1,5–3,0 мкм). После депарафинизации срезы пропитывались в камфене (3,3-диметил-2-метиленбуциклогептане). Он позволяет при высушивании образцов при комнатной температуре исключить повреждающее действие поверхностного натяжения и максимально сохранить пространственную организацию тканевых структур.

### ***Морфометрия микрососудов кровеносного и лимфатического русла***

На импрегнированных и гистологических препаратах проводилась морфометрия диаметров микрососудов и плотности их на единице площади ткани. Изучались показатели, демонстрирующие частоту выявления морфофункциональных изменений микрососудистого русла. Среди них: 1) сосудистые изменения – изменение формы микрососудов (извитость, деформации, варикозности); 2) внесосудистые изменения: диапедез эритроцитов, эмиграция лейкоцитов, паравазальные инфильтраты; 3) внутрисосудистые изменения – агрегация форменных элементов крови, слайдж-синдром, микротромбоз. Частоту каждого признака вычисляли в процентах в 200-х полях зрения при увеличении микроскопа 400 раз.

***Определение активности лимфоидной ткани язычной миндалины.***

***Индекс митотической активности***

На гистологических срезах лимфоидной ткани язычной миндалины *Bos taurus* L. и аутопсийного материала выделялись 3–6 герминативных центров в лимфоидных узелках, в которых подсчитывались иммуноциты с фигурами митоза. Индекс митотической активности в лимфоидной ткани представляет собой отношение числа митозов к числу лимфоидных узелков. Он выражает собой пролиферативную активность герминативных центров: он может снижаться до нуля при иммунодефицитных состояниях и может значительно повышаться при антигенной стимуляции.

$$I_{\text{митотический}} = N_{\text{митозов}} : N_{\text{лимфоидных узелков}}$$

***Индекс миграционной активности***

Определялся путем деления суммарного числа лимфоцитов, находящихся в просвете посткапиллярных венул с высоким эндотелием (ПКВ) и числа адгезированных к их стенке лимфоцитов, на число венул на срезе гистологического препарата.

$$I_{\text{миг}} = [(N_1 + N_2) : N_3].$$

где  $N_1$  – лимфоциты, находящиеся в просвете ПКВ;  $N_2$  – лимфоциты, адгезированные к стенке ПКВ;  $N_3$  – общее число ПКВ на срезе препарата.

***Оценка иммуно-гистохимических параметров интраоперационного биопсийного материала***

Для определения топографии, клеточной плотности и участия в иммунных реакциях CD 68<sup>+</sup> и CD 35<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD21<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-клеток, использовались моноклональные антитела и система визуализации результатов (фирма «Дако»). Контролем служили гистологические препараты интактной небной миндалины, прилагаемые фирмой «Дако» к панели гистохимических реактивов. Моноклональными антителами обрабаты-

вались парафиновые срезы образцов лимфоидной ткани после предварительного воздействия на них ферментом проназой.

Степень гиперплазии лимфоидной ткани оценивалась с помощью маркера пролиферативной активности белка Ki-67. Для его фенотипирования использовались мышинные моноклональные антитела (фирма «Vision Bio System Novocastra», Великобритания), а для выявления – непрямой иммунопероксидазной иммуногистохимический метод.

Для выявления в лимфоидной ткани клеток, находящихся в состоянии апоптоза, использовался TUNEL-метод. Он позволяет определить локализацию и интенсивность апоптоза Т-лимфоцитов с помощью набора In Situ Cell Death Detection Kit (фирма Boehringer Mannheim, Германия). Для этого криостатные срезы лимфоидной ткани язычной миндалины инкубировались в реакционном растворе, содержащем TdT и ФИТЦ-нуклеотиды в течение 60 минут ( $t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в темноте во влажной камере, отмывались в буферном растворе, покрывались смесью глицерола и буфера в соотношении 3:1, содержащего 0,1 % парафенилендиамин.

Полученные срезы изучались в люминисцентром микроскопе МЛ – 2Б с использованием пропускающего УФС6 ( $\lambda = 480 \pm 10\text{ нм}$ ) и запирающего ЖСЗ ( $X = 520\text{--}550\text{ нм}$ ) фильтров для ФИТЦ. Клетки в состоянии апоптоза подсчитывались с помощью телевизионного анализатора изображений на базе компьютера Pentium 500 и морфометрической программы Image Pro (Medical Kibernetics, США).

### ***Прогностические критерии эффективности лечения язычной тонзиллярной гиперплазии***

Отделяемое крипт язычной миндалины, полученное у 38 пациентов с помощью «Ложки для отмывания крипт язычной миндалины и ее вакуум-массажа», изучено методом новой диагностической технологии – методом клиновидной дегидротации биологических жидкостей [180]. Отделяемое крипт изучалось у пациентов до и после операции: редукции язычной минда-

лины и резекции ее лимфоидной ткани. Для получения стандартной смеси (отделяемого крипт и физиологического раствора) экспериментально определено их оптимальное соотношение 1:4. Стандартную смесь дегидратировали на предметном стекле в соответствии с рекомендациями [180], микроскопировали при малых увеличениях ( $\times 10-50$ ) и описывали ее морфологическую картину. Фазовый переход биологической жидкости из жидкого состояния в твердое организует определенный структурный статический порядок более высокого уровня, позволяющий получить качественно новую информацию о состоянии изучаемой ткани. Так выделены маркеры гипоксии (трещины типа жгута), маркеры воспаления (языки Арнольда), маркеры интоксикации (линии Валнера) [180].

**Статистическая обработка полученных данных** проводилась с определением средних показателей ( $M$ ) и средней стандартной ошибки ( $\pm m$ ), а также с учетом групповых различий исследуемых показателей. Результаты представлялись в виде средней арифметической величины ее ошибки ( $M \pm m$ ). Показатель ( $t$ ) существенного различия определялся по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}.$$

Вероятность случайного различия ( $p$ ) определялась по таблице распределений Стьюдента. Различия оценивались как достоверные при  $p < 0,05$ . При наличии достоверного различия признака вычислялась его информативность по формуле:

$$Q = 10 \cdot \lg \frac{P_2}{P_1} \cdot 0,5(P_1 - P_2),$$

где  $P_1$  и  $P_2$  – относительные частоты признака в сравнительных выборках (в долях единицы);  $Q$  – информативность, бит. Признаки с величиной информации менее 0,1 бит не учитывались. Расчет информативности проводился только при наличии статистически достоверных различий между частотами сравниваемых признаков.

Коэффициент вариации (С) вычислялся по формуле:

$$C = \frac{\tau}{M} \cdot 100\%.$$

Средняя ошибка разности (m) вычислялась по формуле:

$$m = \pm \sqrt{\frac{\sum D_2}{(n-1)n}},$$

где n – число вариантов.

Полученные результаты методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICH 70 (StatSoft – Russia, 1999) Microsoft Excell.



## ГЛАВА 3 СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНТАКТНОЙ ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ

### 3.1 Формирование язычной миндалины в пренатальном и перинатальном периодах онтогенеза

Процесс закладки язычной миндалины человека начинается на 5-й неделе эмбриогенеза, одновременно с закладкой языковых бугорков и плакоды. Вначале покровный эпителий углубляется в подлежащую мезенхиму и образует первичные бухты. В течение последующих 7-ми недель эмбриогенеза количество бухт возрастает до 9–20, глубина их увеличивается, а просвет – уменьшается. Таким образом, бухты трансформируются в крипты. На их дне на 12–13 неделях эмбриогенеза среди отростчатых мезенхимальных клеток впервые появляются лимфоциты (рисунок 1).

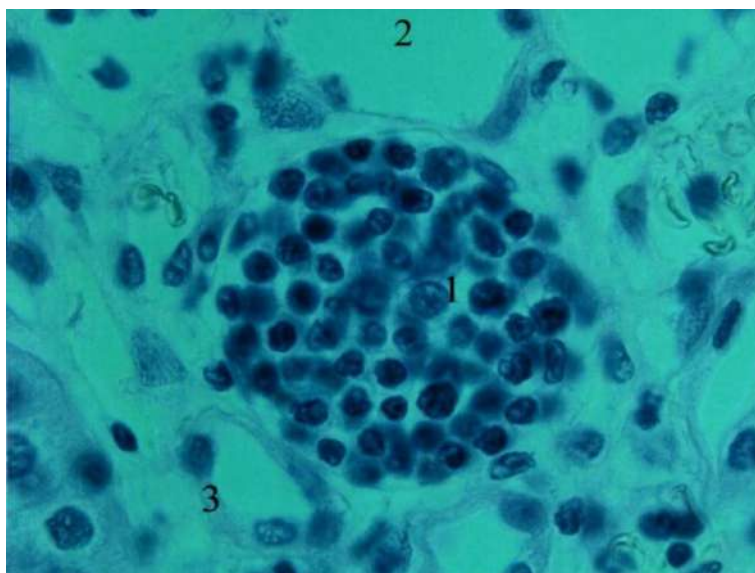


Рисунок 1 – Лимфоидный узелок (1) в корне языка плода человека 12 недель развития;  
2, 3 – протокапилляры. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900

В это время в корне языка уже завершилось формирование еще двух желобоватых сосочков, расположенных латерально от медиального сосочка, и 6–8 дополнительных желобоватых сосочков. По периферии каждого из них эпителий инвагинировался в мезенхиму, в результате чего вокруг центра сосочков образовались желоба. На их дне отрываются протоки желез Эбнера. Кроме того, желоба отделяют сосочки от валиков, утолщений слизистой оболочки, окружающих сосочки. В валиках, среди элементов рыхлой соединительной ткани, определяются формирующиеся гладкие миоциты, располагающиеся в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях (рисунок 2). Сокращение их обеспечивает тесный контакт желобоватых сосочков с валиками и, тем самым, выдавливание секрета белковых слюнных желез Эбнера на поверхность слизистой оболочки корня языка. К 25-й неделе развития плода человека в желобоватых сосочках уже сформирована сложная конструкция микрососудов (рисунок 3).

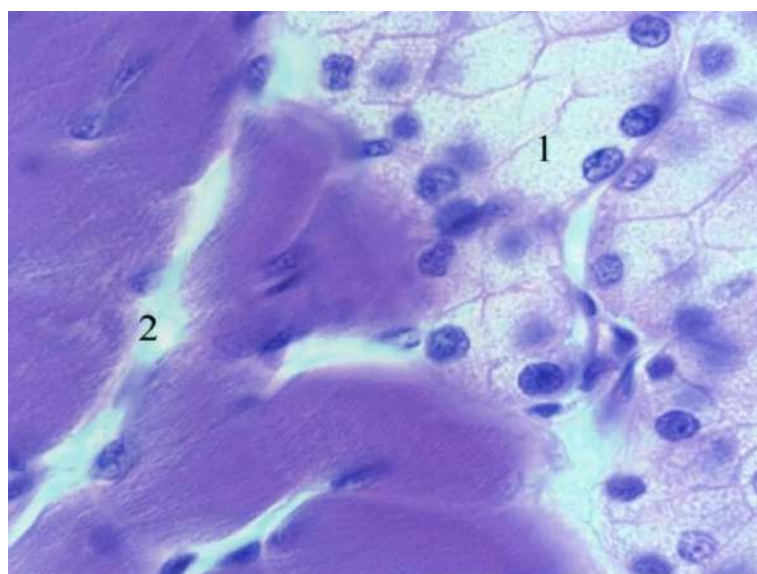


Рисунок 2 – Взаимоотношения мышечных волокон (2) с концевыми отделами железы корня языка плода человека 20 недель развития. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

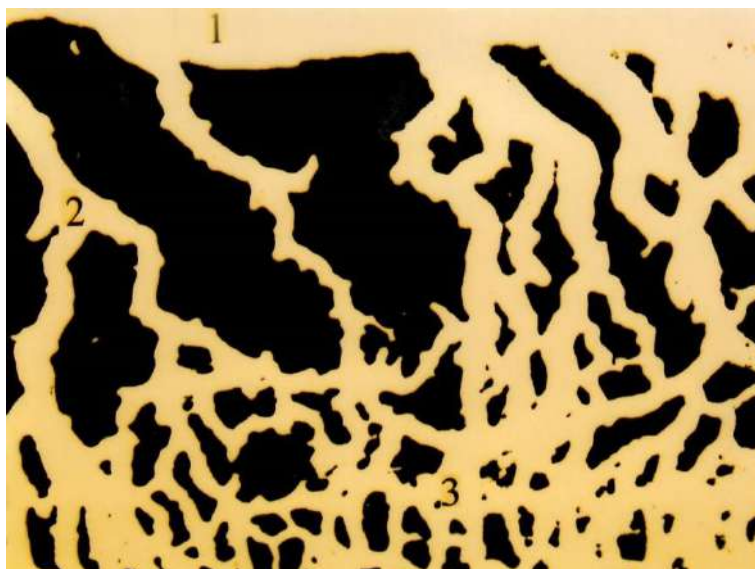


Рисунок 3 – Микрососудистая конструкция в глубине желобоватого сосочка языка плода человека 25 недели развития. 1 – вена; 2 – посткапиллярные венулы; 3 – капилляры. Импрегнация по Ранвье. Ув. 900

В глубине сосочка – это многочисленные посткапиллярные венулы. Они имеют радиальное направление, анистомозируют между собой и образуют большого диаметра венулы. В основании же валиков находятся циркулярные вены, связанные с венами сосочков и с венами слизистой оболочки. В отдельных фрагментах желобоватых сосочков кровеносные капилляры образуют сосудистые конструкции, аналогичные сосудистым конструкциям периферических отделов лимфоидных узелков (рисунок 4). В основании зачатка корня языка на 9-й неделе развития было обнаружено толстое миелиновое волокно, разветвляющееся на безмиелиновые волокна, которые и формируют нервное сплетение в основании желобоватых сосочков (рисунок 5). У плодов 18–25 недель развития макроскопически язык представляет собой дефинитивный орган, с полностью сформированными анатомическими структурами: сосочками, мышцами, бороздами, складками слизистой оболочки и язычной миндалиной.

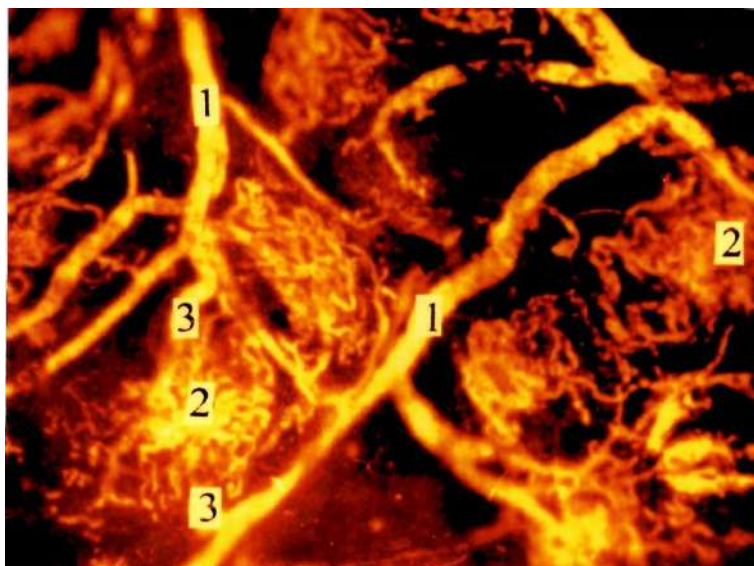
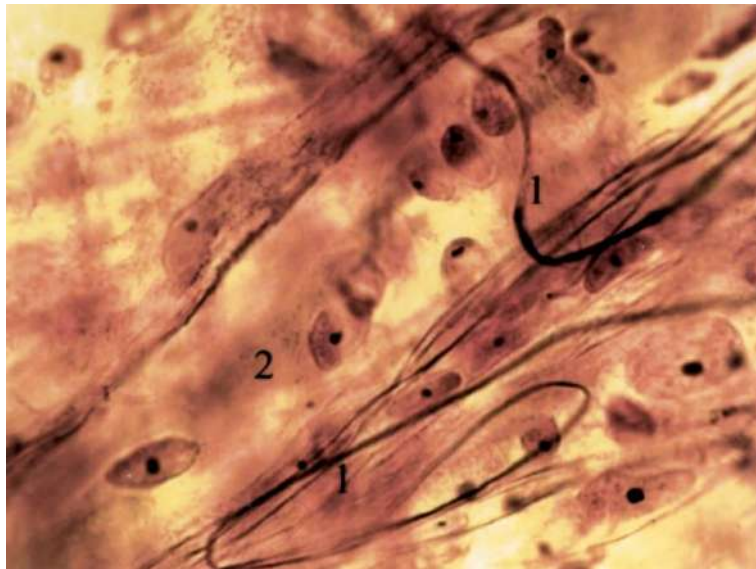
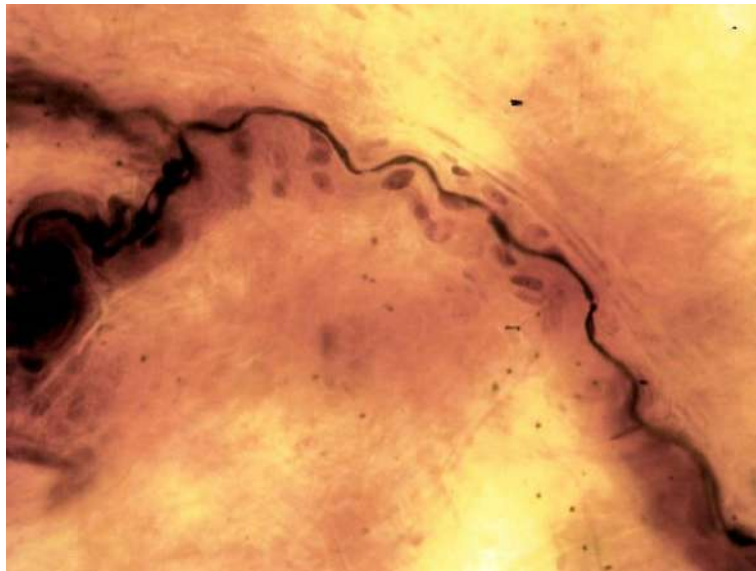


Рисунок 4 – Вены (1), капилляры (2), посткапиллярные венулы (3) в периферических отделах желобоватого сосочка новорожденного. Импрегнация по Ранвье. Ув. 100

В области корня языка слизистая оболочка образует продольные складки, идущие от пограничной борозды к надгортаннику. В центре – они невысокие и сагиттально ориентированные, в латеральных отделах корня – они довольно высокие и широкие, и располагаются по отношению друг к другу под острыми углами. В толще этих складок определяются макроскопически округлые образования – лимфоидные узелки (рисунок 6). Они небольших размеров – их диаметр не превышает 15,0 мкм. На фиксированных 10 % растворе препаратов общее число лимфоидных узелков, обнаруженных в складках слизистой оболочки языка, варьировало от 32 до 59. Кровоснабжение лимфоидной ткани узелков в этот период пренатального онтогенеза осуществляется из протокапиллярных микрососудов еще не достигших своего дефинитивного состояния (рисунок 7).



а)



б)

Рисунок 5 – Миелиновые волокна (а) и рецептор (б) в основании желобоватого сосочка плода человека 9 недель развития; б) безмиелиновые волокна (1); нейролеммоциты (2).

Универсальный метод импрегнации. Ув. 600 (а); Ув. 900 (б)

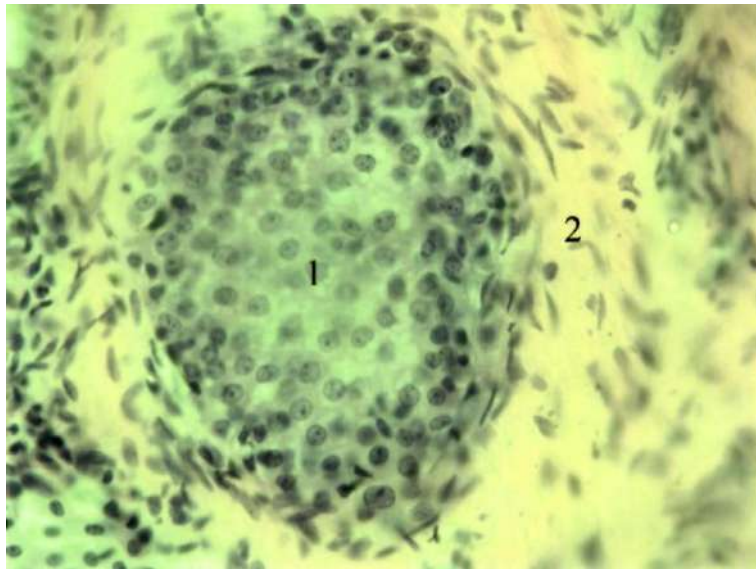


Рисунок 6 – Лимфоидный узелок (1) в толще латеральной складки слизистой оболочки (2) корня языка плода человека 22 недель развития. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 600

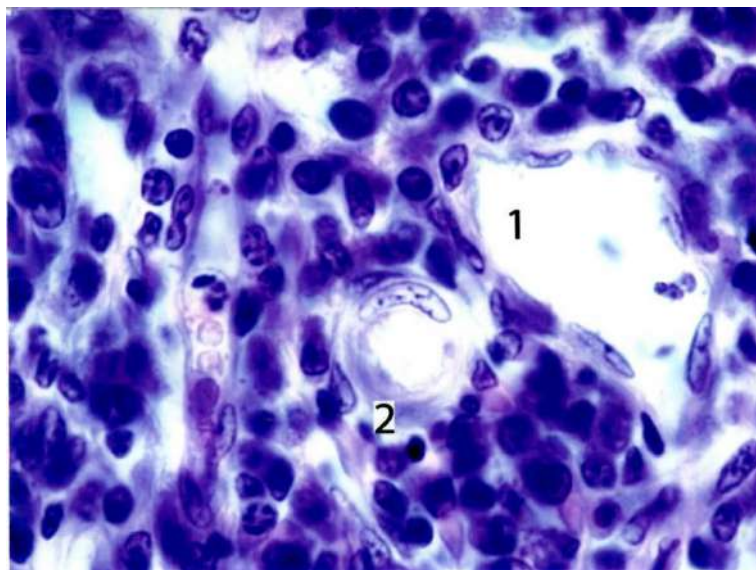


Рисунок 7 – Протокапилляры (1, 2) лимфоидной ткани лимфоидного узелка в латеральной складке слизистой оболочки корня языка плода человека 25 недель развития. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

В просвете протокапилляров кроме эритроцитов определяются нейтрофильные гранулоциты. В корне языка плодов 25 недель развития лимфоидные узелки располагаются не только в складках слизистой оболочки, но и между

ними. Пространство между лимфоидными узелками занято лимфоцитарным интрафильтратом, представляющим собой периузелковую зону (рисунок 8). В ней впервые были обнаружены посткапиллярные венулы с высоким эндотелием.

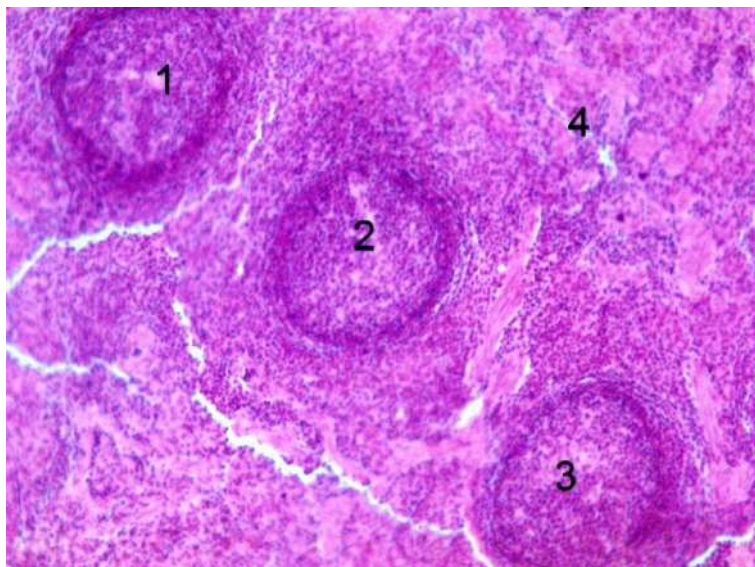


Рисунок 8 – Группа лимфоидных узелков (1, 2, 3) и периузелковая зона (4) в корне языка новорожденного. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Крупные лимфоидные узелки сосредоточены в заднем отделе корня языка, менее крупные – в переднем и латеральных его отделах. Каждый лимфоидный узелок, расположен в собственной пластинке слизистой оболочки, имеет соединительнотканную капсулу и собственное микрососудистое русло. Узелковая и диффузная лимфоидная ткань в сформированной язычной миндалине распределена крайне неравномерно. Узелки расположены рядами между диффузной и периузелковой лимфоидной ткани и ориентированы в направлении к небным миндалинам. Крипты внедряются неглубоко в лимфоидную ткань, их эпителий инфильтрирован малыми лимфоцитами, а широкий просвет заполнен нейтрофильными гранулоцитами (рисунок 9).

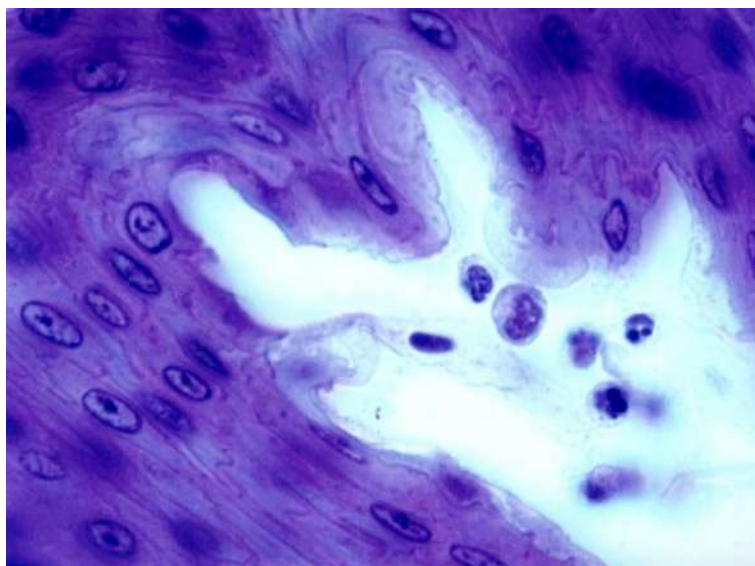
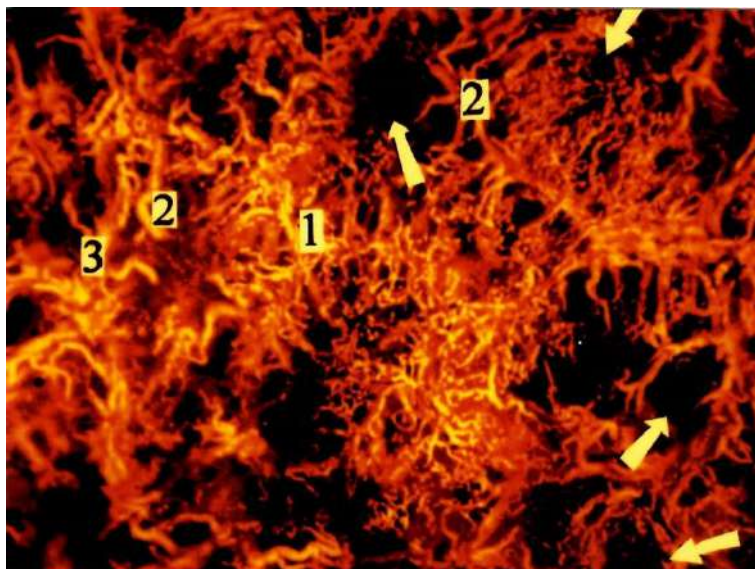


Рисунок 9 – Крипта язычной миндалины новорожденного.  
Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900

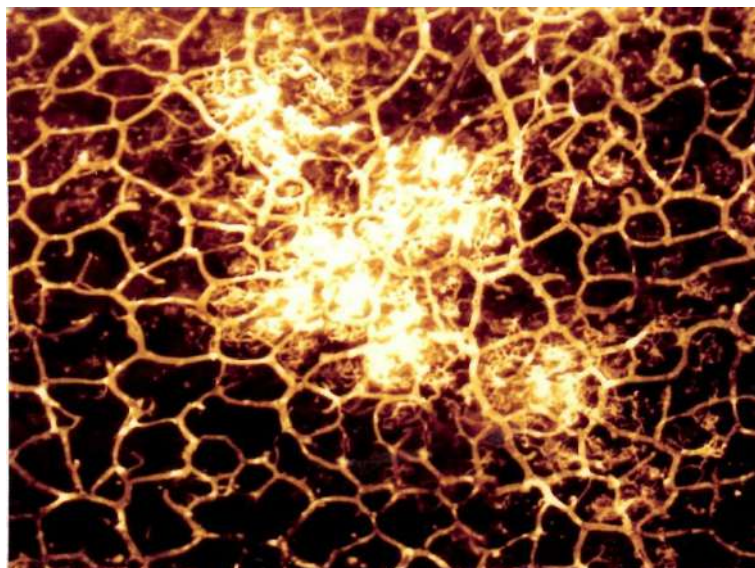
Лимфоидные узелки группируются вокруг крипт неравномерно. Так один лимфоидный узелок может располагаться в непосредственной близости только у одной крипты, тогда как и целая группа их может занимать такое же положение. В свою очередь, целые участки диффузной лимфоидной ткани располагаются на значительном удалении от крипт. Именно поэтому, язычная миндалина представляет не единый конгломерат лимфоидной ткани, а совокупность криптолимфоидов – просветов крипт и прилежащей к ним лимфоидной ткани. Площадь, занимаемая диффузной лимфоидной тканью, у новорожденного превышает площадь, занятую узелковой лимфоидной тканью, в 1,9 раза. Эта тенденция наблюдается и у плодов 18–25 недель развития, т.е. в то время, когда в диффузной лимфоидной ткани отсутствовали посткапиллярные вены с высоким эндотелием. В корне языка новорожденных есть два типа возвышений. Возвышения первого типа – это лимфоидные узелки с отверстиями крипт, возвышения второго типа – это плотная капиллярная сеть и сплетение посткапиллярных венул собственной пластинки слизистой оболочки (рисунок 10). В пренатальном онтогенезе рост различных отделов языка происходит непропорционально. Так, за период с 6 недель развития до перио-



да новорожденности его длина в среднем увеличилась с 15,6 мм до 37,2 мм. Однако, длина тела языка за этот период увеличилась с 12,0 мм до 35,0 мм (в 2,9 раза), а длина его корня – с 3,6 мм до 5,8 мм (в 1,4 раза). Толщина корня языка в области язычной миндалины достигает у новорожденного 78,7 мм.



а)



б)

Рисунок 10 – Сосудистые конструкции слизистой оболочки корня языка новорожденного: а – язычной миндалины; б – собственной пластинки слизистой оболочки. а) микрососуды (1, 2); отверстия крипт (↑). Импрегнация по Ранвье. Ув. 200 (а); Ув. 600 (б)

Оценка иммуногистохимических параметров лимфоидной ткани в корне языка в пренатальном периоде онтогенеза позволила установить локализацию CD68<sup>+</sup> клеток не только в лимфоидных узелках, но и в диффузной лимфоидной ткани и в крипталном эпителии. Однако меченных макрофагов было чрезвычайно мало.

Их плотность не превышала 5–7 клеток в поле зрения микроскопа при увеличении  $\times 400$ . CD35<sup>+</sup>-клетки постоянно тестировались как клеточные элементы, с незначительно выраженной интенсивностью ДАВ-реакции исключительно в лимфоидных узелках. Они предназначены для презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам *in situ*. Для объективной оценки процесса увеличения массы лимфоидной ткани в корне языка использовался маркер клеточной пролиферации белок Ki-67. Однако, поскольку в пренатальном периоде онтогенеза в лимфоидной ткани отсутствовали лимфоидные узелки со светлыми центрами, то ее увеличение не могло происходить за счет митотического деления иммуноцитов (рисунок 11).

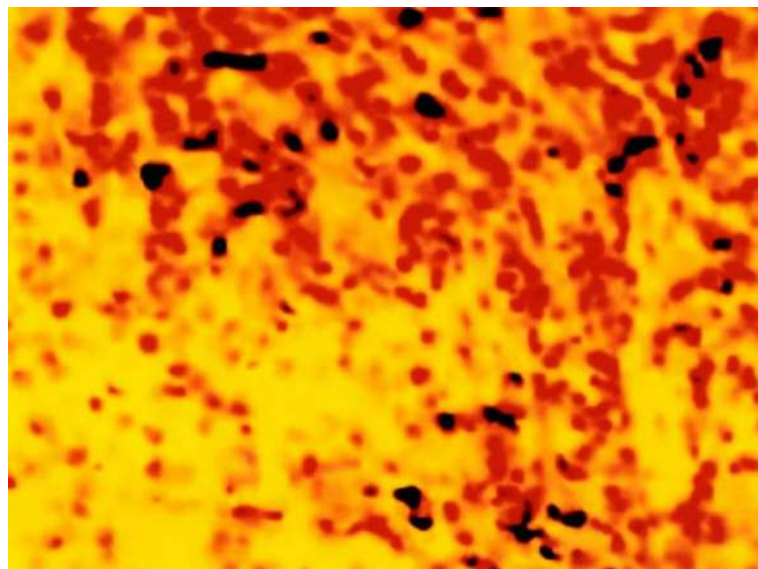


Рисунок 11 – Локализация позитивных к CD68<sup>+</sup>-клеток в диффузной лимфоидной ткани новорожденного. Тестирование моноклональными антителами. Ув. 400

И в то же время посткапиллярные венулы с высоким эндотелием появились в диффузной лимфоидной ткани достаточно поздно, когда ее значительная масса была уже сформирована. Однако, кроме кровеносных микрососудов в диффузной лимфоидной ткани была обнаружена оригинальная система лимфатических микрососудов, способная обеспечить «рекруитмент» лимфоцитов в слизистую оболочку корня языка (рисунок 12). Доставка малых лимфоцитов в эту систему осуществляется приносящими лимфатическими сосудами (рисунок 13).

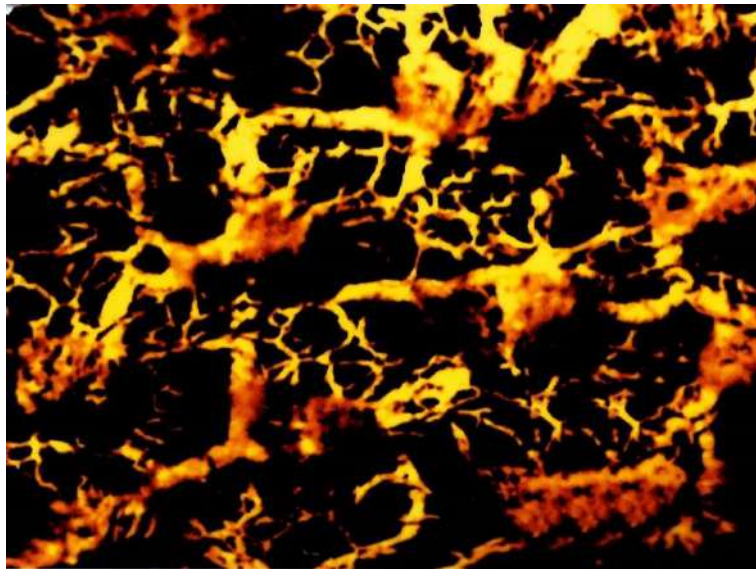


Рисунок 12 – Лимфатические микрососуды в диффузной лимфоидной ткани язычной миндалины новорожденного. Импрегнация по Ранвье. Ув. 200

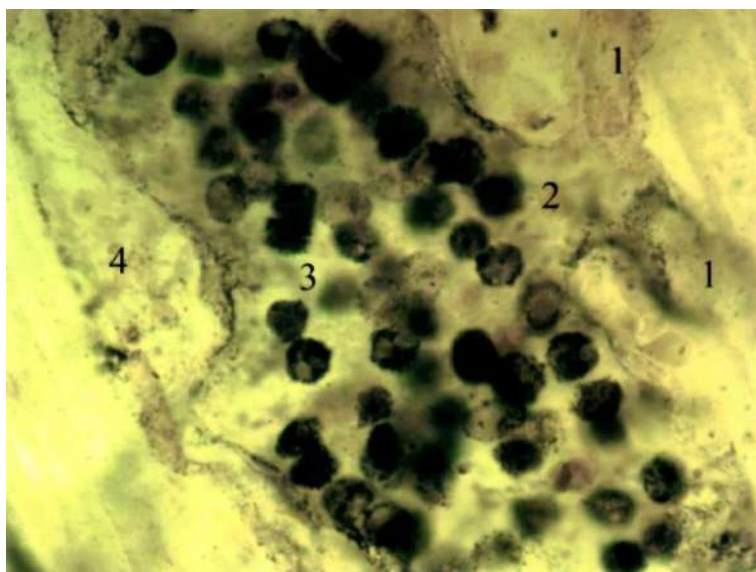


Рисунок 13 – Приносящий лимфатический сосуд (1, 2), заполненный лимфоцитами (3) в язычной миндалине (4) новорожденного. Универсальный метод импрегнации. Ув. 900

В венах язычной миндалины новорожденных определяется большое количество нейтрофильных гранулоцитов, эмигрирующих в лимфоидную ткань (рисунок 14).

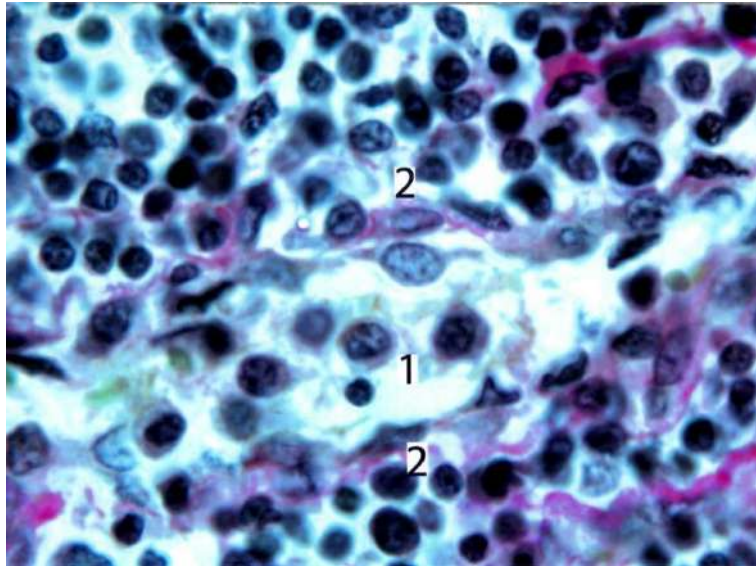


Рисунок 14 – Нейтрофильные гранулоциты (1) в венуле язычной миндалины (2) новорожденного. Окраска по Ван Гизону. Ув. 900

Слепоначинающие лимфатические капилляры были обнаружены в рыхлой соединительной ткани корня языка плодов человека 18–20 недель развития (рисунок 15). При этом просвет их был заполнен первичной лимфой, не содержащей лимфоцитов. Эндотелий же лимфатических капилляров был связан с адвентицией формирующихся артерий и вен стропными филаментами. Многослойный эпителий слизистой оболочки корня языка в пренатальном периоде онтогенеза является бессосудистой структурой: кровеносные и лимфатические капилляры располагались на значительном удалении от его базальной мембраны (рисунок 16). Инфильтрация же эпителия корня языка происходила только в области крипт при прерывистой его базальной мембране (рисунок 17).

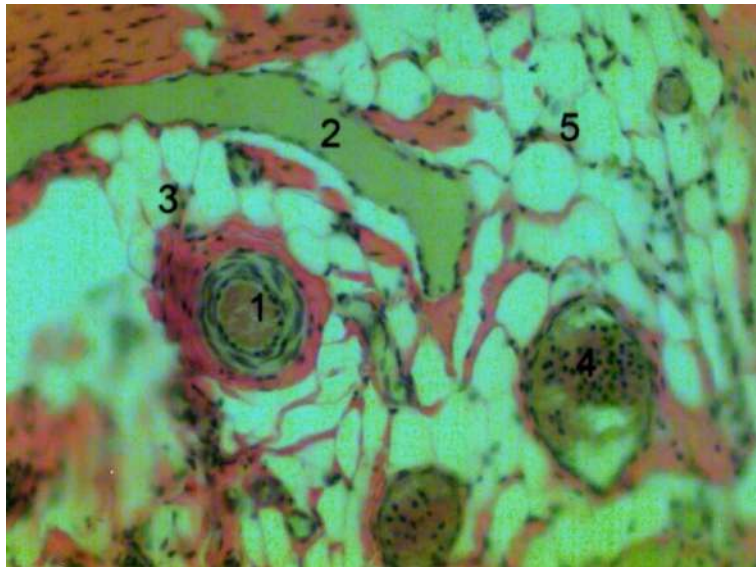


Рисунок 15 – Слепоначинающийся лимфатический капилляр (2), фиксированный к артерии (1) и вене (4) стропными филаментами (3) в корне языка плода 20 недели развития. Окраска по Ван Гизону. Ув. 600

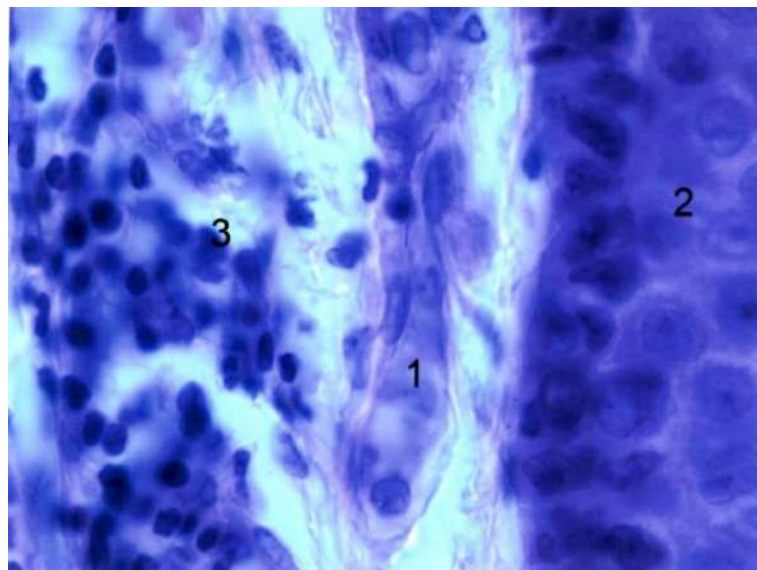


Рисунок 16 – Слепоначинающийся лимфатический капилляр (1), расположенный между лимфоидной тканью (3) и эпителием (2) корня языка новорожденного. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900

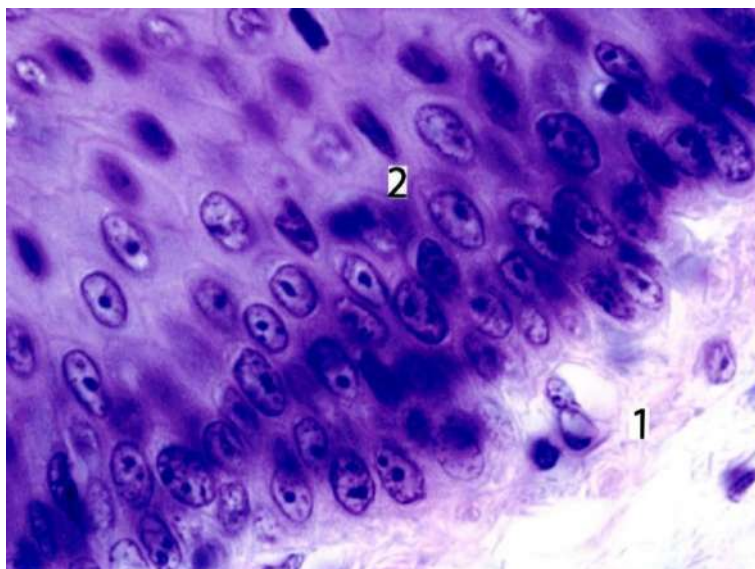


Рисунок 17 – Лимфоэпителиальный симбиоз (2) в криптальном эпителии (1) язычной миндалины новорожденного. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900

Определение в зоне крипт лимфоцитов, положительных к маркеру CD8<sup>+</sup>, дает основания считать их Т-клетками – супрессорами. Кроме того, определялись группы лимфоцитов, положительных к маркерам CD3<sup>+</sup> и CD5<sup>+</sup>. Лимфоидные узелки язычной миндалины в пренатальном периоде онтогенеза занимают у эмбрионов 6–9 недель развития относительную площадь, равную  $27,0 \pm 1,5$  %, у плодов 18–25 недель развития –  $52,0 \pm 2,0$  %, у новорожденных –  $61,0 \pm 1,5$  % (данные представлены как среднее выборочное  $\pm 1,95$  ошибки среднего). Относительная площадь лимфоэпителиальной симбиотической зоны у эмбрионов 6–9 недель развития составляла  $9,0 \pm 1,5$  %, у плодов 18–25 недель развития –  $10,0 \pm 1,0$  %, у новорожденных –  $12,0 \pm 1,0$  % (данные представлены как среднее выборочное  $\pm 1,95$  ошибки среднего) (рисунок 18). Относительная площадь периузелковой зоны у эмбрионов 6–9 недель развития составляла  $64,0 \pm 3,0$  %, у плодов 18–25 недель развития –  $38,0 \pm 2,0$  %, у новорожденных –  $29,0 \pm 1,5$  % (данные представлены как среднее выборочное  $\pm 1,95$  ошибки среднего). Данные о размерах лимфоидных узелков в язычной миндалине в пренатальном периоде онтогенеза представлены в таблице 3.

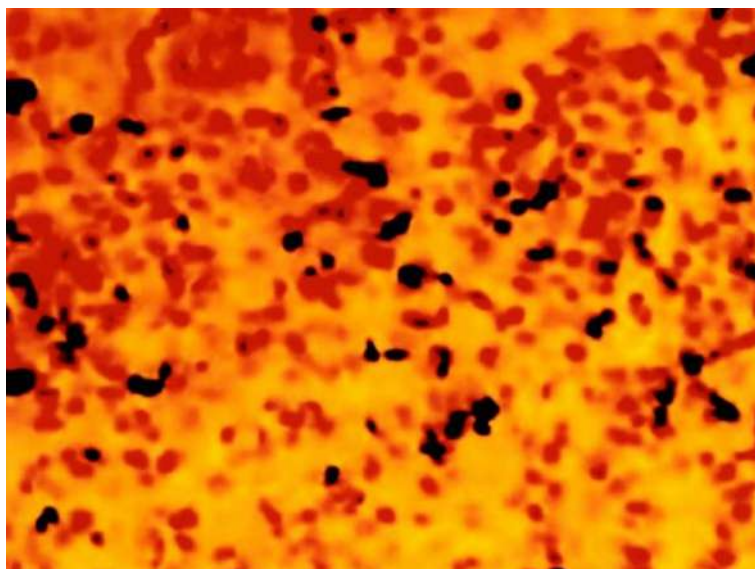


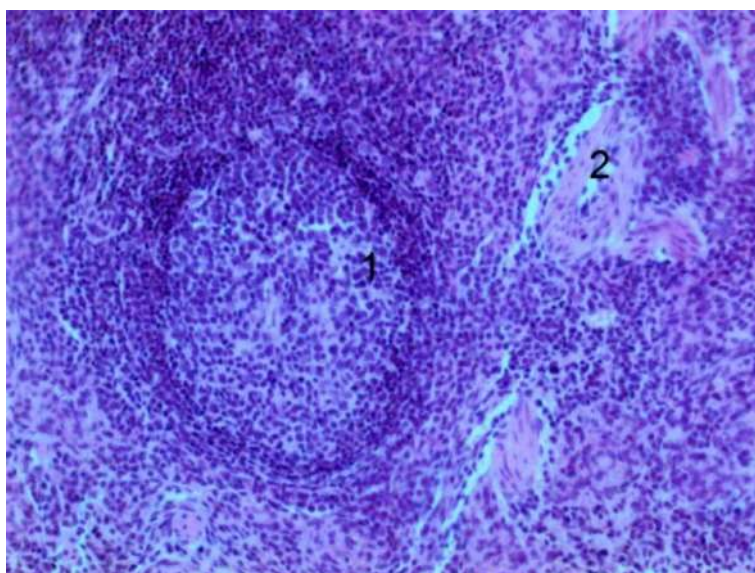
Рисунок 18 – Локализация позитивных к CD5<sup>+</sup>-клеток в крипталном эпителии язычной миндалины новорожденного. Тестирование моноклональными антителами. Ув. 400

Таблица 3 – Размеры лимфоидных узелков в язычной миндалине в пренатальном периоде онтогенеза ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ , min – max, мкм)

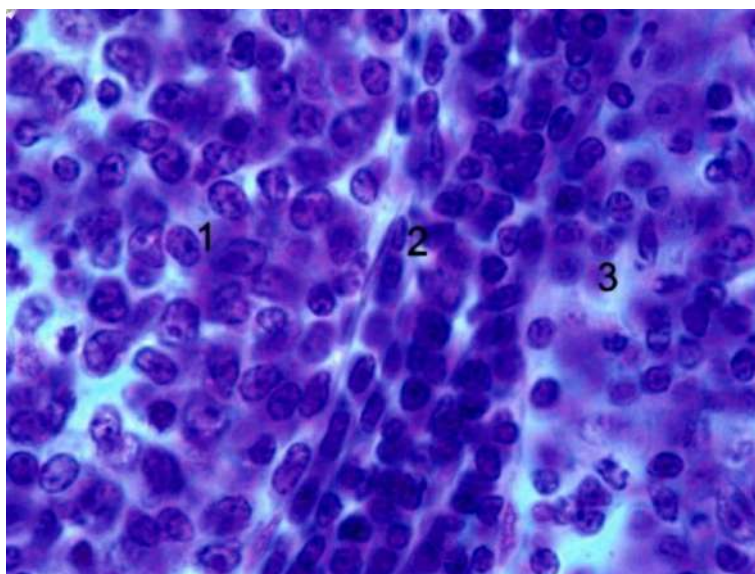
Локализация узелков	Размеры узелков	Возрастные периоды		
		6–9 недель	18–25 недель	новорожденные
Под эпителием миндалины	Диаметр узелков	Нет	$\frac{10,0 \pm 2,0}{8,0 - 12,0}$	$\frac{450,0 \pm 50,0}{400,0 - 500,0}$
	Межузелковое расстояние	Нет	$\frac{8,0 \pm 1,0}{7,0 - 10,0}$	$\frac{30,0 \pm 10,0}{20,0 - 26,0}$
В соединительно-тканной пластинке слизистой оболочки	Диаметр узелков	Нет	$\frac{12,0 \pm 1,0}{9,0 - 14,0}$	$\frac{500,0 \pm 75,0}{470,0 - 550,0}$
	Межузелковое расстояние	Нет	$\frac{8,0 \pm 2,0}{6,0 - 10,0}$	$\frac{55,0 \pm 10,0}{45,0 - 55,0}$

Каждый лимфоидный узелок включает в себя сферический по форме герминативный центр и корону (рисунок 19). Светлые зоны в герминативных центрах новорожденных отсутствуют. Значительная часть клеток в них по морфологическим признакам является малыми лимфоцитами с центрально расположенным ядром, в центре которого определяется большое число глыбок гетерохроматина (рисунок 20). Корону формируют только малые лимфо-

циты. Она симметрична и состоит из 5–7 рядов клеток, воспринимающих гематоксилин более интенсивно, чем клетки герминативного центра. В отдельных зонах герминативного центра обнаружены не лимфоидные клетки, для которых характерны интердигитирующие отростки (рисунок 21). Эти клетки у плодов 18–25 недель развития не контактировали с лимфоцитами.



а)



б)

Рисунок 19 – Лимфоидный узелок язычной миндалины новорожденного: а – герминативный центр (1), венула (2); б – герминативный центр (1); корона (2, 3). Окраска гематоксилином и эозином (а). Окраска парарозанилином и толуидиновым синим (б). Ув. 400 (а); Ув. 900 (б)



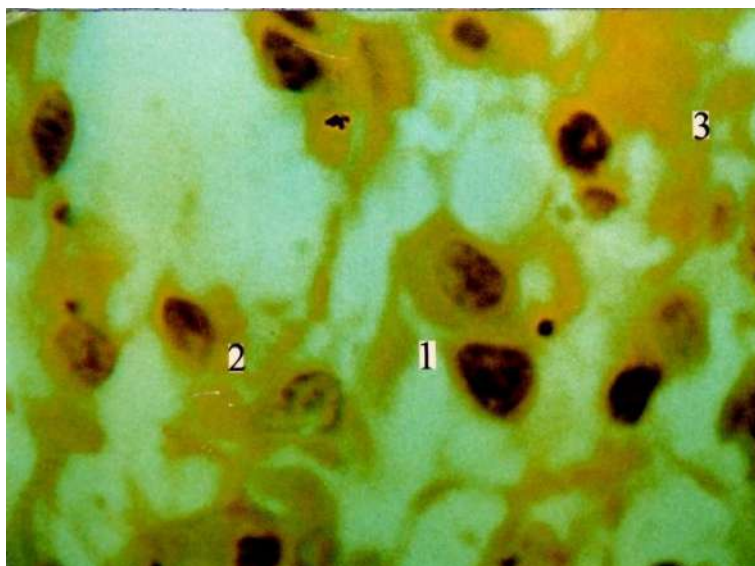


Рисунок 20 – Клеточный состав (1, 2) герминативного центра лимфоидного узелка язычной миндалины новорожденного. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

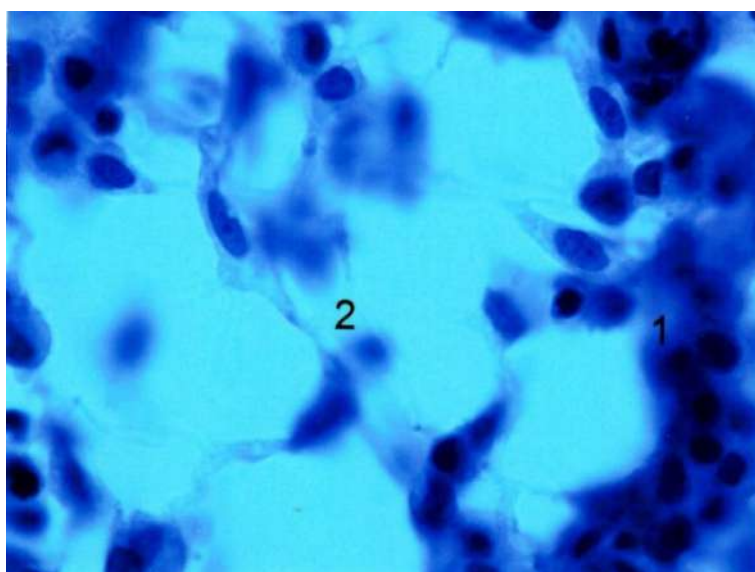
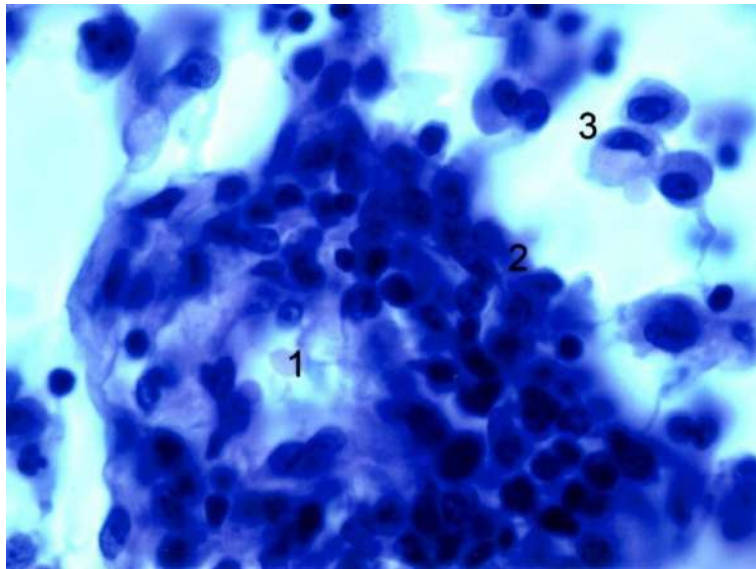
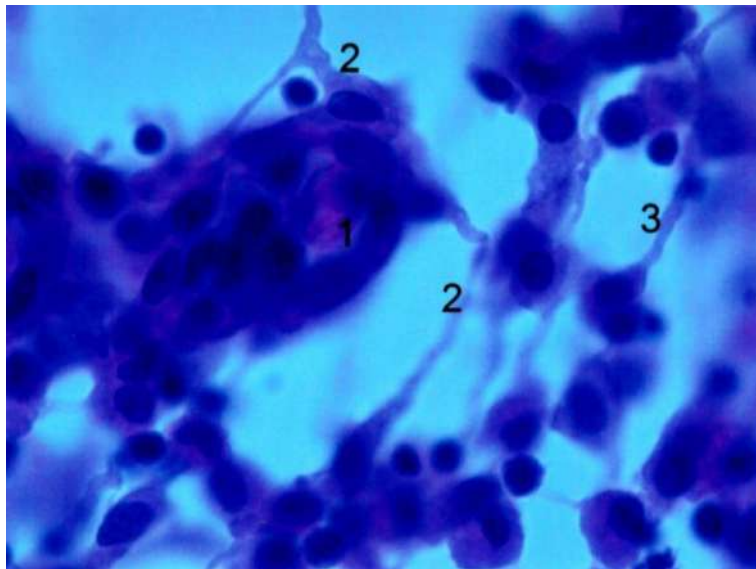


Рисунок 21 – Интердигитирующие клетки в лимфоидном узелке язычной миндалины плода 25 недели развития. Окраска толуидиновым синим. Ув. 900

В последующие сроки наблюдения интердигитирующие клетки формировали синцитиальные связи не только за счет тонких цитоплазматических отростков, но и за счет широких цитоплазматических ламелл (рисунок 22). И отростки, и ламеллы контактировали с лимфоидными клетками и со стенкой венул, в просвете которых определялись не лимфоциты, а эритроциты.



а)



б)

Рисунок 22 – Интердигитирующие клетки в лимфоидном узелке язычной миндалины новорожденного: а – просвет венулы с эритроцитом (1); б – связь интердигитирующей клетки со стенкой венулы (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

В зависимости от плотности цитоплазматического матрикса различались светлые и темные интердигитирующие клетки. По всей вероятности, интенсивность окраски цитоплазмы отражает их различные функциональные состояния. Плотность популяции лимфоцитов в лимфоидных узелках в пренатальном периоде постоянно увеличивается (таблица 4).

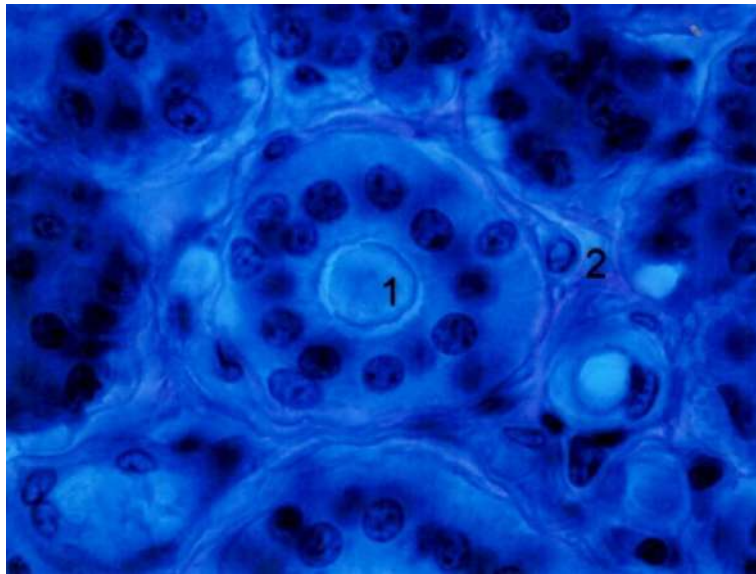
Таблица 4 – Количество лимфоцитов в лимфоидных узелках язычной миндалины в пренатальном периоде онтогенеза ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$  – в одном поле зрения)

Зоны узелка	Возрастные периоды		
	6–9 недель	18–25 недель	новорожденные
Герминитивный центр	4,59 ± 0,3	6,41 ± 0,4	19,2 ± 0,9
Корона	14,4 ± 0,9	20,3 ± 2,4	33,2 ± 0,9

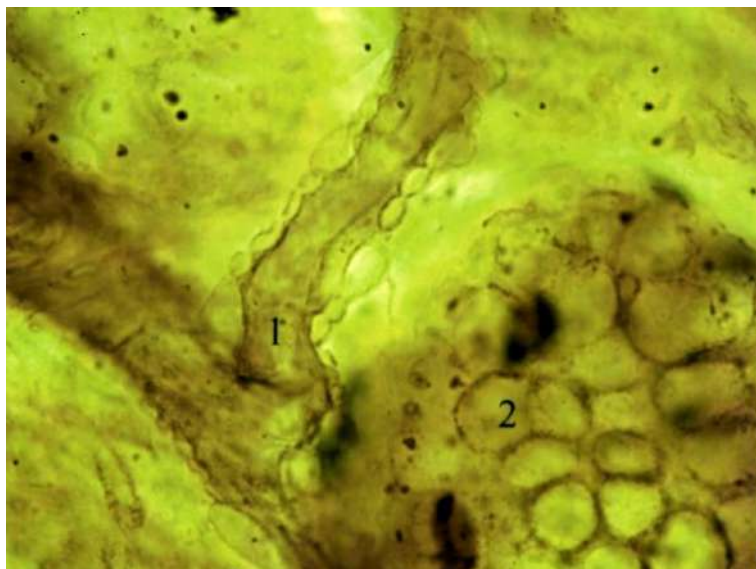
Закладка желез корня языка была обнаружена морфологически в его собственной пластинке слизистой оболочки у плодов 9-й недели развития. У плодов 18-ти недель развития во всех эпителиальных тяжах определялись просветы, заполненные провизорным секретом, а у отдельных из них и сформированные концевые отделы. Их эпителий образует двухслойные альвеолы. При этом внутренние эпителиоциты имеют призматическую форму, а наружные – вытянутую форму. Цитоплазма внутренних эпителиоцитов наполнена каплями секрета, который отодвигает их ядра на периферию. Процесс дифференцировки эпителиоцитов концевых отделов желез Эбнера, расположенных в области желобоватых сосочков завершается у плодов 20–25 недель развития.

Изменяется форма эпителиоцитов внутреннего слоя альвеол: она становится конической, а ядра занимают в них центральное положение. Однако просвет концевых отделов желез Эбнера остается едва заметным: цитоплазма эпителиоцитов окрашивается слабо оксифильно и в ней содержится мелкая зернистость. Железы Эбнера образуют отдельные изолированные группы (6–8 групп), расположенные в области желобоватых сосочков. В свою очередь, начальные отделы каждой из желез состоят из 4–6 отдельных частей, каждая из которых имеет длину от 0,2 до 1,4 мм. Длина же каждого общего выводного протока составляет от 0,5 до 1,0 мм. Все они отрываются в циркулярные «ровики» желобоватых сосочков. У периферически расположенных желобоватых сосочков число желез Эбнера больше, чем у сосочков, расположенных в центре пограничной борозды. В области язычной миндалины располагается так же обособленная группа желез. Каждая железа имеет от 2 до 6 начальных отделов. Длина каждого общего выводного протока, от-

крывающего в крипту миндалина, значительно варьирует – от 0,7 до 8,0 мм. У новорожденных в корне языка определяется от 16 до 30 желез, имеющих дефинитивную гистоструктуру (рисунок 23). В них на периферии концевых отделов мукоциты прикрыты колпачками из сероцитов, образующих белковые полулуния Джианнуци, а секреторные концевые отделы и вставочные протоки окружены миоэпителиальными клетками. Кроме того, между сероцитами сформирована специализированная система межклеточных канальцев.



а)



б)

Рисунок 23 – Железы корня языка новорожденного: а – ацинус (1); миоэпителиальная клетка (2); б – венула (1); серозные полулуния Джианнуци (2). Окраска по Ван Гизону (а).

Универсальный метод импрегнации (б). Ув. 900

Посткапиллярные венулы выявлены в периузелковой лимфоидной ткани у плодов 18 недель развития. Просвет их был чрезвычайно узок и содержал не более 2–3 клеток, которые по своим морфологическим признакам являются, очевидно, нейтрофильными гранулоцитами. Стенка венулы была образована не менее 9–12 эндотелиоцитами, расположенными на базальной мембране, связанной, в свою очередь, с перивазальными клетками. Эти клетки являются составной частью синцития, образованного периузелковой лимфоидной тканью (рисунок 24).

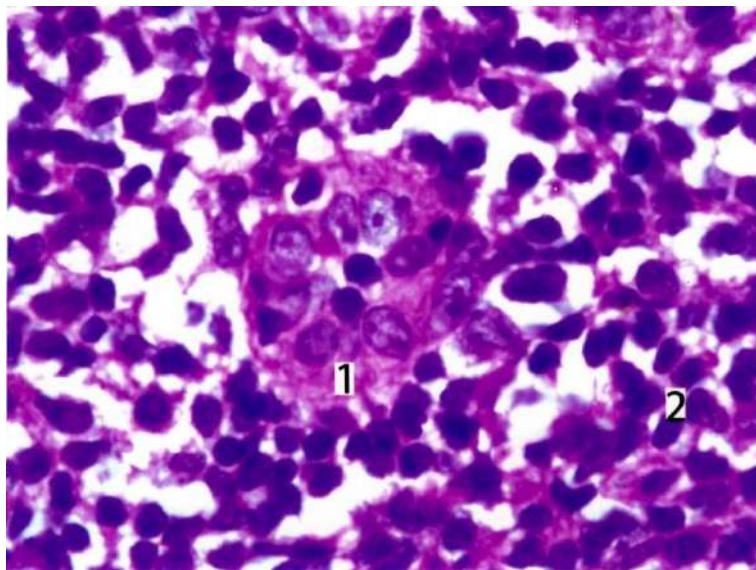


Рисунок 24 – Посткапиллярная венула (1) в периузелковой лимфоидной ткани язычной миндалины (2) плода 18 недель развития. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600

Полученные данные свидетельствуют о том, что миграции лимфоцитов из кровеносного русла в лимфоидную ткань язычной миндалины не происходит, т.е. «миграция неэффективная». У плодов 25 недель развития просвет посткапиллярных венул увеличивается и в нем, а так же среди эндотелиоцитов, определялись нейтрофильные гранулоциты (рисунок 26). При этом высота эндотелиоцитов уменьшалась, но неравномерно. Поэтому общий вид люминарной поверхности эндотелия венулы принимает вид «булыжной мостовой» (рисунок 25).

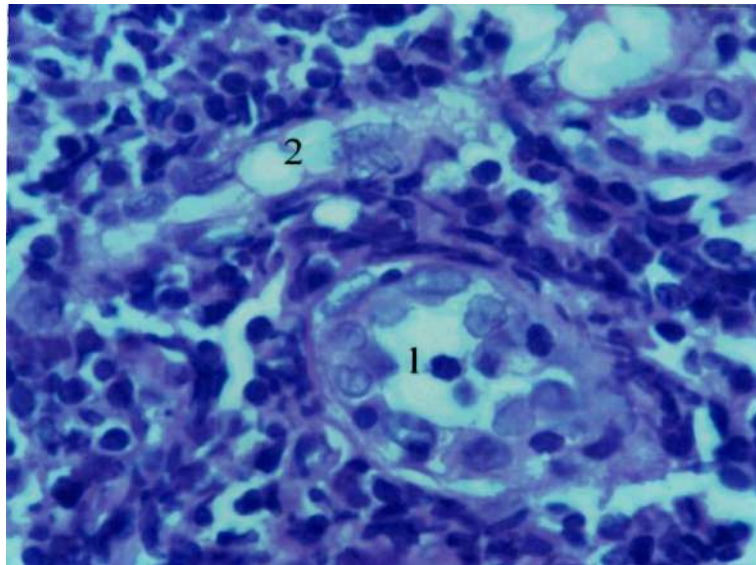
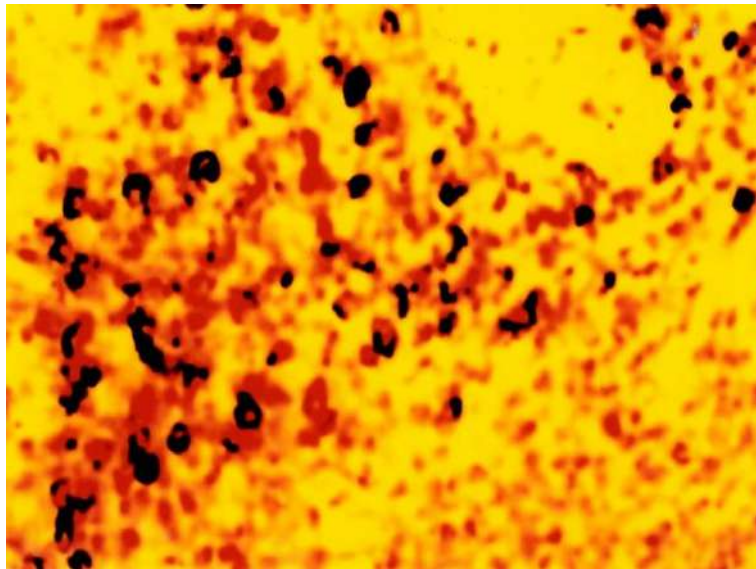
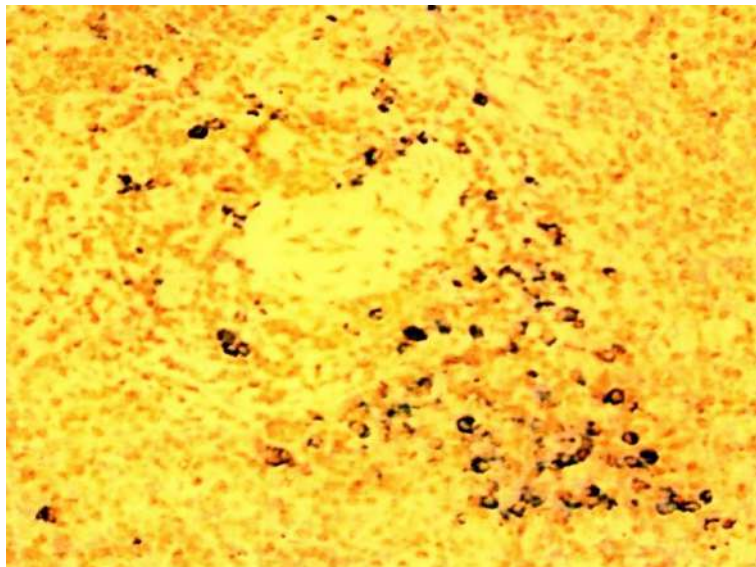


Рисунок 25 – Посткапиллярная венула (1) в периузелковой лимфоидной ткани (2) язычной миндалины плода 25 недель развития. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 600

Для лимфоцитов же оставался статус – «неэффективной миграции». И, тем не менее, при иммунофенотипировании клеток в периузелковой лимфоидной ткани, большая часть их экспрессировала молекулы CD3<sup>+</sup> и CD5<sup>+</sup>. Однако, в этой T-зависимой зоне были обнаружены и клетки, меченные молекулами CD20<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup>. Изучение фронтальных и продольных серийных срезов лимфоидных узелков позволило установить, что в их герминативных центрах находятся широкие посткапиллярные венулы (диаметр  $19,7 \pm 0,9$  мкм) и собирательные венулы. Их просвет «нафарширован» циркулирующими иммунными клетками, которые свободно эмигрировали в лимфоидную ткань (рисунок 27). Индекс «эффективной миграции» составлял  $7,2 \pm 0,8$  усл. ед. Наряду с микрососудами, содержащими в своем просвете только лимфоциты, в герминативных центрах узелков выявлены артериолы с мощной мышечной оболочкой. Это дает основание считать, что они резко повышают сосудистое сопротивление и функционируют, как конфузоры, то есть на входе в капиллярное русло они значительно снижают перфузионное давление и увеличивают скорость кровотока (рисунок 28).



а)

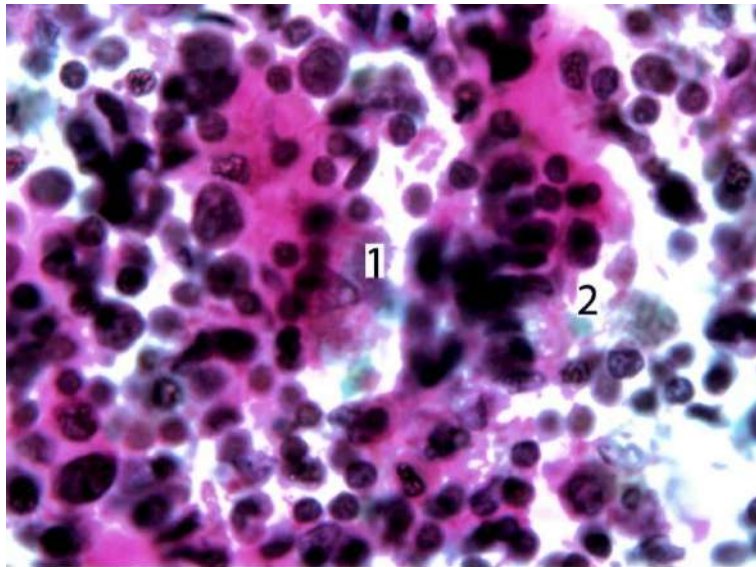


б)

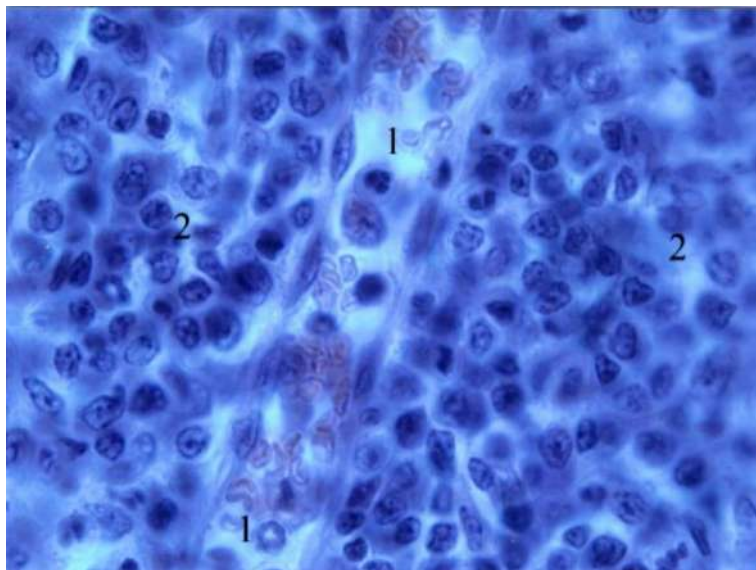
Рисунок 26 – Локализация CD5<sup>+</sup>-позитивных (а) и CD19<sup>+</sup> лимфоцитов в периузелковой лимфоидной ткани язычной миндалины плода 25 недель развития. Тестирование моноклональными антителами. Ув. 400

Артериолы конически суживаются до размеров капилляров, имеющих значительную протяженность, равную до двух третей радиуса узелка, но не дающих боковых ответвлений (рисунок 29). Капилляры переходят в посткапиллярные венулы с обычным плоским эндотелием, имеющим диаметр 16,0–20,0 мкм. Капилляры и посткапиллярные венулы фиксируются ретику-

линовыми волокнами к фиброзной строме лимфоидных узелков, выполняющей роль стропных филаментов.



а)



б)

Рисунок 27 – Фронтальный (а) и продольный (б) срезы посткапиллярных венул (1) герминативного центра лимфоидного узелка (2) язычной миндалины новорожденного.

Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900 (а, б)



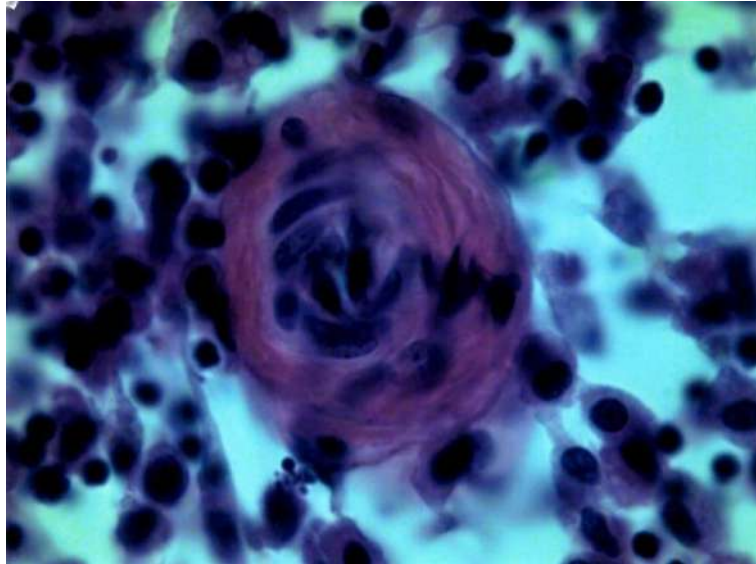


Рисунок 28 – Артериола (1) герминативного центра (2, 3) лимфоидного узелка язычной миндалины новорожденного. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

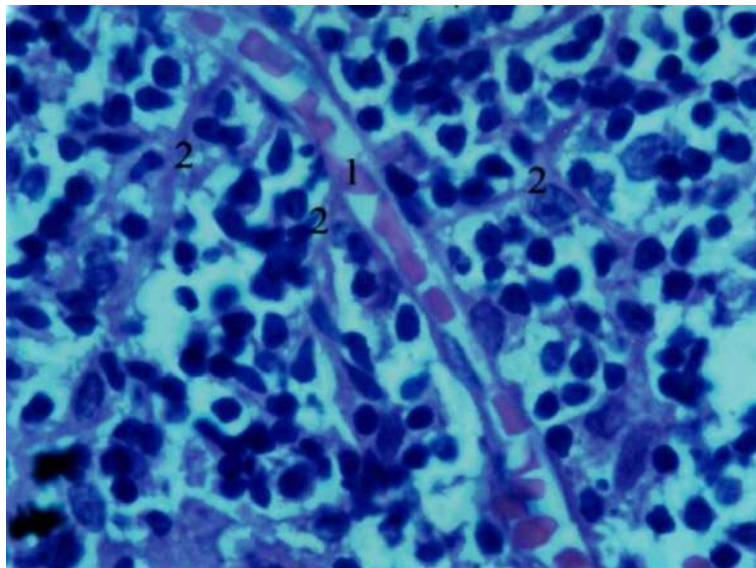


Рисунок 29 – Кровеносный капилляр (1) герминативного центра лимфоидного узелка (2) язычной миндалины новорожденного. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

Такая конструктивная композиция обеспечивает высокую устойчивость микрососудов герминативного центра к изменению трансмурального давления. Следует так же отметить и высокий гематокрит в этих микрососудах. Учитывая практически полное отсутствие эритроцитов в посткапиллярных венулах с высоким эндотелием, можно предполагать о существовании в мик-

рососудистом русле лимфоидных узелков и периузелковой лимфоидной ткани функционального механизма сепарации крови. Однако, на основании изучения микрососудистого русла только на серийных гистологических срезах решить этот вопрос не представляется возможным.

### **3.2 Морфофункциональные изменения язычной миндалины в постнатальном периоде онтогенеза**

У людей зрелого возраста поверхность корня языка составляла от 12,0 до 19 см<sup>2</sup>, а толщина покрывающего эпителия – от 0,7 до 1,2 мм. Язычная миндалина контурировалась нечетко. Она занимала лишь небольшой участок площади корня языка, составляющий от 5,0 до 10,0 см<sup>2</sup>. Границы язычной миндалины: передняя на расстоянии 2,0–4,0 мм от желобоватых сосочков, задняя – на 3,0–5,0 мм от надгортанника. Латеральные границы ее соответствовали нижним полюсам небных миндалин. Одиночная язычная миндалина обнаружена в 2-х случаях: (28,5 %) у людей зрелого возраста, в 3-х случаях (45,4 %) – у людей пожилого возраста и в 9-ти случаях (52,9 %) – у людей старческого возраста. При этом поверхность над миндалинами во всех случаях была гладкой, а контуры лимфоидных узелков выглядели уплощенными. Количество узелков в одиночных язычных миндалинах чрезвычайно вариативно. Так, у людей зрелого возраста оно варьировало от 37 до 119, у людей пожилого возраста – от 29 до 140, у людей старческого возраста – от 19 до 125. Двойная язычная миндалина наблюдалась у людей зрелого возраста в 5-ти случаях (71,5 %), у людей пожилого возраста – в 6-ти случаях (54,6 %), у людей старческого возраста – в 8-ми случаях (47,1 %). Число лимфоидных узелков в правой миндалине (от 50 до 140), как правило, превышало их число в левой миндалине (от 42 до 128). С увеличением возраста происходило сближение лимфоидных узелков за счет уменьшения площади периузелковой лимфоидной ткани (рисунок 30).

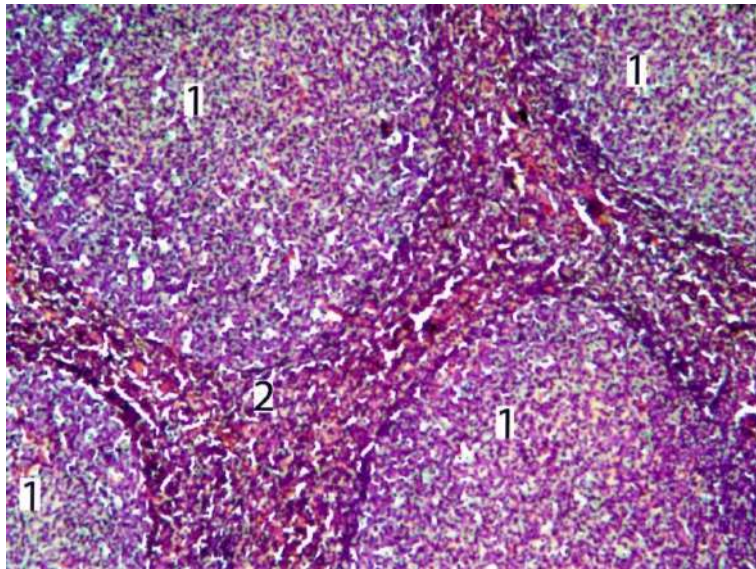


Рисунок 30 – Группа лимфоидных узелков (1) язычной миндалины мужчины 42 лет; 2) периузелковая лимфоидная ткань. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

В корне языка людей зрелого возраста собственная пластинка слизистой оболочки достигает значительных размеров (от 0,6 до 1,1 см) и содержит большой объем рыхлой соединительной ткани. Здесь находятся наиболее крупные внутриорганные артерии и вены языка (рисунок 31).

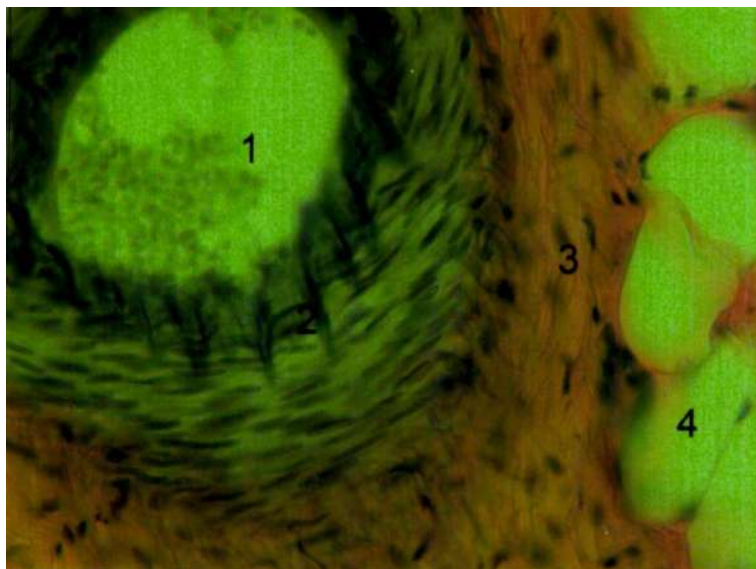
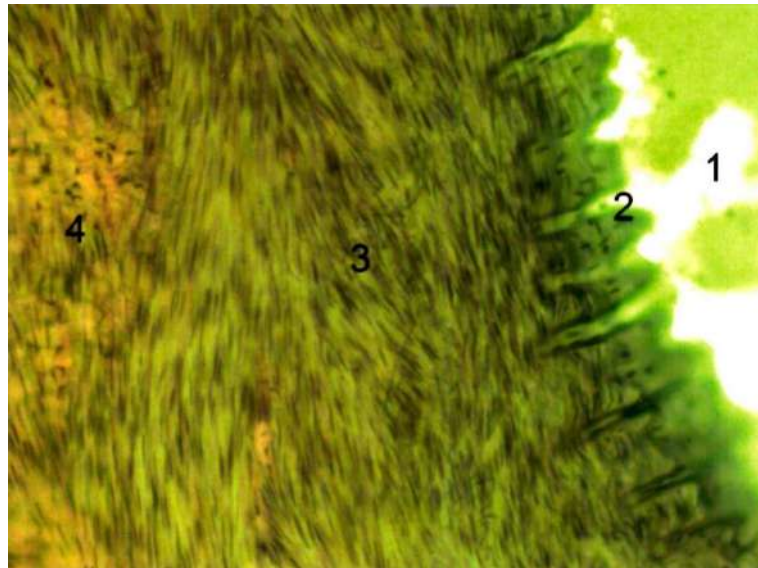
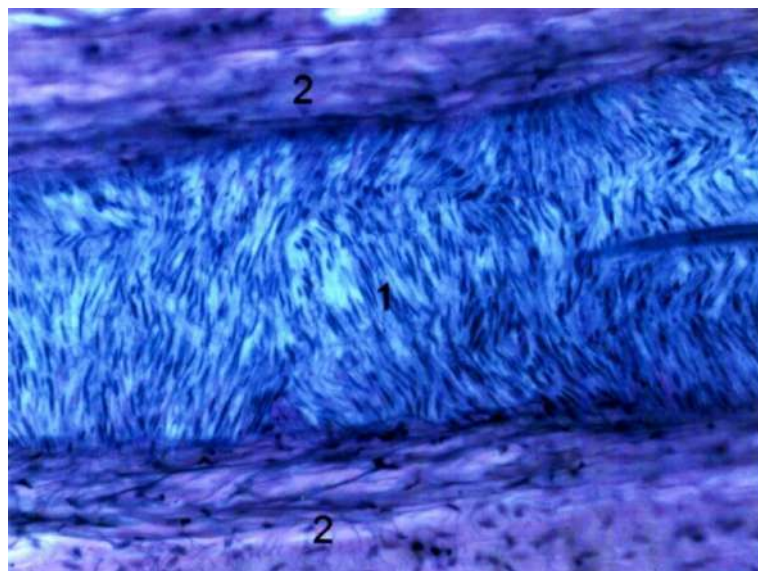


Рисунок 31 – Внутриорганный артерия языка женщины 57 лет: 1) просвет артерии; 2) мышечная оболочка; 3, 4) адвентиция. Окраска по Ван Гизону. Ув. 400

Артерии корня языка имеют нетипичную гистоструктуру стенки. Интима их состоит из отдельных фрагментов, разделенных промежутками, глубоко внедряющимися в мышечную оболочку. Сама мышечная оболочка образована переплетающимися пучками гладких миоцитов (рисунок 32).



а)



б)

Рисунок 32 – Гистоструктура стенки внутриорганных артерий корня языка мужчины 69 лет:

а – просвет артерии (1); интима (2); мышечная оболочка (3); адвентиция (4);

б – мышечная оболочка (1); адвентиция (2). Окраска по Ван Гизону (а);

окраска парарозанилином (б). Ув. 900 (а); Ув. 600 (б)

Даже артерии малого диаметра (200,0–250 мкм) имеют мощную мышечную оболочку и широкую адвентицию, непосредственно переходящую в рыхлую соединительную ткань собственной пластинки слизистой оболочки корня языка (рисунок 33). Внутриорганные вены корня языка не сопровождают внутриорганные артерии, превосходят их по диаметру в 1,5–20, раза, у них нет выраженной мышечной оболочки, но есть эндотелиальные клапаны (рисунок 34). Особой сложности архитектоника внутриорганного кровеносного русла слизистой оболочки достигает в задних отделах корня языка, там, где локализована язычная миндалина (рисунок 35). Лимфатические микрососуды слизистой оболочки корня залегают на разной глубине в ее рыхлой соединительной ткани.

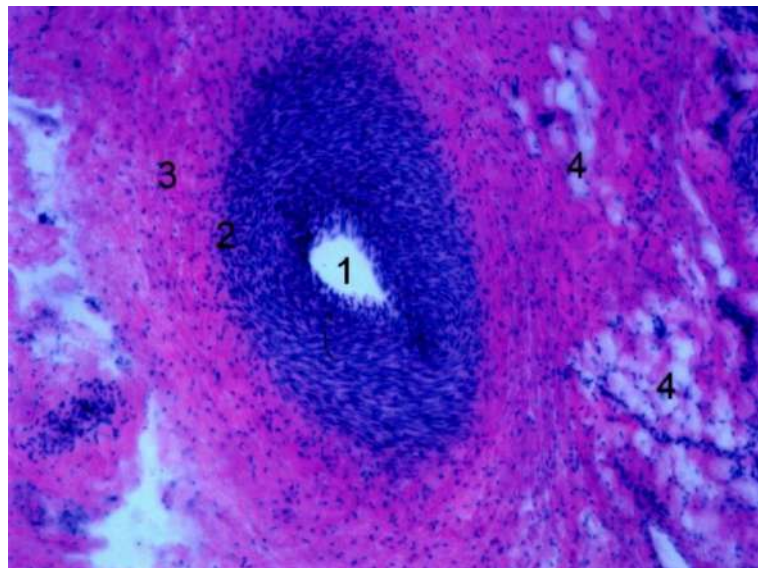


Рисунок 33 – Внутриорганный артерия малого диаметра корня языка мужчины 43 лет:

1) просвет артерии; 2) мышечная оболочка; 3) адвентиция; 4) жировая ткань.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

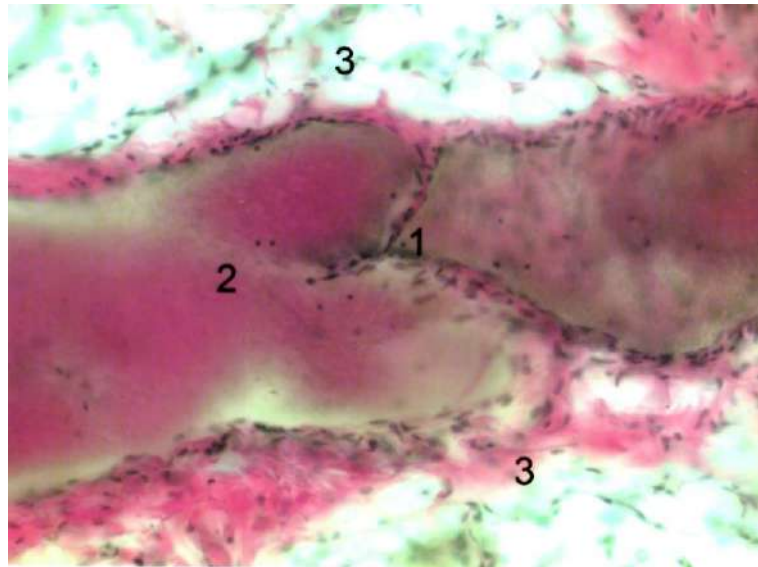
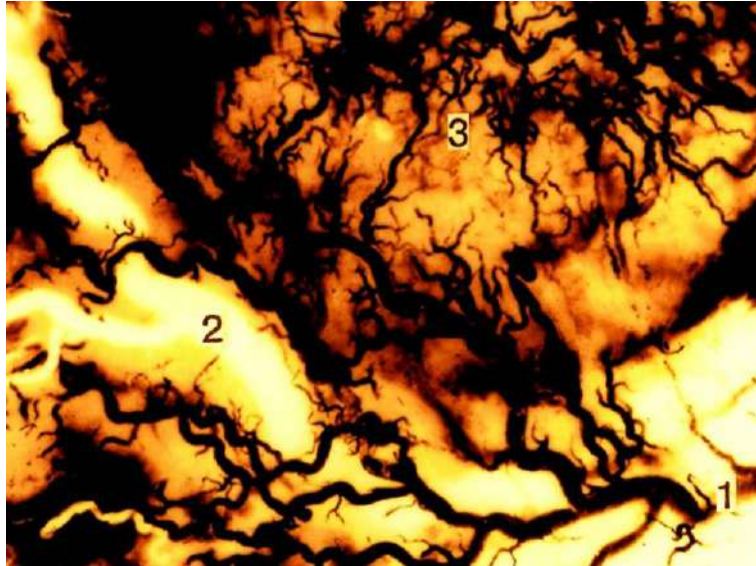
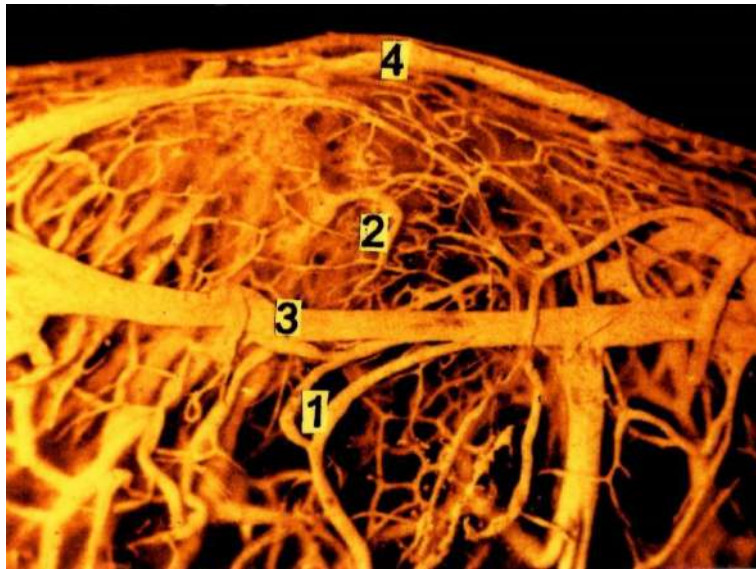


Рисунок 34 – Внутриорганный вена корня языка мужчины 43 лет: 1) клапан; 2) просвет вены; 3) рыхлая соединительная ткань. Окраска по Ван Гизону. Ув. 600

Поверхностно расположены слепоначинающиеся лимфатические капилляры диаметром от 15,0 до 39,0 мкм ( $21,5 \pm 1,7$  мкм), в просвете которых постоянно определялись лимфоциты и фрагменты эритроцитов. Стенка капилляров была образована эндотелиоцитами, ядра которых незначительно выступали в их просвет. Люминальная поверхность эндотелиального пласта не имела цитоплазматических отростков (рисунок 36). Плотность лимфатических капилляров на площади 1,0 мм<sup>2</sup> составляла от 2,0 до 12,0 ( $7,0 \pm 1,6$ ). Лимфатические капилляры, расположенные в глубине рыхлой соединительной ткани, практически на уровне мышечной оболочки, так же начинались слепо, но имели довольно острый начальный отдел (рисунок 36). В просвете их определялась окрашенная лимфа, содержащая не только лимфоциты, но и округлые, различных размеров, липидные капли. По всей вероятности, это резорбированные из полости рта хиломикроны.



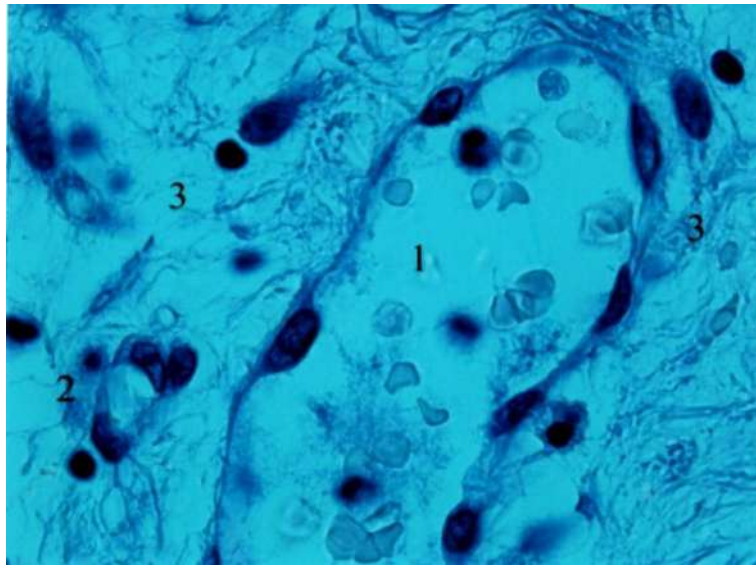
а)



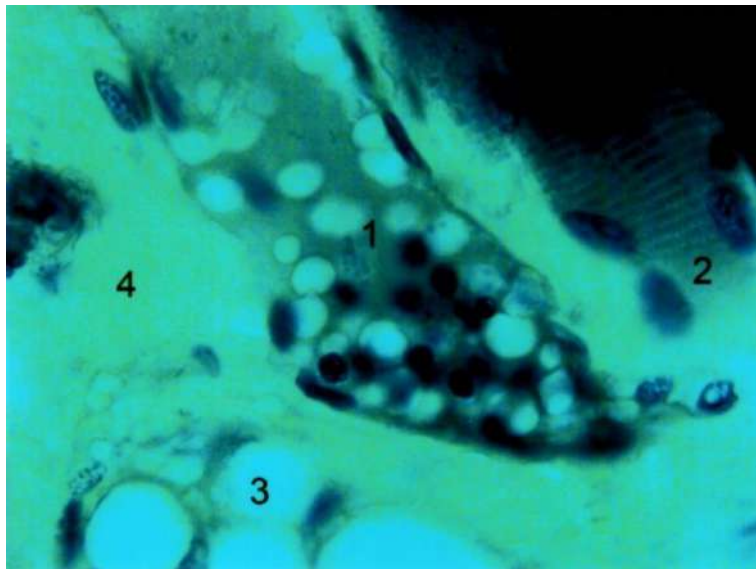
б)

Рисунок 35 – Внутриорганное кровеносное русло корня языка мужчины 39 лет в области язычной миндалины: а – фронтальный срез: венула (1); вена (3); капилляры (2); артерия (4); б – горизонтальный срез: артерия (1); вена (2); капилляры (3).

Интрасосудистая импрегнация азотнокислым серебром. Ув. 100



а)



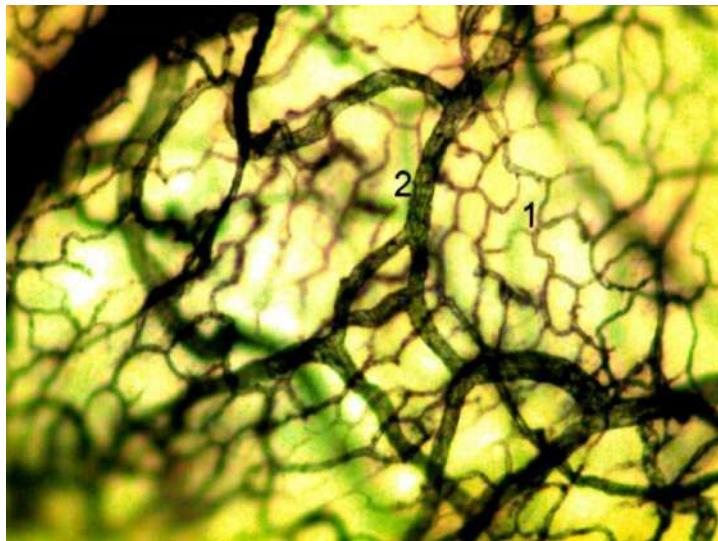
б)

Рисунок 36 – Лимфатические капилляры собственной пластинки слизистой оболочки корня языка женщины 59 лет: а – поверхностный капилляр: просвет капилляра (1); венула (2); соединительная ткань (3); б – глубокий капилляр: просвет капилляра (1); мышечное волокно (2); адипоциты (3); соединительная ткань (4). Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900

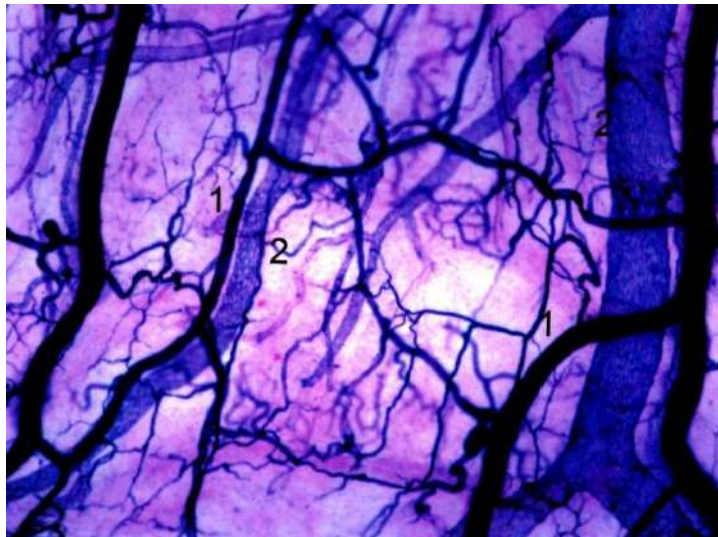
Микрососудистое русло корня языка людей зрелого возраста имеет выраженные специфические особенности архитектоники, связанные с нахождением в нем язычной миндалины. Два сосудистых сплетения: подэпителиальное и собственной пластинки слизистой оболочки – сформированы из параллельно



и последовательно соединенных микрососудов (рисунок 37). Сплетение собственной пластинки слизистой оболочки образовано артериолами и артериями небольшого диаметра ( $45,0 \pm 2,1$  мкм), способными регулировать кровоток гладкомышечными и мышечно-эндотелиальными сфинктерами. Кроме того, интенсивность кровотока в микрососудах обоих сплетений слизистой оболочки, регулируют и многочисленные артериоло-венулярные анастомозы, различные как по сложности конструкций, так и протяженности (рисунок 38).

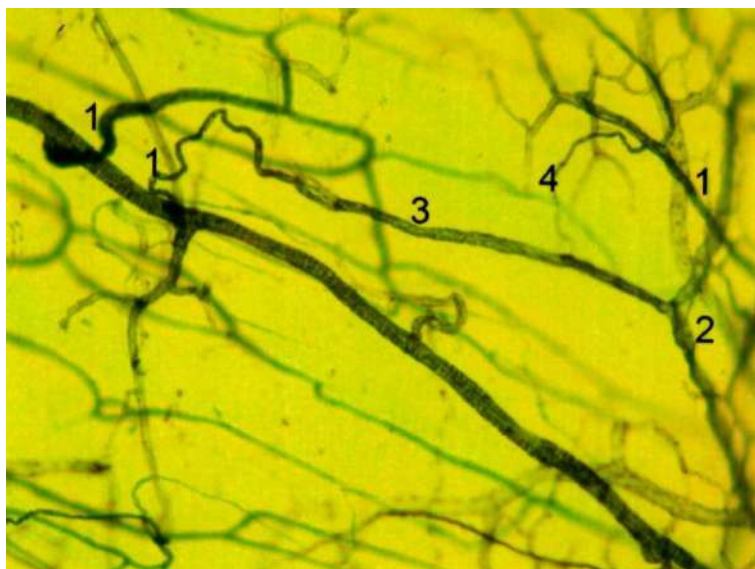


а)

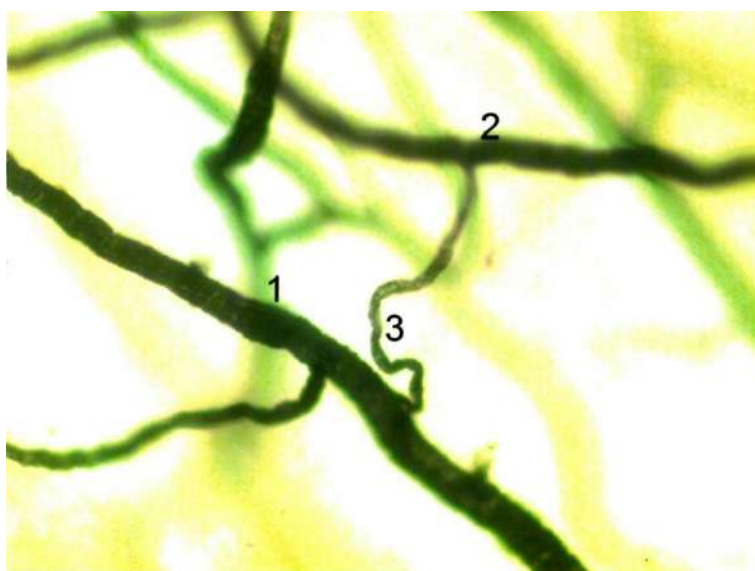


б)

Рисунок 37 – Кровеносное русло слизистой оболочки корня языка мужчины 39 лет:  
 а – подэпителиальное (1) и собственной пластинки слизистой оболочки (2) сплетения;  
 б – сплетение собственной пластинки слизистой оболочки: артерия (1); вена (2).  
 Интрасосудистая импрегнация азотнокислым серебром. Ув. 60 (а). Ув. 400 (б)



а)



б)

Рисунок 38 – Артериоло-венулярные анастомозы в сосудистом сплетении слизистой оболочки корня языка мужчины 49 лет: а – артериола (1); венула (2); анастомоз (3); б – артериола (2); венула (1); анастомоз (3). Интрасосудистая импрегнация азотнокислым серебром. Ув. 200 (а). Ув. 400 (б)

Структура лимфоидных узелков язычной миндалины людей зрелого возраста, по сравнению с новорожденными, значительно изменена. В первую очередь, это связано с образованием светлых зон в их герминативных центрах. Такие изменения обнаружены в  $72,5 \pm 12,7\%$  всех лимфоидных узелков в 7-ми миндалинах людей зрелого возраста. При этом, впервые были обна-

ружены артериолы и венулы, проходящие транзитом через светлые зоны герминативных центров (рисунок 39). Микрососудистое же русло каждого из лимфоидных узелков язычной миндалины сформировано в горизонтальной плоскости, параллельно дорсальной поверхности корня языка (рисунок 40).

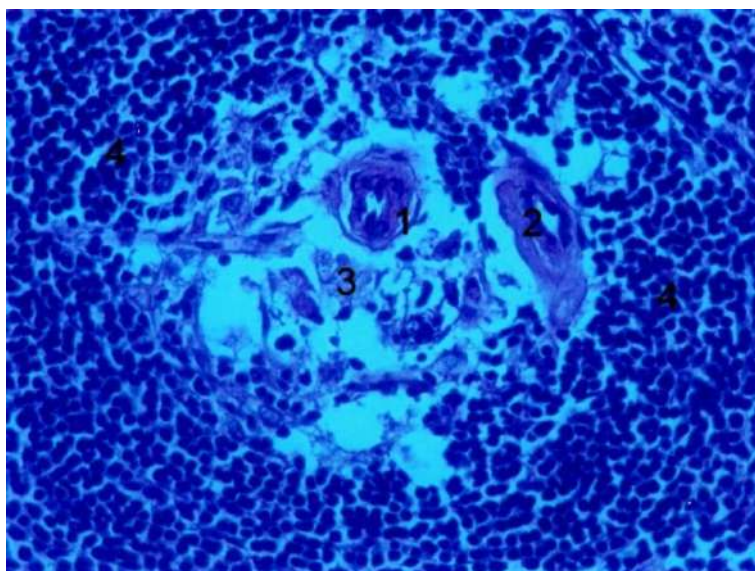


Рисунок 39 – Артериола (1) и венула (2) в светлой зоне (3) герминативного центра лимфоидного узелка (4) язычной миндалины женщины 47 лет. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 200



Рисунок 40 – Микрососудистое русло лимфоидного узелка язычной миндалины мужчины 37 лет. Интрасосудистая импрегнация азотнокислым серебром. Ув. 100

Размеры каждого из лимфоидного узелка увеличивались у людей зрелого возраста, по сравнению с новорожденными, более чем в два раза и составляли от 1200,0 до 1800,0 мкм. Межузелковые же расстояния, напротив, уменьшались и равнялись от 10,0 до 25,0 мкм. Анализ клеточного состава светлых центров лимфоидных узелков показал наличие в них, кроме малых лимфоцитов, и других более крупных клеток – предшественников. Увеличилось число интердигитирующих клеток. Они хорошо видны на гистологических препаратах. Это клетки различных размеров, неправильной формы и обладающие длинными цитоплазматическими отростками (рисунок 41). Интердигитирующие клетки были обнаружены в лимфоидных узелках плодов 25-ти недель развития, а у новорожденных отростки этих клеток уже тесно контактировали со стенкой кровеносных микрососудов.

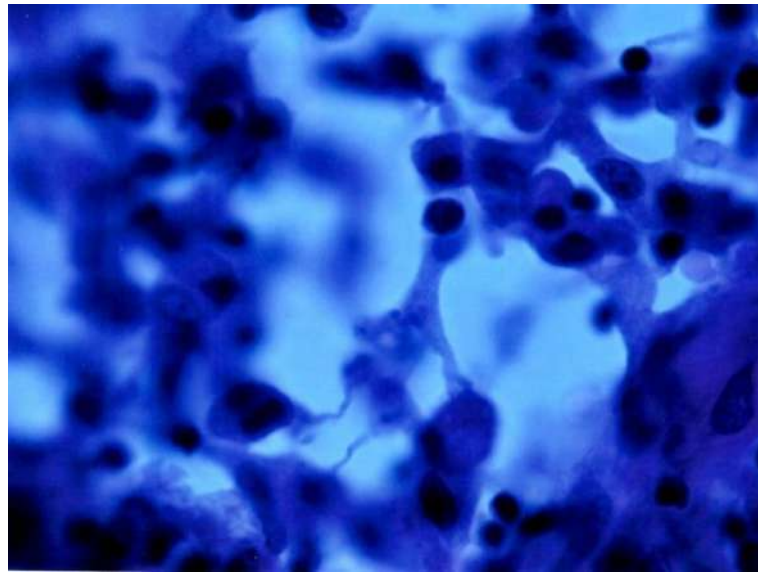


Рисунок 41 – Интердигитирующие клетки в светлой зоне лимфоидного узелка язычной миндалины мужчины 47 лет. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900

На периферии светлых зон герминативных центров у людей зрелого и пожилого возраста постоянно определялись клетки с крупным ядром и широким ободком базофильной цитоплазмы. Это, вероятнее всего, активированные В – лимфоциты (рисунок 42). Митотически делящихся лимфоидных клеток в светлых зонах обнаружено не было. Вокруг венул и посткапилляр-

ных венул с плоским эндотелием были сформированы периваскулярные муфты. Миграция лимфоцитов из кровеносного русла была эффективной, и ее индекс составлял  $32,7 \pm 4,1$  усл. ед., т.е. более чем в 4 раза превышал этот показатель у новорожденных. Каждый лимфоидный узелок окружен периузелковым синусом, из которого лимфоциты, покинувшие герминативный центр, мигрируют в периузелковую лимфоидную ткань (рисунок 43).

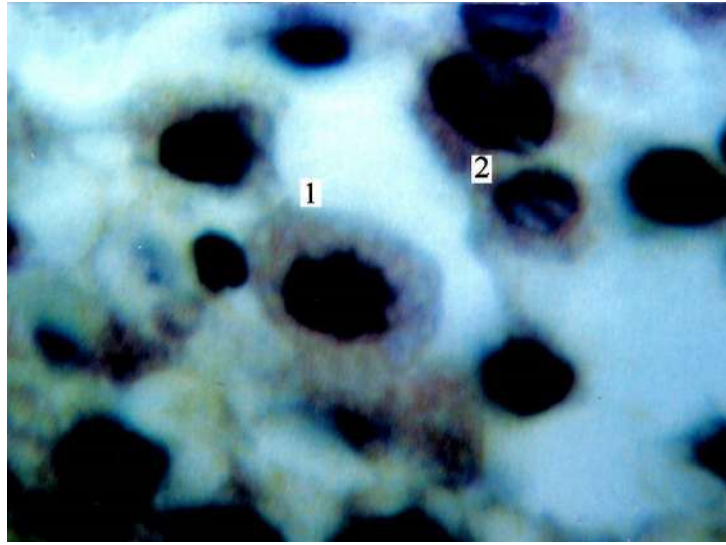


Рисунок 42 – Активированные лимфоциты (1, 2) в светлой зоне герминативного центра лимфоидного узелка язычной миндалины мужчины 47 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

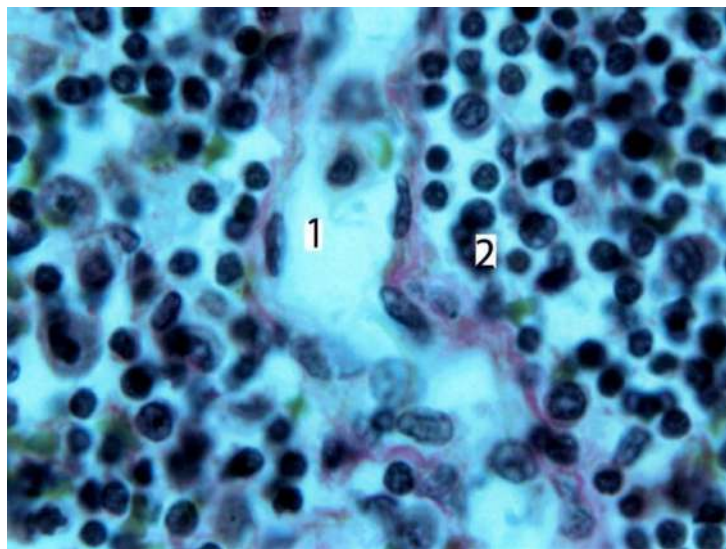


Рисунок 43 – Периузелковый синус (1) лимфоидного узелка (2) язычной миндалины женщины 39 лет. Окраска по Ван Гизону. Ув. 600

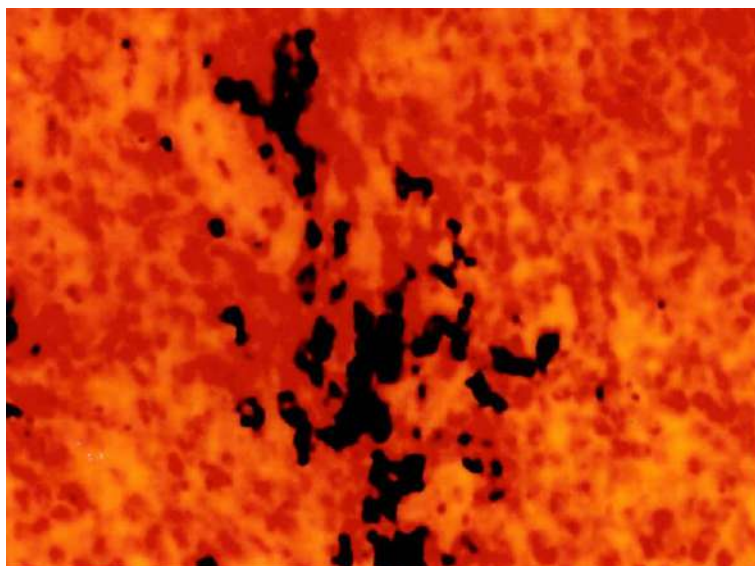


Рисунок 44 – Локализация CD20<sup>+</sup>-позитивных лимфоцитов в герминативном центре лимфоидного узелка язычной миндалины мужчины 37 лет. Тестирование моноклональными антителами. Ув. 400

В светлых зонах герминативных центров выраженную ДАВ-позитивную реакцию давали CD20<sup>+</sup>-лимфоциты, предшественники плазмоцитов, и CD3<sup>+</sup> Т-лимфоциты и CD68<sup>+</sup>-макрофаги. И в то же время в периузелковой лимфоидной ткани, классической Т-зависимой зоне, определялись лимфоциты позитивные к молекулам CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и CD68<sup>+</sup>. Макрофаги и в светлых зонах герминативных центров, и в периузелковой лимфоидной ткани проявляли фагоцитарную активность (рисунок 45). Первые признаки возрастной инволюции лимфоидной ткани язычной миндалины появлялись на фоне ремоделирования ее сосудистого русла. Это относительное увеличение числа малых лимфоцитов, при одновременном уменьшении числа средних и активированных лимфоцитов. Это увеличение и числа ретикулярных клеток, ведущее к склеротической трансформации, и уменьшение массы лимфоидной ткани. Это блокада просвета кровеносных и лимфатических микрососудов лимфоидной ткани активированными нейтрофильными гранулоцитами. Прежде всего, этот процесс касался посткапиллярных венул и афферентных лимфатических микрососудов. Нейтрофильные гранулоциты (от 4 до 10 клеток), связанные между собой тонкими цитоплазматическими отростками, фиксировались к эндоте-

лию микрососудов и полностью перекрывали гемо- и лимфоциркуляцию. Об этом свидетельствует отсутствие в просвете микрососудов других клеточных элементов крови, главным образом эритроцитов (рисунок 46).

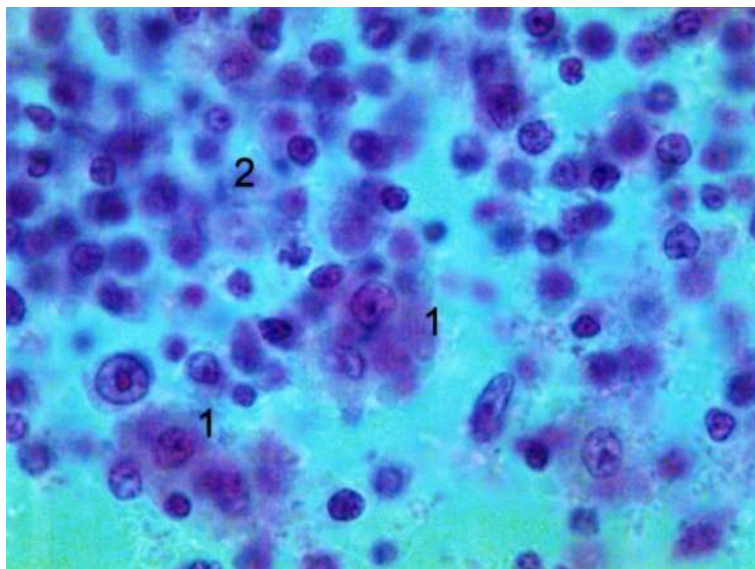


Рисунок 45 – Активированные макрофаги (1) в герминативном центре (2) лимфоидного узелка язычной миндалины мужчины 39 лет. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900

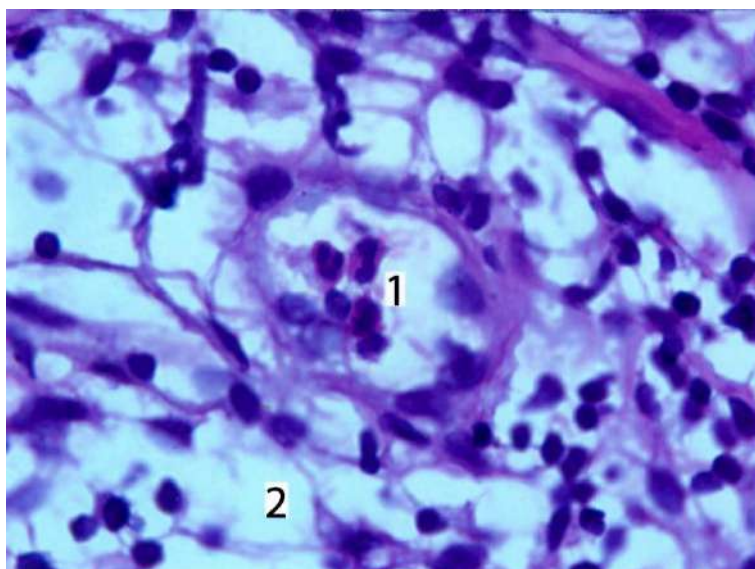
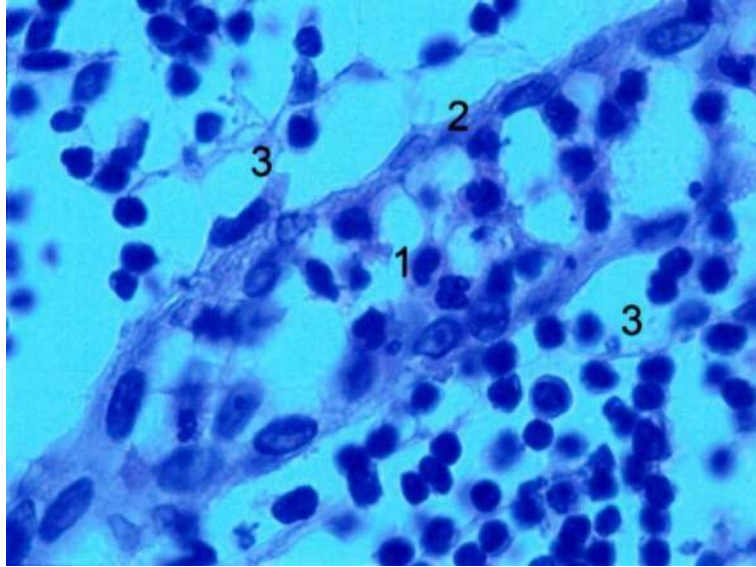
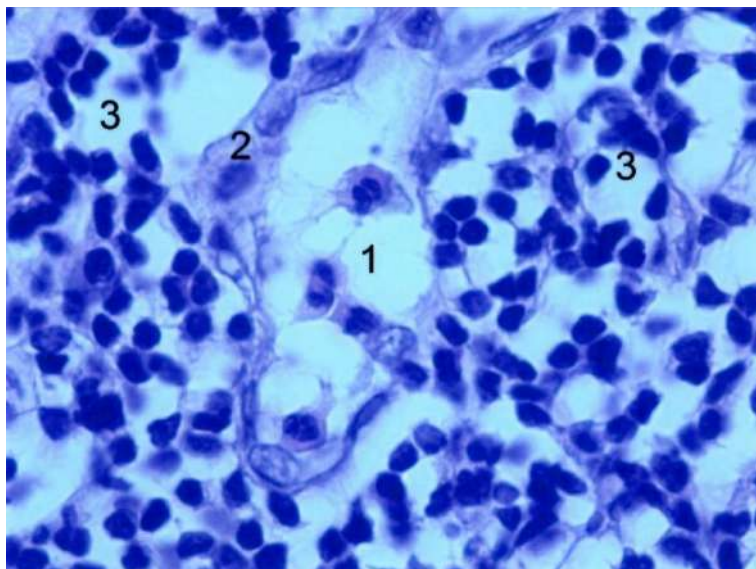


Рисунок 46 – Нейтрофильные гранулоциты (1) в просвете посткапиллярной вены лимфоидного узелка (2) язычной миндалины мужчины 67 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600

При этом активной эмиграции нейтрофильных гранулоцитов из просвета микрососудов, сохранивших свой внутренний диаметр, в окружающую их лимфоидную ткань не происходило (рисунок 47).



а)

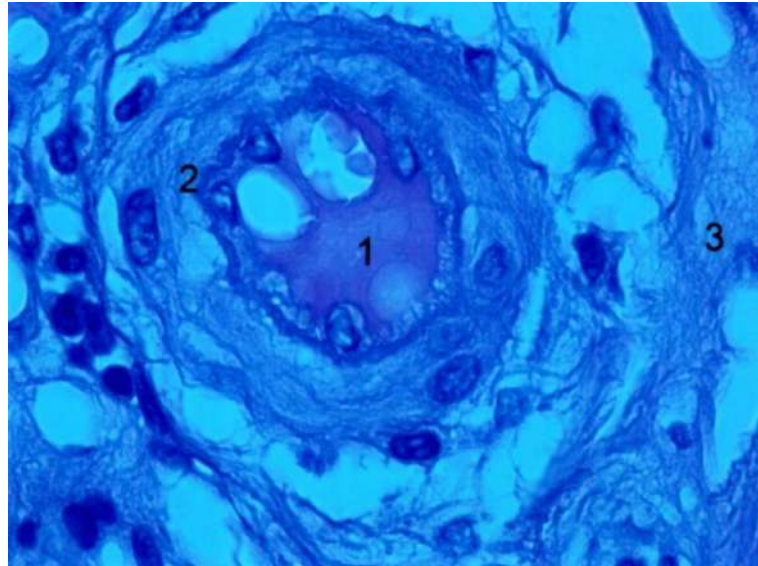


б)

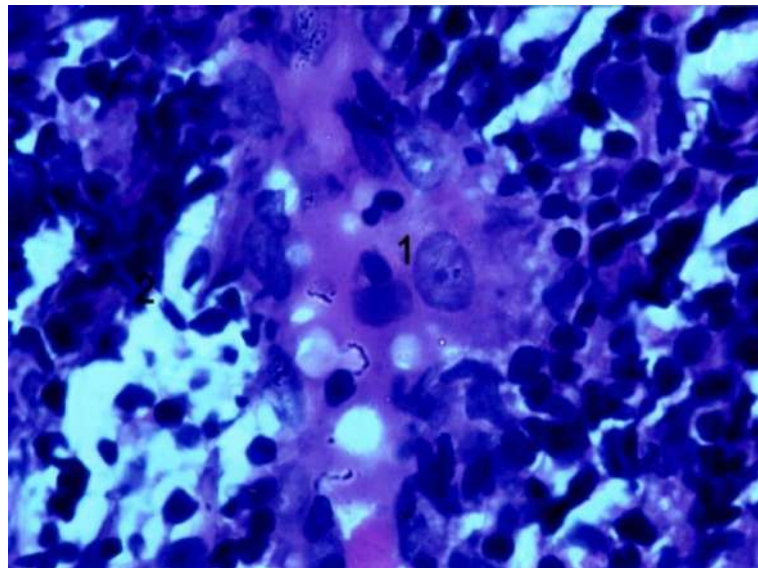
Рисунок 47 – Блокада нейтрофильными гранулоцитами гемо- и лимфоциркуляции в лимфоидной ткани язычной миндалины мужчины 39 лет: а – нейтрофильные гранулоциты в просвете вены (1); малые лимфоциты (2); б – нейтрофильные гранулоциты в просвете лимфатического капилляра (1, 2); малые лимфоциты (3). Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900



В итоге, процесс ремоделирования значительной части микрососудов лимфоидной ткани язычной миндалины лиц пожилого и старческого завершился облитерацией их просвета и исключением из гемолимфоциркуляции (рисунок 48).



а)

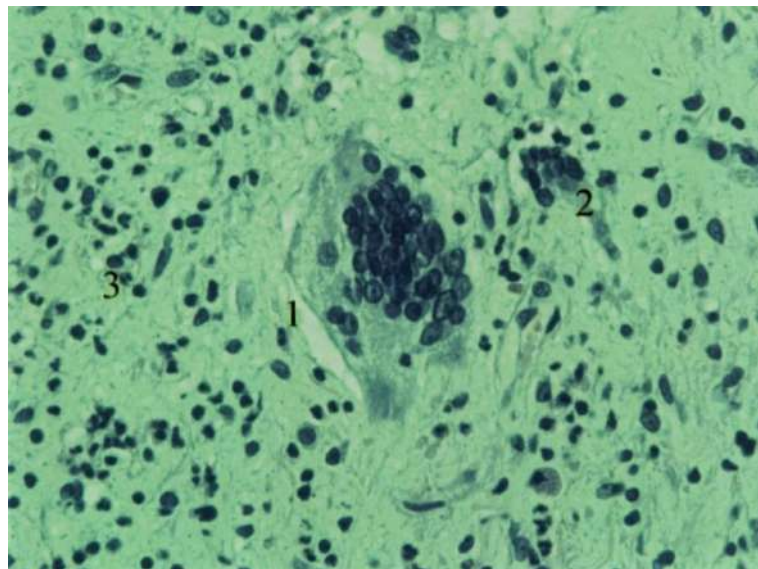


б)

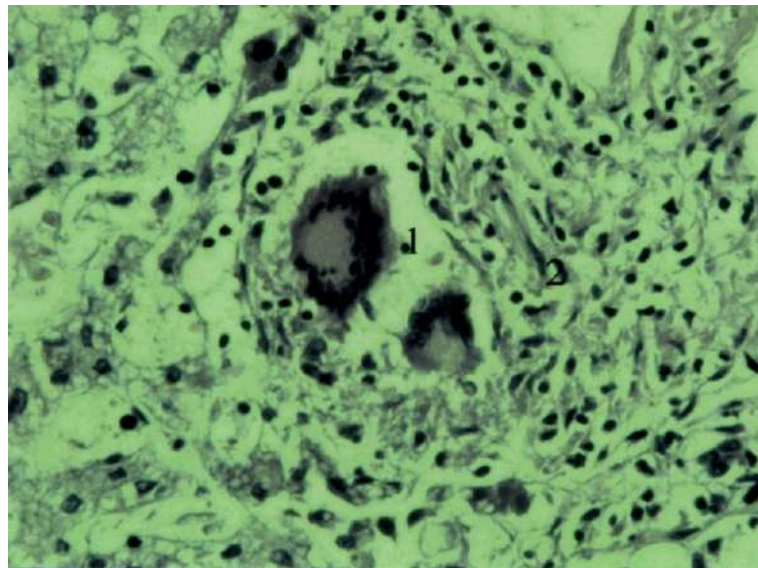
Рисунок 48 – Облитерация просвета (1) артериолы (а) и посткапиллярной вены (б) в склерозированной лимфоидной ткани (2) язычной миндалины мужчины 69 лет.

Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900 (а, б)

Наиболее выраженная акцидентальная трансформация язычной миндалины наблюдалась у пациентов при туберкулезном процессе и ВИЧ-инфицировании. В этих случаях в собственной пластинке слизистой оболочки корня языка определялись неоформленные скопления лимфоцитов и гигантские клетки Пирогова – Лангханса (рисунок 49).



а)



б)

Рисунок 49 – Клетки Пирогова – Лангханса (1) в слизистой оболочке (2) корня языка мужчины 47 (а) и женщины 33 (б) лет. Окраска метиловым зеленым – пиронином. Ув. 200

## ГЛАВА 4 СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНТАКТНОЙ ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ *Bos taurus L.*

Изучение структурной организации язычной миндалины у *Bos taurus L.* проведено по следующим соображениям: 1) она хорошо выражена у копытных [28]; 2) точная локализация ее у *Bos taurus L.* не установлена, хотя она, как и все другие миндалины, является материалом специфического риска [230]; 3) отсутствуют сложности в получении достаточного объема материала, не подвергнутого аутолизу; 4) нет необходимости соблюдения этических нормативов о бережном отношении к экспериментальным животным; 5) есть возможность использовать методы исследования, дающие достоверные результаты только при использовании их в суправитальных условиях [50, 110, 111].

Во всех образцах, использованных для гистологического исследования, лимфоидная ткань была обнаружена в пределах собственной пластинки слизистой оболочки языка и не распространялась на его мышечную оболочку. В первой зоне языка ни в одном случае (из 59) лимфоидная ткань не была обнаружена ни на дорзальной, ни латеральной поверхности. Во второй зоне сформированная язычная миндалина располагалась между пограничной бороздой и тыльным участком желобоватых сосочков. В третьей зоне – определялись только отдельные лимфоидные узелки. Крипты отсутствовали в первом и в третьем отделах слизистой оболочки дорзальной поверхности всех исследованных образцов. Желобоватые сосочки (от 10 до 20) располагались близко друг от друга, но не выступали над поверхностью слизистой оболочки. Сосудистые конструкции желобоватых сосочков, по сравнению с окружающим их сосудистым руслом, оказались достаточно сложными. Они включали в себя многочисленные гемокапилляры, посткапиллярные венулы и циркулярные вены, заложенные в основании валиков сосочков (рисунок 50).

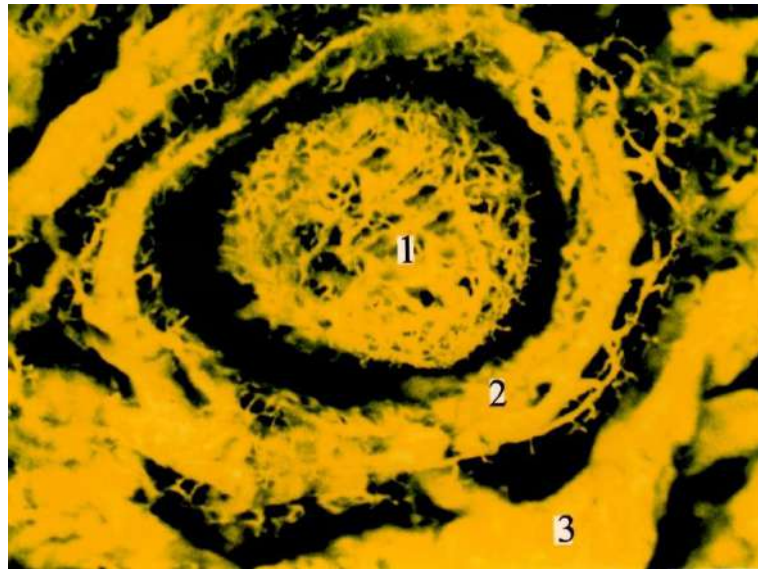


Рисунок 50 – Сосудистые конструкции (1, 2, 3) желобоватого сосочка языка *Bos taurus* L. (возраст 12 месяцев). Интрасосудистая импрегнация по Ранвье. Ув. 56

Центральный желобоватый сосочек, расположенный вблизи слепого отверстия, включал в себя до 5–9 аналогичных сосудистых конструкций, и окруженных общим циркуляторным «ровиком» и одним валиком. Лимфоидная ткань в непосредственной близости от желобоватых сосочков отсутствует. Во второй зоне отдельные лимфоидные узелки локализовались и на латеральных поверхностях языка в 37 (в 62,7 %) исследуемых образцах. Кроме типичного расположения основной массы лимфоидной ткани в области корня языка, она была обнаружена во второй зоне в виде отдельных локальных скоплений без четкого разграничения их от окружающей рыхлой соединительной ткани. Сзади от пограничной борозды слизистая оболочка имела бугристый вид: под многослойным плоским эпителием определялись многочисленные лимфоидные узелки (от 32 до 228), которые в совокупности с неглубокими криптами формировали язычную миндалину. Лимфоидные узелки располагались чрезвычайно плотно, разделяющая их периузелковая лимфоидная ткань имела размеры от 60,0 до 120,0 мкм. Диаметр лимфоидных узелков и их число коррелировал с возрастом животных. Наименьший их диаметр (от 297,0 до 582,0 мкм) и наименьшая их численность в составе язычной

миндалины (от 87 до 109) определялись у животных не моложе 30 месяцев. Для лимфоидных узелков язычной миндалины, независимо от их размеров, существует единая конструкция их сосудистого русла. Источником кровоснабжения каждого лимфоидного узелка является артерия, диаметром от 35 до 50,0 мкм, расположенная на его периферии. Параллельно артерии, но на удалении от нее на 100,0–120,0 мкм, находится вена, практически одинакового с артерией диаметра (40,0–45,0 мкм). Артерия следует по периферии лимфоидного узелка, ответвляя от себя через каждые 300,0–400,0 мкм артериолы, входящие в его паренхиму (рисунок 51).

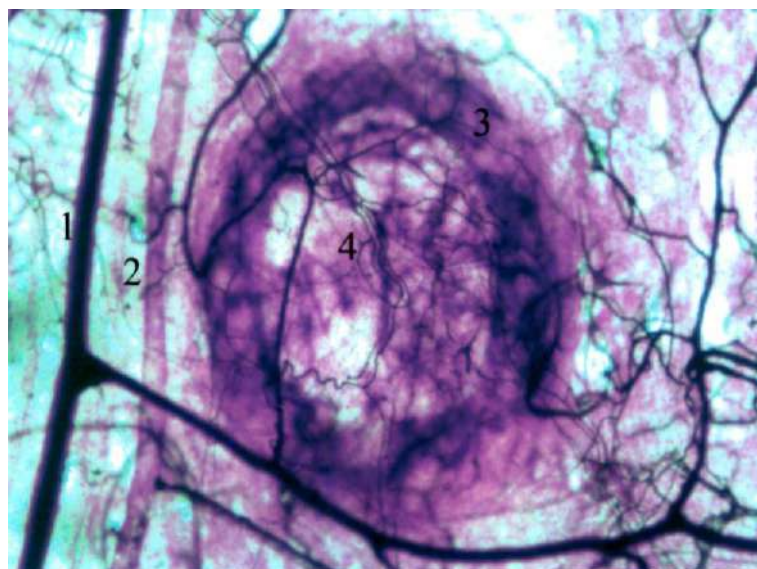


Рисунок 51 – Сосудистое русло лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 18 месяцев): 1) артерия; 2) вена; 3) корона узелка; 4) герминативный центр.

Интрасосудистая импрегнация по Ранвье. Ув. 200

Отличительной особенностью сосудистого русла лимфоидных узелков является чрезвычайно высокая проницаемость стенки его микрососудов. Именно поэтому, слабым раствором азотнокислого серебра импрегнируется не только стенка кровеносных и лимфатических микрососудов, но и паренхима узелков, и окружающая их рыхлая соединительная ткань. После восстановления металлического серебра из раствора редуктором гидрохином, гистологический парафиновый срез окрашивается в яркие тона, от коричневого до ярко красного. Боль-

шая потеря плазмы крови, за счет ее ультрафильтрации через стенку микрососудов узелков, приводит к образованию, с одной стороны лимфы, а с другой стороны – гемоконцентрации в их паренхиме. В непосредственной близости от короны лимфоидных узелков формируются клапанные лимфатические микрососуды, отводящие лимфу из лимфоидной ткани герминативных центров (рисунок 52). В самих же герминативных центрах выявляются большого диаметра лимфатические капилляры, заполненные малыми лимфоцитами (рисунок 53).

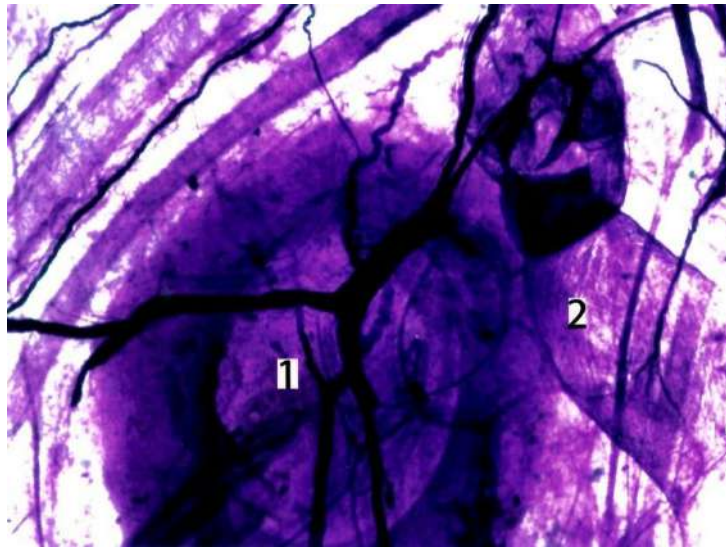


Рисунок 52 – Лимфоидный узелок (1) и лимфатический микрососуд (2) язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 10 месяцев). Интрасосудистая импрегнация по Ранвье. Ув. 200

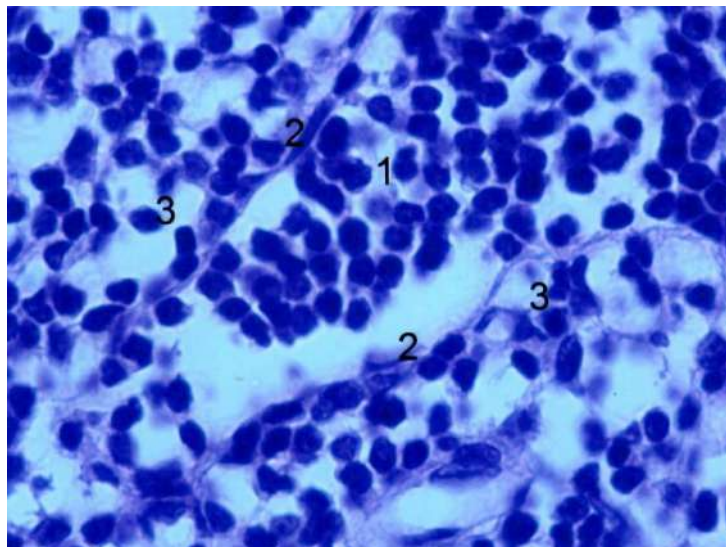


Рисунок 53 – Лимфатический капилляр (1) в герминативном центре (3) язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 11 месяцев). 2) эндотелий лимфатического капилляра. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900

Сосудистые конструкции лимфоидных узелков не имеют значительных анастомических связей с сосудистым руслом окружающими тканями, поэтому их артерии, вероятнее всего, являются артериями конечного типа. При этом и конические по форме артериолы, функционирующие как конфузоры, то есть сосуды со стационарным сопротивлением, так же способствуют стабильности кровотока и резкому снижению перфузионного давления на входе в гемокапиллярную сеть герминативного центра. Возникшая в сосудистых конструкциях лимфоидных узелков гемоконцентрация, устраняется шунтирующими устройствами, находящимися на входе в них и на выходе из них (рисунок 54). Это узкие, но значительной протяженности капилляры (550,0–800,0 мкм), не имеющие боковых ответвлений, впадающие в посткапиллярные венулы и функционирующие как магистральные капилляры.

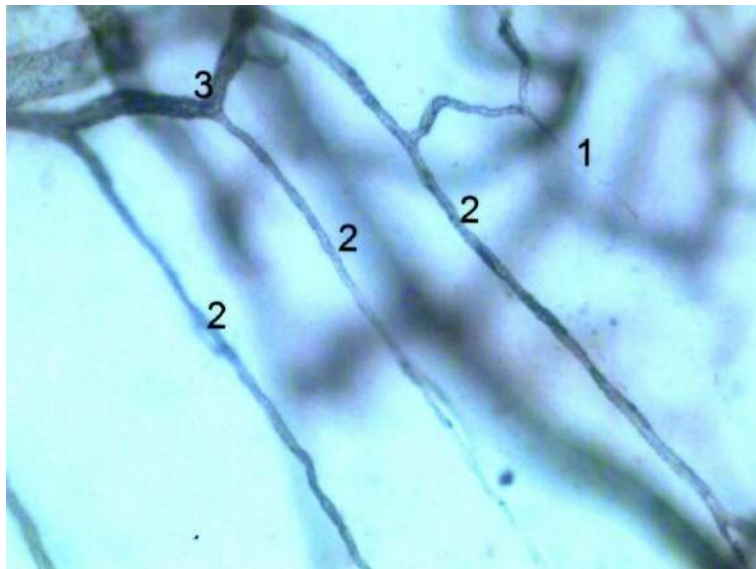


Рисунок 54 – Магистральные капилляры (2) в сосудистой конструкции лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 15 месяцев): 1) нефункционирующий капилляр; 3) посткапиллярная венула. Интрасосудистая импрегнация по Ранвье. Ув. 600

Эндотелиоциты посткапиллярных венул и венул лимфоидных узелков отличаются выраженным полиморфизмом, большой площадью и формой, близкой к форме эндотелиоцитов лимфатических капилляров (рисунок 55). При этом в стенке этих микрососудов так же выявляются интраэндотелиаль-

ные лимфоциты. За пределами лимфоидной ткани никакие венозные микрососуды интраэпителиальных лимфоцитов не содержат. Кроме того, неравномерный внутренний диаметр венул и вен герминативных центров свидетельствует о возможности их перистальтических сокращений.

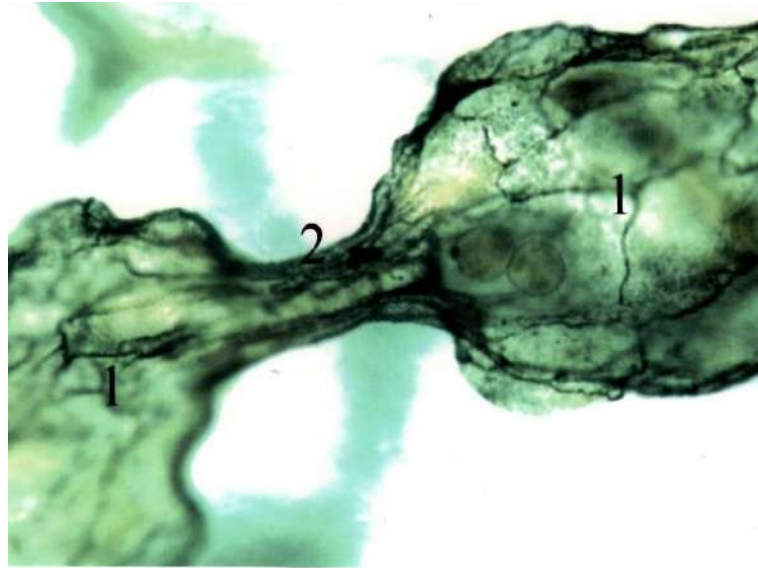


Рисунок 55 – Венола герминативного центра лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 10 месяцев): 1) расширенный участок; 2) спазмированный участок.

Интрасосудистая импрегнация по Ранвье. Ув. 900

Глубокая микрососудистая система герминативных центров формируется артериолами малого диаметра (12,0–14,0 мкм), проникающими в глубину лимфоидной ткани. Здесь формируется диффузная капиллярная сеть с радиально ориентированными ячейками (рисунок 56). Выносящие сосуды – посткапиллярные венулы и венулы диаметром 15,0–19,0 мкм с плоским эндотелием. Небольшой диаметр всех компонентов глубокой микрососудистой системы и незначительные расширения в участках их разветвлений и слияний свидетельствуют о высокой перфузионной скорости и минимальной сосудистой проницаемости в системе. Это типичная нутритивная микрососудистая система. На гистологических фронтальных срезах постапиллярные вены с высоким эндотелием имеют чрезвычайно узкий просвет и содержат в нем не более одного лимфоцита (рисунок 57).



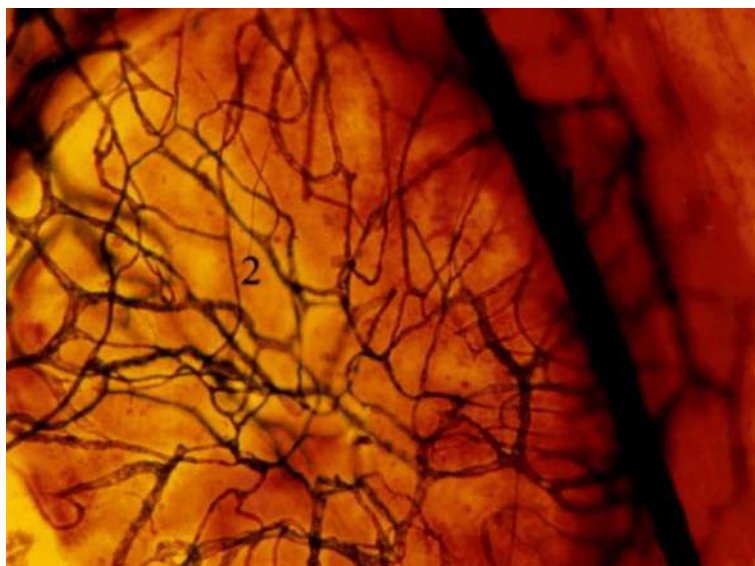


Рисунок 56 – Капиллярная сеть (2) в герминативном центре лимфоидного узелка *Bos taurus* L. (возраст 12 месяцев): 1) артериола. Интрасосудистая импрегнация по Ранвье. Ув. 100

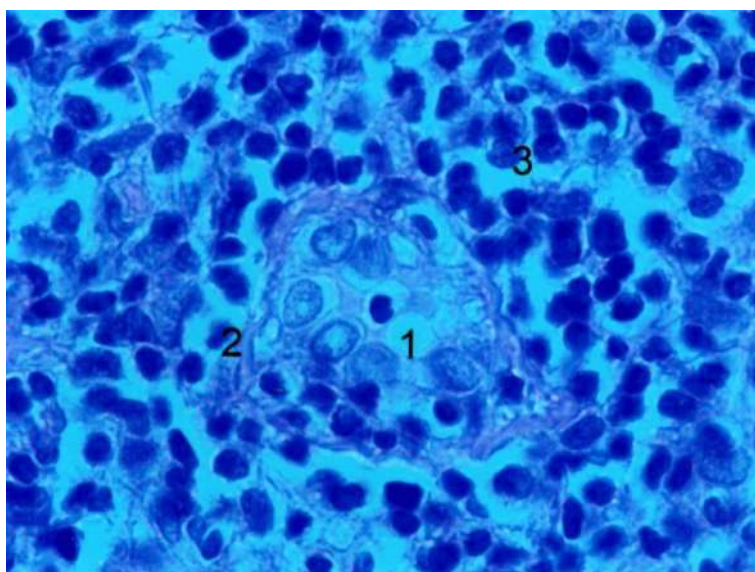


Рисунок 57 – Посткапиллярная венула (1, 2) с высоким эндотелием в герминативном центре лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 10 месяцев). Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 900

Между тем, между базальной мембраной и эндотелиоцитами может находиться от 10 до 15 малых лимфоцитов. Происходила «эффективная миграция» лимфоцитов. Индекс миграционной активности у животных 10 и 19-месячного возраста составлял соответственно  $9,2 \pm 0,9$  усл. ед.

и  $8,0 \pm 0,7$  усл. ед. У животных 30-месячного возраста внутренний диаметр посткапиллярных венул резко увеличивается за счет уплощения эндотелия. Структура стенки также изменяется: базальная мембрана была разрушена, а ядра эндотелиоцитов были распределены на ее фрагментах неравномерно. По периферии посткапиллярных венул иммунциты отсутствуют, поскольку их миграционная активность не эффективна (рисунок 58). Циркуляция же крови в посткапиллярных венулах была сохранена и в их просвете постоянно определялись лимфоциты. Такие структурные изменения посткапиллярных венул обнаружены в 57,5 % лимфоидных узелков, в которых наблюдались признаки возрастной инволюции лимфоидной ткани. Еще 12,7 % посткапиллярных венул в лимфоидных узелках язычной миндалины животных этой возрастной группы подверглись полной облитерации (рисунок 59). Таким образом, только 29,8 % посткапиллярных венул лимфоидных узелков могли участвовать в рециркуляции лимфоцитов.

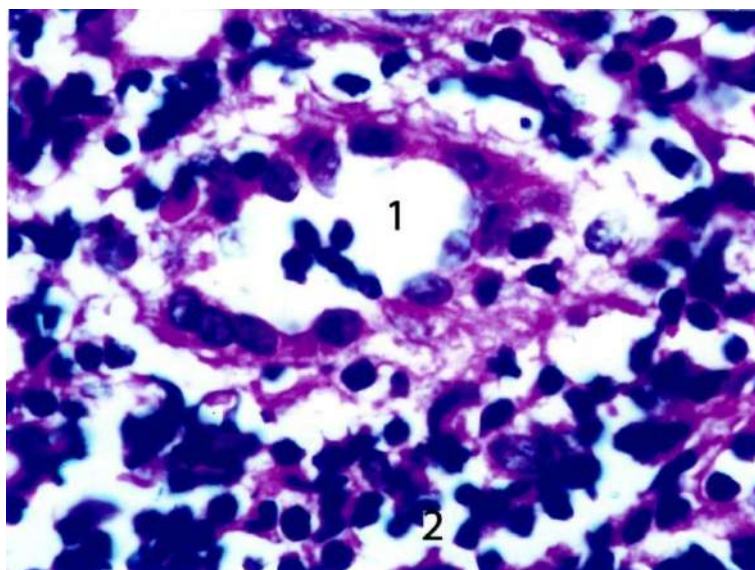


Рисунок 58 – Посткапиллярная венула (1) с плоским эндотелием в герминативном центре лимфоидного узелка (2) язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 30 месяцев). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

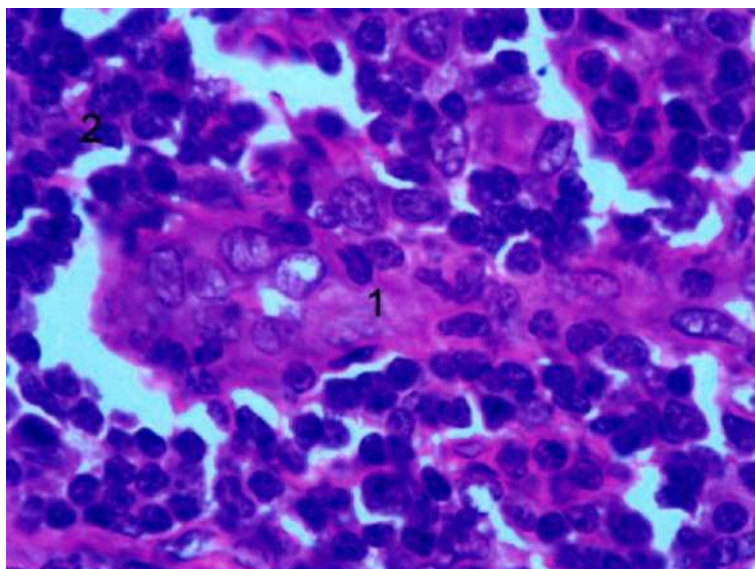


Рисунок 59 – Облитерация просвета посткапиллярной венулы (1) лимфоидного узелка (2) язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 30 месяцев). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

В двух образцах (3,4 %) языков животных были обнаружены одиночные лимфоидные узелки, расположенные в первой зоне. Они располагаются в собственной пластинке слизистой оболочки, между базальной мембраной эпителия и мышечной оболочкой. В первом случае лимфоидный узелок имеет овальную форму, достаточно четкие границы и выраженную корону в виде полумесяца (рисунок 60). Во втором случае, лимфоидный узелок имеет неправильной формы размытые, нечеткие границы, продолжающиеся в зоне редкой лимфоидной инфильтрации. По периферии лимфоидный узелок окружен лимфатическими микрососудами (рисунок 61). От лимфоидного узелка к лимфатическим микрососудам тянутся выстроенные в цепочку лимфоциты. По всей вероятности, они вместе с интерстициальной жидкостью резорбируются этими микрососудами. Однако просвет их был свободен от лимфоцитов. Это связано с тем, что сосудистое русло языков животных в суправитальных условиях перфузировалось стабилизирующими, фиксирующими и импрегнационными растворами.

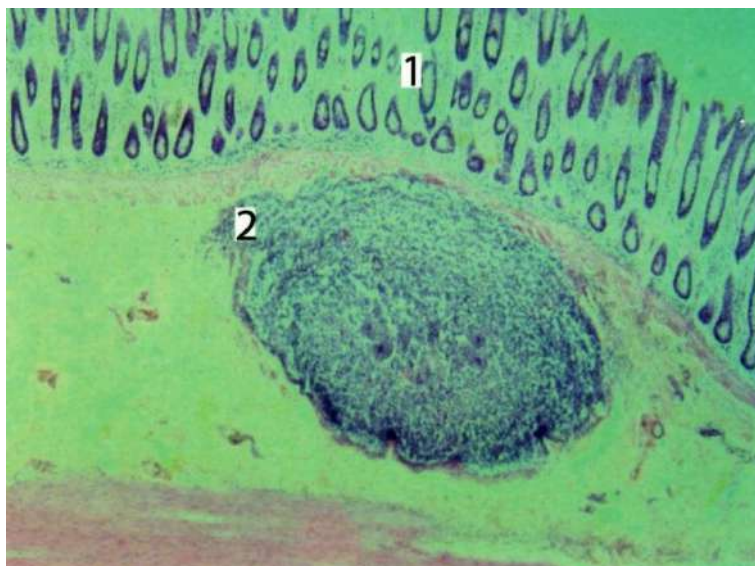


Рисунок 60 – Одиночный лимфоидный узелок в собственной пластинке слизистой оболочки языка *Bos taurus* L. (возраст 12 месяцев): 1) эпителий; 2) корона узелка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

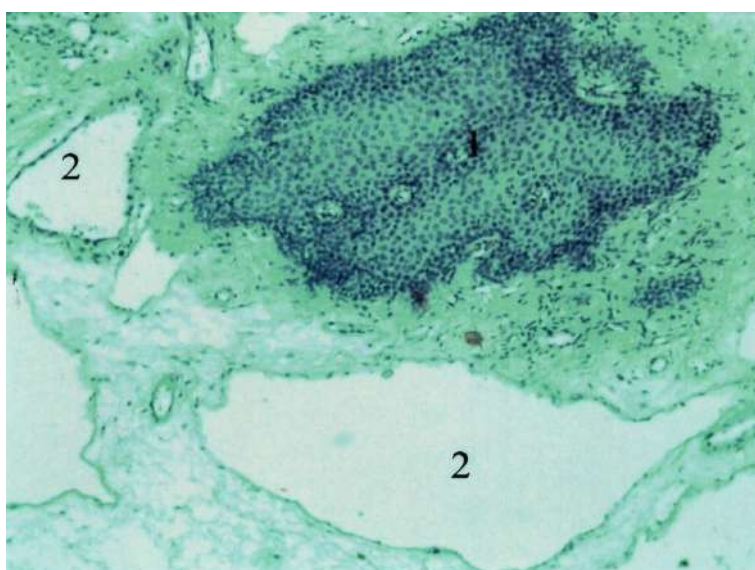


Рисунок 61 – Лимфоидный узелок (1) в собственной пластинке слизистой оболочки языка *Bos taurus* L. (возраст 30 месяцев). 2) лимфатические микрососуды. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

В результате кровеносное и лимфатическое русло освобождается от форменных элементов крови и лимфы. В обоих случаях в лимфоидных узелках светлые центры отсутствовали. Во всех язычных миндалинах экспери-

ментальных животных были выделены их структурные единицы – криптолимфоны, включающие в себя эпителиальные крипты, субэпителиальную лимфоидную ткань, лимфоидные узелки и участки периузелковой лимфоидной ткани (рисунок 62).

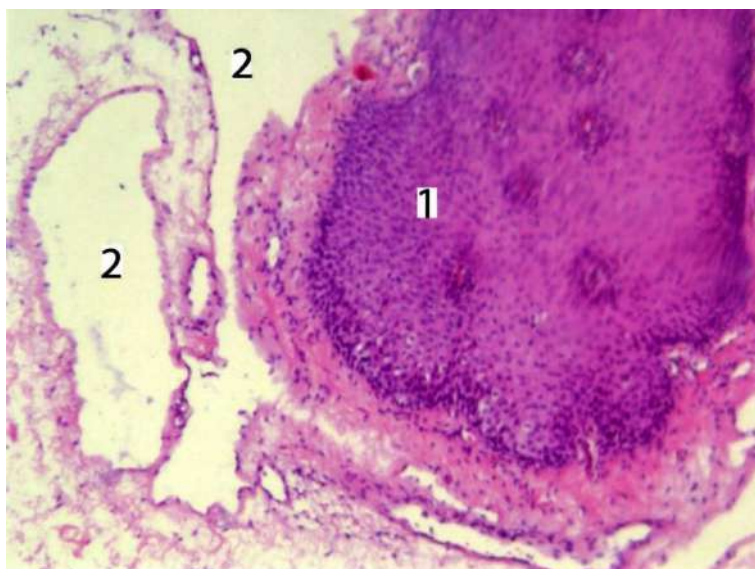


Рисунок 62 – Криптолимфон язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 12 месяцев):  
1) лимфоидный узелок; 2) крипта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Анализ клеточного состава лимфоидных узелков показал, что наружная их зона и герминативные центры заняты фибробластами и ретикулярными клетками (рисунок 63). Их число достоверно увеличивалось у животных более старшего возраста (таблица 5). Большую же часть популяции иммунокомпетентных клеток составляли малые лимфоциты, различные по форме ядра и локализации в нем хроматина (рисунок 64). Их число, так же как и число лимфобластов, больших и средних лимфоцитов достоверно уменьшалось у животных старших возрастных групп. Это, естественно, вело к уменьшению объема лимфоидной паренхимы в язычных миндалинах.

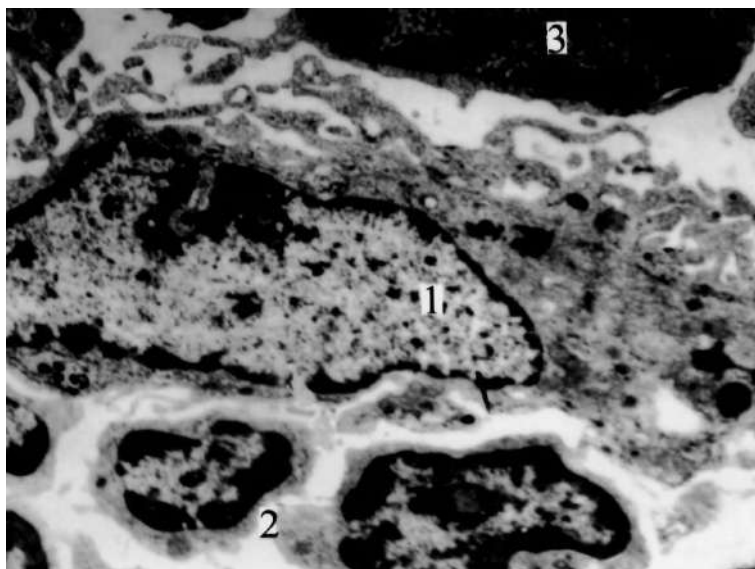


Рисунок 63 – Фибробластическая ретикулярная клетка (1) лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 10 месяцев): 2, 3) лимфоциты.

Электроннограмма. Ув. 5000

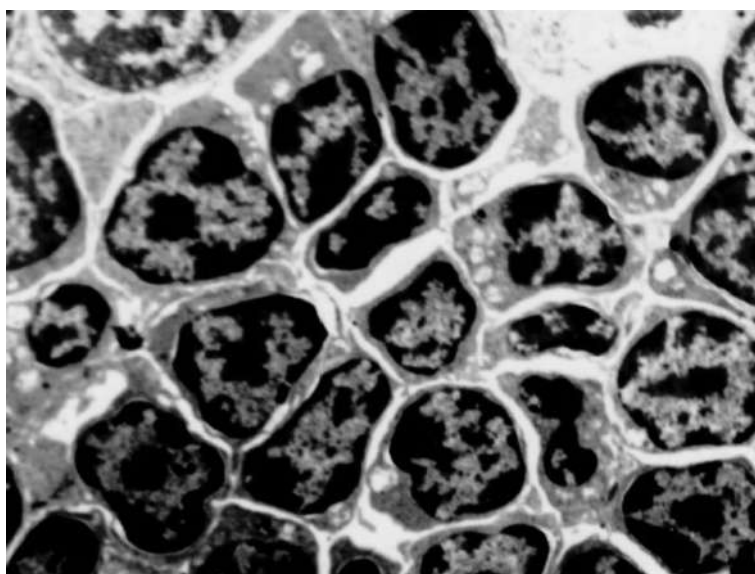


Рисунок 64 – Гетерогенная популяция лимфоцитов герминативного центра лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 12 месяцев). Электроннограмма. Ув. 5000

По мере старения животных в герминативных центрах лимфоидных узелков достоверно увеличивалось число дегенеративно измененных клеток (таблица 5).

Таблица 5 – Клеточный состав герминативных центров лимфоидных узелков язычных миндалин *Bos taurus* L. ( $M \pm m$ ), %

Клетки	Возраст (месяцы)		
	до 10	до 20	30
1. Ретикулоциты	$6,3 \pm 0,8$	$14,0 \pm 2,5^x$	$20,7 \pm 2,8^x$
2. Лимфобласты	$19,0 \pm 2,4$	$12,9 \pm 2,2^x$	$9,7 \pm 1,6^x$
3. Большие лимфоциты	$6,1 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,8^x$	$3,2 \pm 0,4^x$
4. Средние лимфоциты	$12,4 \pm 1,5$	$14,4 \pm 1,1^x$	$10,7 \pm 1,4^x$
5. Малые лимфоциты	$44,6 \pm 2,1$	$33,1 \pm 2,8^x$	$31,7 \pm 2,2^x$
6. Плазмоциты	$2,4 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,2^x$	$2,2 \pm 0,7^x$
7. Эозинофильные гранулоциты	0	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,3$
8. Нейтрофильные гранулоциты	$2,1 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,4^x$	$2,8 \pm 0,9^x$
9. Макрофаги	$2,6 \pm 0,1$	$8,1 \pm 1,2$	$8,2 \pm 2,0$
10. Митотически делящиеся	0	0	0
11. Дегенеративно измененные	$4,5 \pm 0,9$	$6,7 \pm 1,3^x$	$9,6 \pm 1,9^x$

Кроме этого, деструктивные процессы наблюдались и в стенке микрососудов. Прежде всего, это касалось кровеносных капилляров. На серийных срезах удается констатировать определенные стадии «разрушения» капилляра и гемолиз, находившегося в его просвете эритроцита (рисунок 65). По всей вероятности, это проявления одного из механизмов редукции микрососудистого русла, происходящей при возрастной инволюции лимфоидных органов. В периузелковой же лимфоидной ткани постоянная эмиграция нейтрофильных гранулоцитов из просвета венул выполняет функцию «первой линии иммунной защиты». Но, именно они, и способствуют вначале блокаде кровотока, а затем и облитерации просвета венул (рисунок 66).

Иммуноциты в лимфоидной ткани язычной миндалины связаны между собой с помощью цитоплазматических отростков и щелевых контактов (рисунок 67).

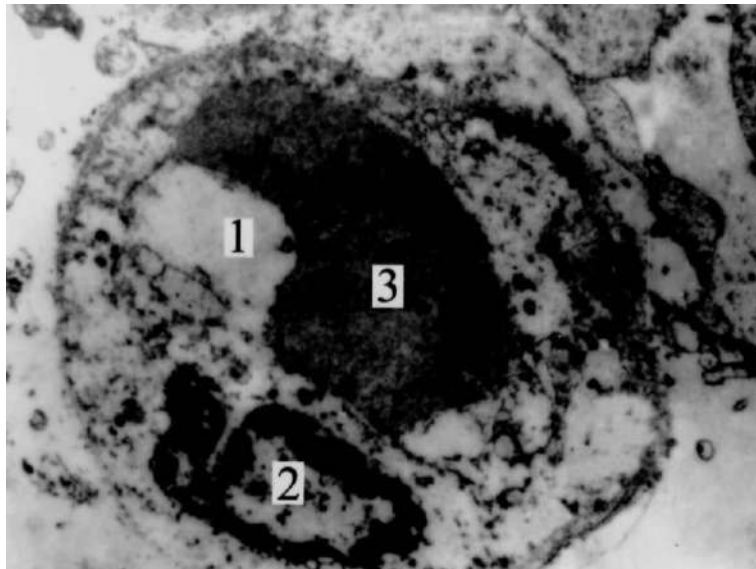


Рисунок 65 – Деструктивные изменения стенки капилляра (2, 3) и гемолиз эритроцита (1) в лимфоидной ткани (4) язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 30 месяцев).

Электроннограмма. Ув. 12500

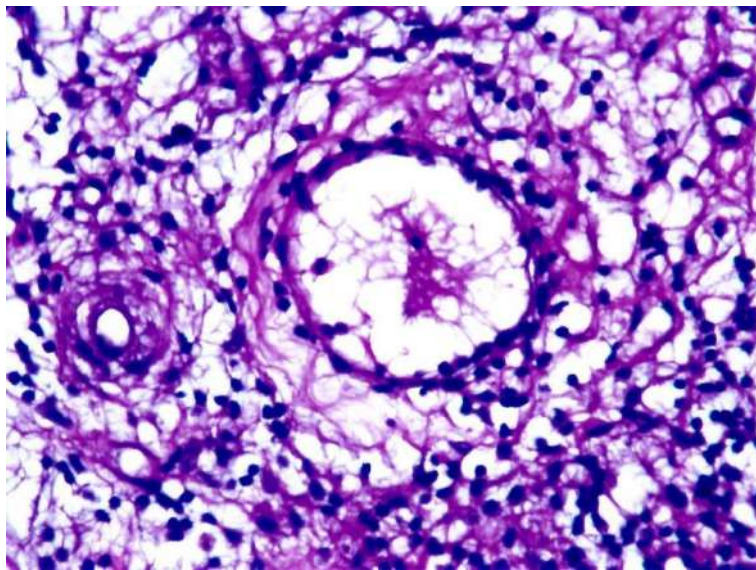


Рисунок 66 – Облитерация просвета венулы периузелковой лимфоидной ткани язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 30 месяцев). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400



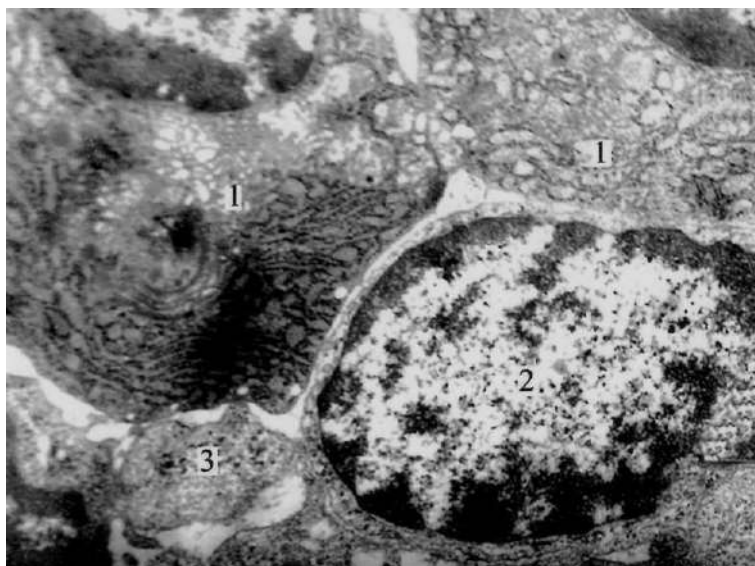
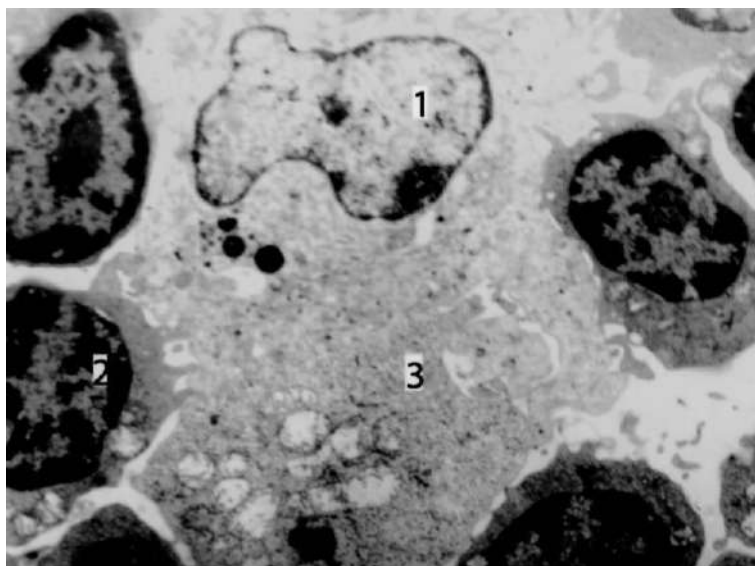


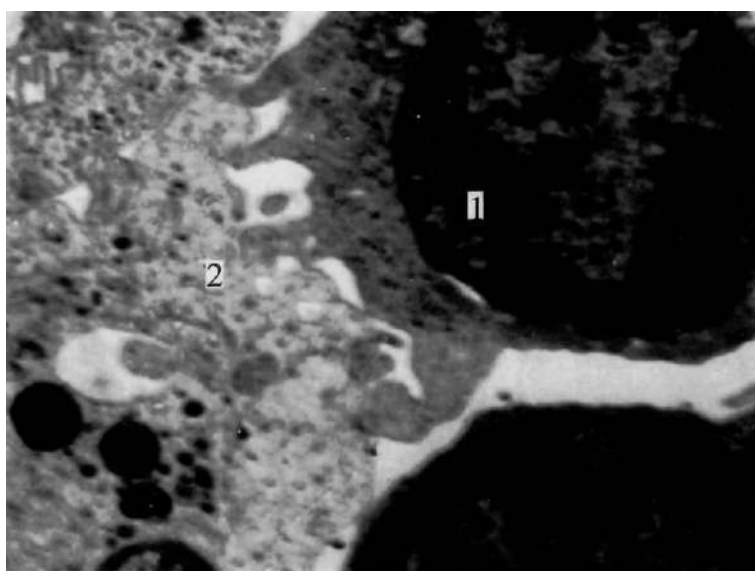
Рисунок 67 – Щелевые контакты между иммуноцитами (1, 2, 3) лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 10 месяцев). Электронограмма. Ув. 12500

Для герминативных центров лимфоидных узелков животных 10–12-месячного возраста типично формирование макрофагально-лимфоцитарных ассоциаций в соотношении 1:3, 1:5, 1:7 (рисунок 68).

Макрофаг не только окружают пять лимфоцитов, но два из них образуют с ним щелевые контакты. Сам макрофаг имеет светлое бобовидное ядро, смещенное к периферии, и значительную по площади цитоплазму с многочисленными свободными рибосомами. Распределение эухроматина в ядре диффузное, а гетерохроматин в виде узкой полоски расположен в ядерной мембране. Характер распределения хроматина и наличие многочисленных рибосом в цитоплазме макрофага свидетельствуют о его высокой синтетической активности. Лимфоциты, вступившие в контакт с активированным макрофагом, не обладают синтетической активностью, несмотря на большую площадь цитоплазмы и наличие многочисленных цитоплазматических отростков. Правда, в цитоплазме одного из лимфоцитов обнаружено три свободные рибосомы, а в цитоплазме другого – четыре. Однако, главным показателем клеточной активности является характер распределения хроматина, а он в лимфоцитах распределен в виде компактных плотных гранул, занимающих большую часть ядра.



а)



б)

Рисунок 68 – Макрофагально-лимфоцитарная ассоциация в герминативном центре лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 12 месяцев): а – макрофаг (1, 3); лимфоцит (2); б – лимфоцит (1); цитоплазма макрофага (2). Электронограмма.

Ув. 12000. Увеличено при печати (б)

Очевидно, что подобные клеточные ассоциации обеспечивают не только представление антигена, но и взаимную синтетическую активацию. Плазмощиты в лимфоидных узелках язычных миндалин животных представляют собой достаточно стабильную клеточную популяцию, составляющую

от 2,2 до 2,8 % от всего числа лимфоидных клеток. У животных 20-месячного возраста синтетическая активность плазмоцитов снижалась: увеличивалась площадь, занятая в ядре гетерохроматином, хотя в цитоплазме сохранялись узкие мембранные профили эндоплазматического ретикулума с мелкими рибосомами на их цитоплазматической поверхности (рисунок 69). Такие плазмоциты еще способны продуцировать антитела, несмотря на снижение их синтетической активности. Но эта тенденция к снижению синтетической активности плазмоцитов сохраняется и у животных более старших возрастов (30 месяцев), хотя при этом численность самих плазмоцитов возрастает на 7,7 %. На фоне отсутствия в герминативных центрах светлых зон, где бы происходил митоз иммуноцитов, в них постоянно обнаруживались дегенеративно измененные клетки. Их число возрастало по мере увеличения возраста животных: от  $4,5 \pm 0,9$  % (возраст до 10 месяцев), до  $6,7 \pm 1,3$  % (возраст до 20 месяцев) и до  $9,6 \pm 1,9$  % (возраст до 30 месяцев). Прелюдией апоптоза лимфоцитов был процесс синцитиеобразования, в результате которого формировались клеточные агрегаты (рисунок 70).

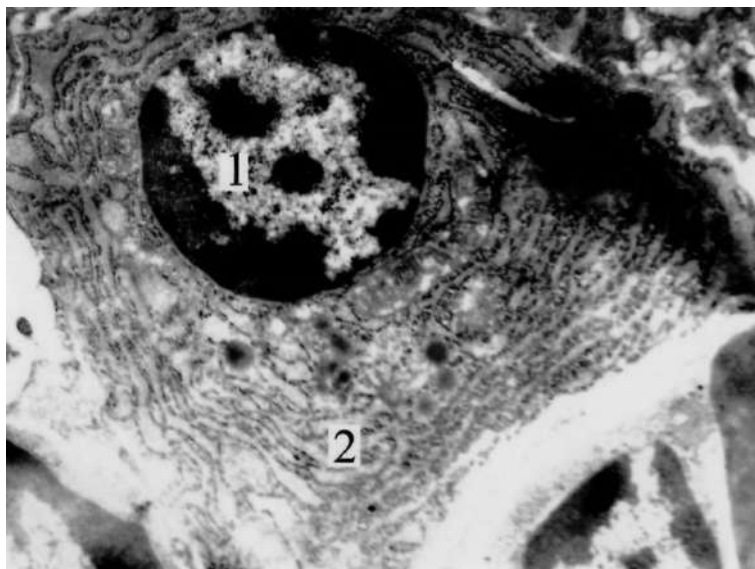


Рисунок 69 – Плазмоцит из герминативного центра лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 20 месяцев): 1) ядро с гранулами гетерохроматина; 2) эндоплазматический ретикулум с рибосомами. Электронограмма. Ув. 12000

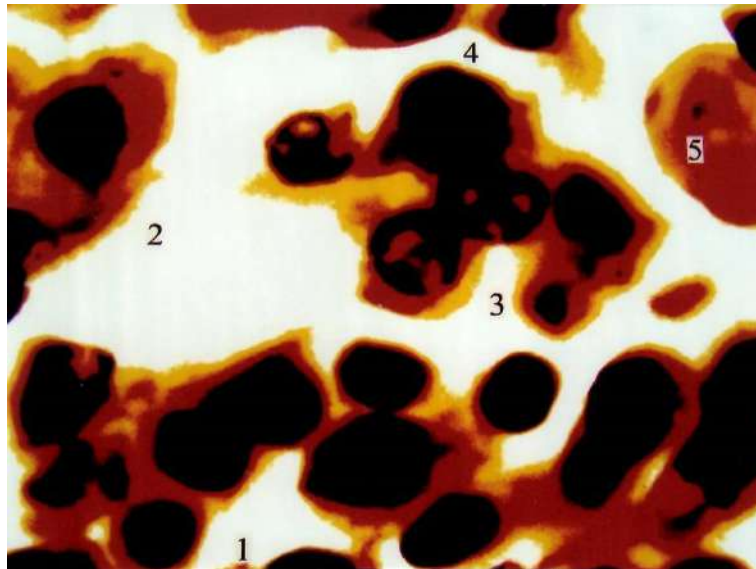


Рисунок 70 – Лимфоцитарные агрегаты (1, 2) в лимфоидном узелке язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 20 месяцев); 5) апоптоз лимфоцита. Универсальный метод импрегнации. Ув. 900

В периузелковой лимфоидной ткани язычной миндалины животных всех возрастов наблюдался еще более высокий, чем в лимфоидных узелках, уровень апоптоза: от  $7,5 \pm 0,9$  % (возраст до 10-ти месяцев), до  $9,8 \pm 1,2$  % (возраст до 20 месяцев) и  $15,2 \pm 1,4$  % (возраст до 30 месяцев). Эти данные дают основание считать, что Т-лимфоциты быстрее гибнут в процессе возрастной инволюции лимфоидной ткани, чем В-лимфоциты, поскольку периузелковая лимфоидная ткань является типичной для локализации Т-лимфоцитов. Процесс апоптоза всегда сопровождался цитомерогенезом – отрывом фрагментов цитоплазмы лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов. Чаще всего цитомерогенез наблюдался у активированных лимфоцитов. Отрывался значительный по площади фрагмент цитоплазмы с крупными рибосомами и цитоплазматическими отростками. Причем, этот фрагмент цитоплазмы контактировал с участком ядра с большой концентрацией гетерохроматина высокой электронной плотности (рисунок 71).

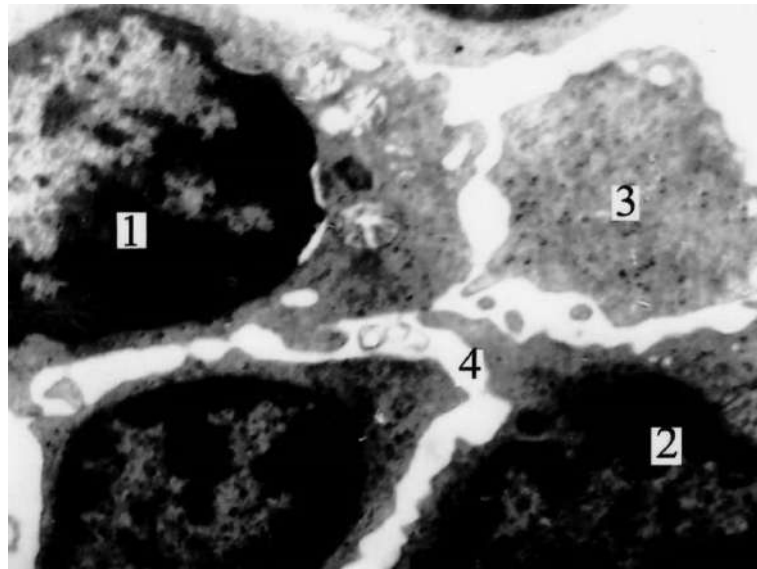


Рисунок 71 – Фрагментация цитоплазмы активированного лимфоцита (1) в герминативном центре лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 19 месяцев); 2) цитомер. Электронограмма. Ув. 12000

В результате цитомерогенеза в лимфоидной ткани язычной миндалины, при выраженной убыли клеточных элементов, значительные участки ее площади были заняты цитомерами, различными по форме, размерам, электронной плотности и количеству цитоплазматических отростков (рисунок 72). Однако, все они имели четко выраженную цитоплазматическую мембрану, а некоторые из них сохраняли и рибосомы, и митохондрии. У животных старше 20 месяцев наблюдалось прогрессирующее нарастание массы рыхлой соединительной ткани с незначительным количеством клеточных элементов и увеличением числа коллагеновых и эластических волокон. При этом в ней никогда не выявлялись адипоциты. Площадь, занимаемая соединительной тканью в язычной миндалине животных, увеличивалась от 11,2 % (возраст 10 месяцев), до 21,5 % (возраст до 20 месяцев) и до 57,9 % (возраст 30 месяцев).

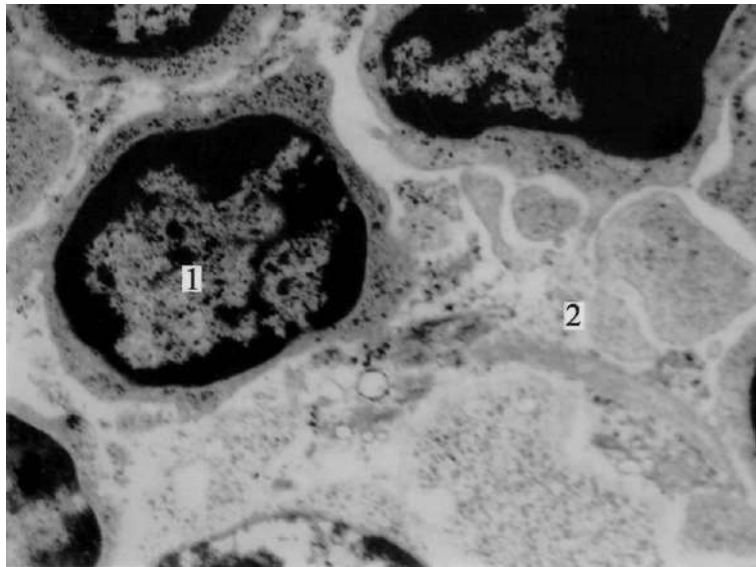


Рисунок 72 – Группа цитомеров (2) и лимфоцит (1) в лимфоидном узелке язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 20 месяцев). Электронограмма. Ув. 12000

Таким образом, площадь, занимаемая рыхлой соединительной тканью, увеличивалась в процессе возрастной инволюции язычной миндалины только за 20 месяцев в 5,26 раза. Возрастные изменения микрососудов лимфоидных узелков язычной миндалины оказались достоверно выраженными (таблица 6). Они касались и увеличения признаков нарушения сосудистой проницаемости, и формирования большего числа слайдж-синдромов, и более резкого изменения формы микрососудов. Сосудистая проницаемость проявлялась диапедезом эритроцитов и эмиграцией гранулярных и негранулярных лейкоцитов. Внутрисосудистые нарушения формировались на основе набухания эндотелиоцитов, их десквамации, а также трансформации форменных элементов крови и завершались исключением из циркуляции большого числа микрососудов. Даже при сохранении в их просвете интактных эритроцитов, после выпадения фибрилл коллагена, начинался процесс облитерации микрососудов. Совершенно очевидно, что именно дисфункция эндотелия микрососудов является пусковым механизмом в развитии ишемии язычной миндалины и возрастной инволюции ее лимфоидной ткани. Динамика нарастания признаков ремоделирования микрососудистого русла лимфоидных узелков свиде-

тельствует именно о таком сценарии развития ишемии. Так, у животных до 10-месячного возраста общее число микрососудов, вовлеченных в процесс ремоделирования составлял 11,0 %, у животных до 20-месячного возраста – 25,1 %, у животных 30-месячного возраста уже – 50,7 %.

Таблица 6 – Морфометрические параметры микрососудов лимфоидных узелков язычной миндалины *Bos taurus* L. ( $x \pm S_{\bar{x}}$ ), %

Показатели состояния микрососудистого русла	Возраст (месяцы)		
	до 10	до 20	30
1. Внесосудистые изменения (диапедез эритроцитов)	1,3 ± 0,1	3,9 ± 1,1 <sup>x</sup>	10,5 ± 1,4
2. Внутрисосудистые изменения (слайдж-синдром)	2,7 ± 0,9	6,5 ± 1,4 <sup>x</sup>	12,9 ± 1,3 <sup>x</sup>
3. Сосудистые изменения:			
а) изменения формы микрососудов: извитость, деформации, варикозность;	5,2 ± 0,6	8,9 ± 1,3 <sup>x</sup>	15,1 ± 1,8 <sup>x</sup>
б) признаки деструкции стенки;	1,8 ± 0,1	5,8 ± 0,7 <sup>x</sup>	12,2 ± 0,9 <sup>x</sup>
в) признаки регенерации	0,9 ± 0,1	1,3 ± 0,07 <sup>x</sup>	3,2 ± 0,5 <sup>x</sup>

Примечание: <sup>x</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении показателей возрастных групп.

От языкоглоточных нервов, вступающих в корень языка, ответвляются нервные стволы, формирующие в лимфоидной ткани язычной миндалины нервные окончания (рисунок 73). В герминативные же центры проникали только проводники, состоящие из миелиновых волокон (рисунок 74). На рисунке видно миелиновое волокно с насечками Шмидта – Лантермана, окруженное цитоплазмой нейролеммоцита с большим числом органелл: митохондрий, нейрофиламентов и везикул с плотными и прозрачными центрами. Участок расщепления заполнен цитоплазмой нейролеммоцита. В результате между ламеллами миелина сформировался канал, посредством которого цитоплазма нейролеммоцита, сообщается с наружным слоем гиалоплазмы.

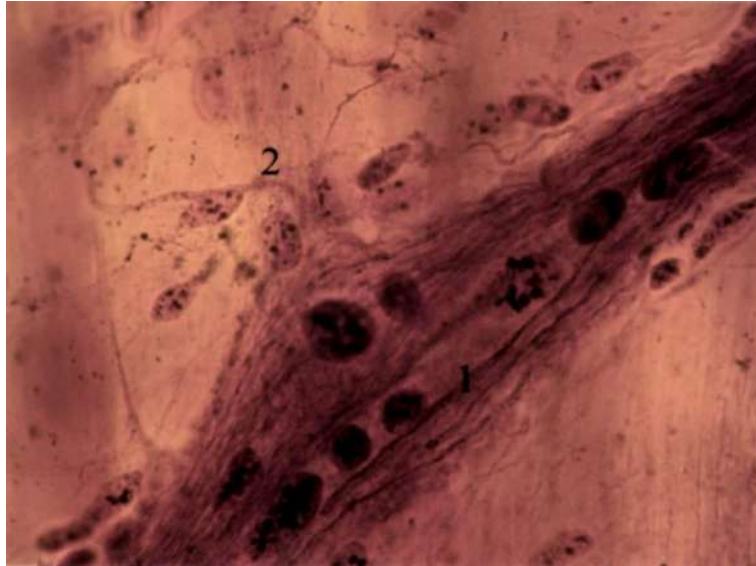


Рисунок 73 – Нервное окончание (2) в лимфоидной ткани *Bos taurus* L. (возраст 10 месяцев); 1) нервный ствол. Универсальный метод импрегнации. Ув. 900

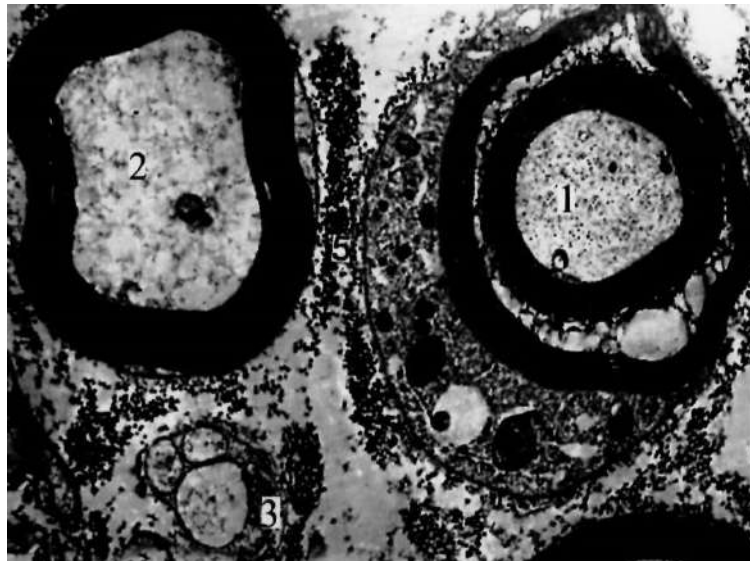


Рисунок 74 – Миелиновые волокна (1, 2) в герминативном центре лимфоидного узелка язычной миндалины *Bos taurus* L. (возраст 20 месяцев): 1) миелиновое волокно с насечками Шмидта – Лантермана; 3) безмиелиновое волокно; 4) цитоплазма нейролеммоцита; 5) эндоневрий. Электронограмма. Ув. 35000



У животных старшего возраста (30 месяцев) на фоне возрастной инволюции лимфоидной ткани язычной миндалины были обнаружены и значительные изменения ее нервного аппарата. Прежде всего, они были выявлены в нейролеммоцитах. Это изменения структуры и размеров ядер, снижение плотности органелл в цитоплазме, в том числе зернистой эндоплазматической сети, полисом и рибосом, везикул и филаментозных структур. Изменения в нейролеммоцитах вызывали нарушения ламеллярной структуры миелина, а затем и демиелинизацию и аксональную атрофию нервных волокон (рисунок 75). Уменьшалась толщина миелиновой оболочки, но увеличивалось количество «митохондральных сумок». Расслоение ламелл миелиновой оболочки в области насечек Шмидта – Лантермана и перехватов Ранвье вызывало деструктивные изменения в этих структурах.

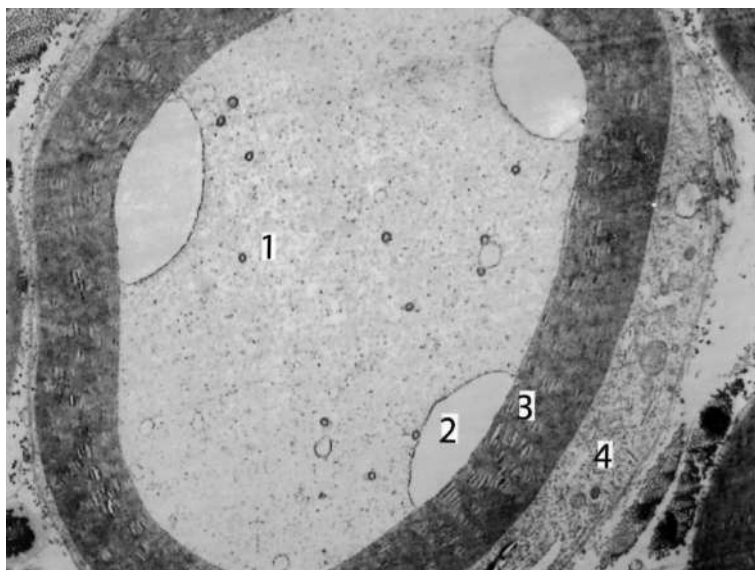


Рисунок 75 – Миелиновое волокно с явлениями демиелинизации и аксональной атрофии в язычной миндалине *Bos taurus* L. (возраст 30 месяцев): 1) осевой цилиндр; 2) вакуоли; 3) миелиновая оболочка; 4) цитоплазма нейролеммоцита. Электронограмма. Ув. 35000

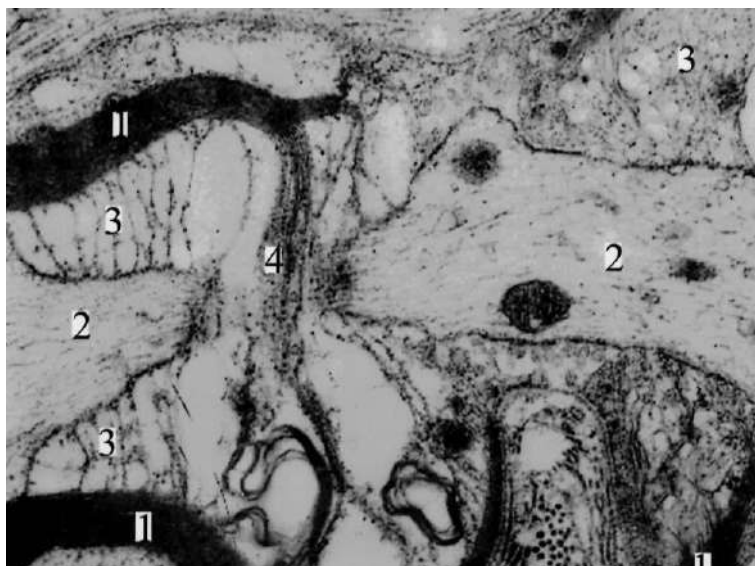


Рисунок 76 – Деструктивно измененный перехват Ранвье миелинового волокна в язычной миндалине *Bos taurus* L. (возраст – 30 месяцев): 1) миелиновая оболочка; 2) осевой цилиндр; 3) митохондриальный карман; 4) петля перехвата; 5) насечки Шмидта –Лантермана. Электронограмма. Ув. 35000

**Резюме.** Полученные данные свидетельствуют о ранней (на 5-й неделе эмбриогенеза) закладке язычной миндалины человека. Она происходит одновременно с закладкой язычных бугорков и плакоды. Затем образуются первичные бухты, которые позже трансформируются в крипты, на дне которых на 12–13 неделях эмбриогенеза появляются первые лимфоциты. У плодов 18–25 недель развития макроскопически язык уже представляет собой definitivo-образованный орган, с полностью сформированными анатомическими структурами, в том числе, и язычной миндалиной. В толще складок слизистой оболочки корня языка уже определяются лимфоидные узелки. По данным же [5], формирование язычной миндалины начинается с лимфоидной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки корня языка у плодов человека на 10-ой неделе развития, а по данным [130] – ее формирование начинается с образования бухт у эмбрионов на 5-й неделе развития. По нашим данным, формирование крипт завершается на 12–13 неделях развития, тогда как по данным [5], это происходит на 16-й неделе, а по данным [130] – на 20–24 неделе пренатального онтогенеза. У новорожденных лимфоидные узелки рас-

полагаются не только в складках слизистой оболочки корня языка, но и между ними. Пространство же между узелками занято лимфоцитарным инфильтратом. Это периузелковые зоны. Крипты язычной миндалины не глубокие, но широкие. Их просвет заполнен нейтрофильными гранулоцитами. В лимфоидных узелках, диффузной лимфоидной ткани и в криптальном эпителии определялись СД 68<sup>+</sup>-лимфоциты, тогда как СД 35<sup>+</sup>-лимфоциты постоянно тестировались только в лимфоидных узелках. Маркер клеточной пролиферации белок Ki-67 давал отрицательную реакцию в лимфоидных узелках, хотя объективно масса лимфоидной ткани в язычной миндалине в пренатальном периоде онтогенеза значительно нарастала. Это означает, что увеличение массы лимфоидной ткани происходило: 1) не за счет митотического деления лимфоцитов, поскольку отсутствовали светлые зоны в герминативных центрах; 2) и не за счет эмиграции лимфоцитов из посткапиллярных венул с высоким эндотелием, поскольку они появились в лимфоидной ткани, когда ее масса уже была сформирована. Отсутствие митотического деления лимфоцитов было доказано спектрометрическим исследованием интактных и патологически измененных миндалин [124]. Авторами было высказано предположение, что нарастание количества лимфоцитов в миндалине происходит в результате их поступления из приносящих лимфатических сосудов. Действительно, нами была обнаружена оригинальная система лимфатических микрососудов, способная обеспечить поступление лимфоцитов в слизистую оболочку корня языка. Посткапиллярные венулы с высоким эндотелием обнаружены в диффузной лимфоидной ткани у плодов 18 недель развития. в их просвете чаще всего определялись 2–3 нейтрофильных гранулоцита, а миграция лимфоцитов была неэффективная. Только у плодов 25 недель развития просвет посткапиллярных венул значительно увеличивался, однако для лимфоцитов оставался статус «неэффективной миграции». В герминативных же центрах лимфоидных узелков в эти же сроки были обнаружены посткапиллярные и собирательные венулы «нафаршированные» иммунocyтaми. Индекс «эффективной миграции» равнялся  $7,2 \pm 0,8$  усл. ед. При этом в постка-

пиллярных венулах полностью отсутствовали эритроциты, а в нутритивных микрососудах определялся высокий гематокрит. Такая сосудистая конструкция лимфоидных узелков способна обеспечить эффективную рециркуляцию лимфоцитов через стенку посткапиллярных венул с высоким эндотелием только в период развития и в период дефинитивного статуса язычной миндалины. Во время ее возрастной инволюции вначале происходило изменение гистоструктуры посткапиллярных венул, и снижалась эффективность миграции лимфоцитов, а затем они подвергались полной облитерации. Возрастные изменения микрососудов лимфоидных узелков были достоверно выражены. Так, диапедез эритроцитов увеличивался в 8 раз, слайдж-синдромы – в 4,7 раза, изменения формы микрососудов – в 2,9 раза. Динамика нарастания признаков ремоделирования микрососудистого русла лимфоидных узелков свидетельствует об их ишемической природе. Ремоделирование микрососудов язычной миндалины происходило на фоне морфофункциональных изменений ее нервного аппарата. Прежде всего, они определялись в миелиновых волокнах и характеризовались их демиелинизацией и аксональной атрофией.

Использование в работе *Bos taurus* L. дало возможность изучить клеточный состав лимфоидных узелков и периузелковой лимфоидной ткани на субмикроскопическом уровне.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии митотического деления лимфоцитов в герминативных центрах лимфоидных узелков, о наличии синцитиальных связей иммуноцитов, о формировании макрофагально-лимфоцитарных ассоциациях, способных не только обеспечить представление антигена, но и взаимную синтетическую активацию. Увеличению числа клеток, вступающих в апоптоз у более взрослых животных всегда сопровождалось цитомерогенезом – отрывом фрагментов цитоплазмы лимфоцитов, плазмацитов и макрофагов. Считается, что цитомерогенез – это наиболее эффективный канал обмена структурной информацией между клетками и органами [177]. Причем, наибольшее количество цитомеров образуется в зонах контакта организма с внешней средой. Так же, как это происходит и в зоне

контакта язычной миндалины с пищевым комком. В соответствии с иммунологией образспознающих рецепторов в их компетенцию входит жесткий контроль за формированием нормальной микрофлоры и местной, или оральной, толерантности [99]. При воздействии неблагоприятных факторов толерантность к нормальной микрофлоре снимается под воздействием белков теплового шока. Тепловой деструкции живой системы препятствуют рабочие процессы, которые непрерывно устраняют хаотично возникающие структурные дефекты [165]. Термодинамическая же устойчивость живых структур тем меньше, чем больше их относительная поверхность, т.е. отношение площади поверхности к объему. Именно поэтому, необходимо уменьшение площади цитоплазмы иммуноцитов за счет образования цитомеров для поддержания иммунного гомеостаза в интактной язычной миндалине.

Возрастная ее инволюция сопровождалась прогрессирующим нарастанием массы рыхлой соединительной ткани и значительным уменьшением массы лимфоидной ткани, вплоть до ее полного исчезновения у особей старше 30 месяцев [169]. Поскольку продолжительность жизни *Bos taurus* L. 20–25 лет [168], а человека – 118 лет [168], следует считать, что формирование интактной язычной миндалины у человека завершается в 11–12 лет. Так же как у человека, у *Bos taurus* L. наблюдаются воспалительные процессы в язычной миндалине [178, 272]. По данным [28], язычная миндалина хорошо развита у хищных (в том числе у собачьих и кошачьих). Однако, у хищных (собака, лиса, песец, кошка) нет постоянно локализованной язычной миндалины с присущей ей микроархитектоникой [178]. Но есть многочисленные группы лимфоидных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, диффузно разбросанные в корне языка между желобоватыми сосочками и основанием надгортанника. Кроме того, авторы [28] термином «ретикуляция» называют изменения, происходящие в многослойном эпителии при инфильтрации его лимфоцитами. Эти изменения многократно описаны [34, 46, 73, 178, 195], но авторы [28] считают «ретикуляцию» не результатом инфильтрации, а свойством эпителия, способного к образованию лимфоцитов.

## ГЛАВА 5 МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГИПЕРТРОФИРОВАННОЙ ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ

### 5.1 Оценка морфологической картины содержимого крипт

Обследовано 137 пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделении оториноларингологии Тольяттинской городской больницы № 4. Они вошли в первую опытную группу. Содержимое крипт исследовалось у них два раза: до и после проведенного лечения. В группу контроля (вторая группа) вошли 39 практически здоровых людей с интактными язычными миндалинами: подросткового возраста ( $n = 15$ ), юношеского ( $n = 8$ ), первого зрелого ( $n = 9$ ), второго зрелого ( $n = 3$ ) и пожилого ( $n = 4$ ). Визуально содержимое крипт, полученное с помощью авторской методики («Ложка для отмывания крипт язычной миндалины»), представляло собой неоднородную субстанцию рыхлой, вязкой или жидкой консистенции. У пациентов контрольной группы содержимое крипт – однородная прозрачная или слегка мутная слизь. Для оценки клеточного состава содержимого крипт, после ее центрифугирования, готовились мазки, окрашенные по Романскому – Гимзе или гематоксилином и эозином. В каждом препарате оценивалось абсолютное содержание лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, эритроцитов, десквамированных эпителиоцитов, фибробластов и цитопластов (таблица 7).

У всех пациентов первой группы в содержимом крипт гипертрофированной язычной миндалины определялось значительное увеличение количества лимфоцитов и цитомеров по сравнению с их количеством в содержимом крипт пациентов второй группы. Так, у пациентов подросткового возраста количество лимфоцитов увеличивалось на 250 %, у пациентов юношеского возраста – на 308 %, у пациентов первого зрелого возраста – на 265 %, у пациентов второго зрелого возраста – на 330 %, у пациентов пожилого возраста – на 294 %.

Таблица 7 – Клеточный состав содержимого крипт интактных и гипертрофированных язычных миндалин ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )

Показатели	Возрастные периоды									
	Подростковый		Юношеский		1-й зрелый		2-й зрелый		Пожилой	
Группы	первая	вторая	первая	вторая	первая	вторая	первая	вторая	первая	вторая
Лимфоциты	15,0 ± 2,1 <sup>x</sup>	6,0 ± 0,9	25,3 ± 2,7	8,2 ± 1,3 <sup>x</sup>	27,0 ± 2,9 <sup>x</sup>	10,2 ± 1,9	32,0 ± 3,6 <sup>x</sup>	9,7 ± 1,9	33,9 ± 5,6 <sup>x</sup>	11,5 ± 2,1
Нейтрофильные гранулоциты	9,7 ± 3,2	12,0 ± 1,9 <sup>x</sup>	6,9 ± 0,3	12,4 ± 2,1 <sup>x</sup>	8,7 ± 1,9	10,9 ± 2,1 <sup>x</sup>	8,2 ± 1,3	10,9 ± 3,0 <sup>x</sup>	9,8 ± 2,9	12,5 ± 3,5 <sup>x</sup>
Эритроциты	5,5 ± 0,9 <sup>x</sup>	2,0 ± 0,1	7,2 ± 0,9 <sup>x</sup>	3,9 ± 0,4	5,1 ± 0,7 <sup>x</sup>	2,1 ± 0,2	5,2 ± 1,1 <sup>x</sup>	2,9 ± 0,3	4,2 ± 0,9 <sup>x</sup>	3,1 ± 0,8
Эпителиоциты	40,0 ± 2,1	58,0 ± 3,5 <sup>x</sup>	52,4 ± 6,0	54,7 ± 7,5	58,7 ± 6,2 <sup>x</sup>	49,7 ± 7,9	39,7 ± 4,1	52,8 ± 5,7	59,2 ± 5,9	54,5 ± 4,7
Фибропласты	7,2 ± 1,0	–	2,4 ± 0,7	–	3,8 ± 1,2 <sup>x</sup>	2,5 ± 0,4	5,2 ± 0,9 <sup>x</sup>	2,0 ± 0,3	5,9 ± 1,3 <sup>x</sup>	3,7 ± 0,9
Цитомеры	5,1 ± 0,8	–	7,2 ± 1,8 <sup>x</sup>	2,5 ± 0,3	9,1 ± 2,2 <sup>x</sup>	3,2 ± 0,9	12,0 ± 3,2 <sup>x</sup>	4,0 ± 0,4	14,7 ± 3,9 <sup>x</sup>	5,3 ± 0,7

Примечание: <sup>x</sup> – достоверность различий при  $p < 0,05$ .

Такое резкое увеличение количества лимфоцитов, на фоне значительного уменьшения абсолютного числа нейтрофильных гранулоцитов (до 23,7 %), может свидетельствовать о снижении иммунной компетенции гипертрофированной язычной миндалины. Увеличение же числа цитомеров в содержимом крипт гипертрофированной миндалины является доказательством наличия в ней хронического воспалительного процесса. В содержимом крипт гипертрофированной миндалины преобладали эпителиоциты 4-й степени дифференцировки. Они составляли не менее  $59,7 \pm 2,45$  % от всего числа эпителиоцитов, обнаруженных в содержимом крипт. Кроме того, в содержимом крипт определялись и безъядерные эпителиоциты, а это так же цитомеры (рисунок 77).

Использование метода клиновидной дегидратации позволило выявить особенности структурной архитектоники фаций крипт язычной миндалины у пациентов первой и второй групп. У пациентов второй группы, у которых отсутствовали жалобы и клинические проявления тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины, фации отделяемого крипт представляли собой радиальные или частично радиальные типы структуропостроения. Это свидетельствовало о крайне малом количестве органического компонента в содержимом крипт и характеризовалось отсутствием краевой белковой зоны во всех исследуемых фациях. У пациентов первой группы, в зависимости от выраженности клинических проявлений тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины (гиперплазия ткани, гиперемия, бугристость, рыхлая структура, пробки в лакунах) выделено три типа фаций. Первый тип – четкое распределение фаций на белковую (краевую, тонкую) и на кристаллическую (центральную, широкую) зоны. Второй тип – разделение фаций на белковую (краевую) и кристаллическую (центральную) зоны. Третий тип – разделение фаций на три зоны: белковую (краевую, широкую), аморфно-глыбчатую (промежуточную) и кристаллическую (центральную) (таблица 8). До операции у большинства пациентов ( $n = 21$ ) морфологическая картина фаций отделяемого крипт соответствовала третьему типу. Это составляло 55,2 % от всего числа пациентов первой группы. После операций фации отделяемого



крипт третьего типа не определялись. Фации первого типа обнаружены у 35 (90,2 %) пациентов после резекции у них гипертрофированных язычных миндалин, а фации второго типа у 3 (9,8 %) пациентов после их редукции. Вакуумная методика промывания крипт гипертрофированных язычных миндалин позволила выделить из них содержимое в виде биопленки у 43 (31,4 %) пациентов. Из них – 29 (67,4 %) были прооперированы (рисунок 77).

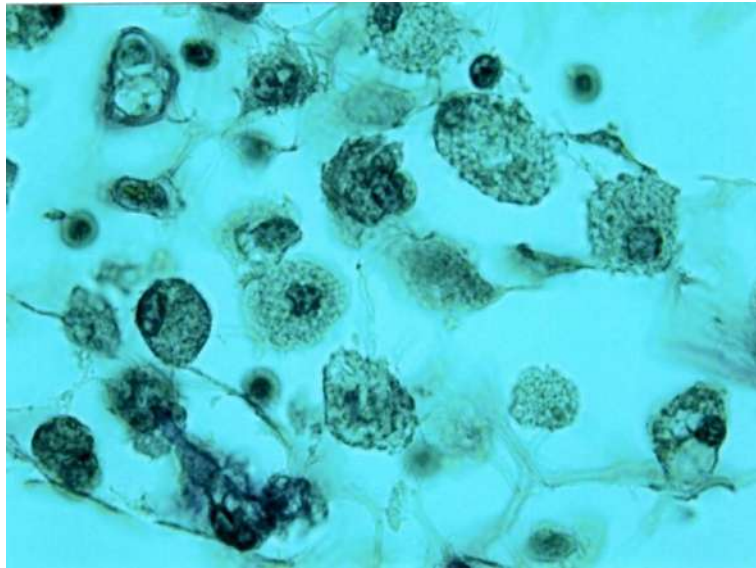


Рисунок 77 – Клеточный состав содержимого крипт гипертрофированной язычной миндалины. Мужчина 35 лет. Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. 900

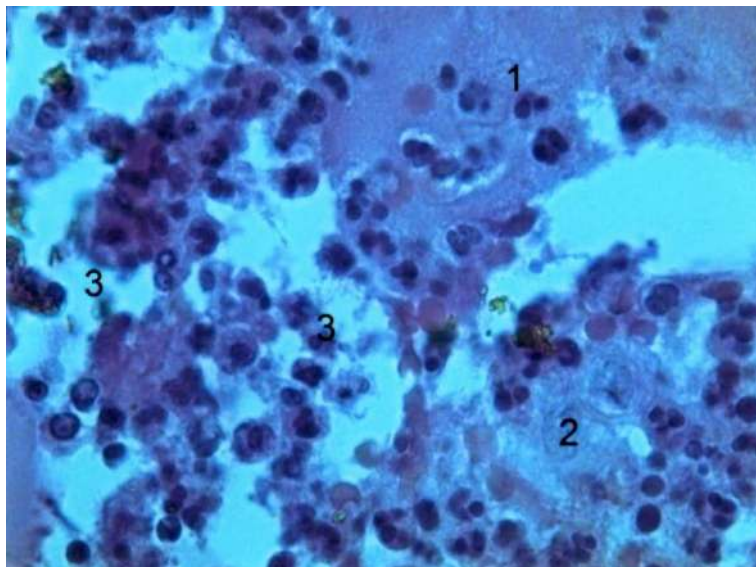


Рисунок 78 – Биопленка (1, 2, 3) из содержимого крипт гипертрофированной язычной миндалины. Женщина 38 лет. Окраска парарозанилином и толуидиновым синим. Ув. 600

Таблица 8 – Характеристика фаций отделяемого крипт язычной миндалины у пациентов первой группы до и после оперативного лечения

Возраст (годы)	Количество наблюдений	До операции			После операции		
		Тип фаций			Тип фаций		
		1	2	3	1	2	3
13–16	9	–	2	7	8	1	–
17–21	12	–	4	8	10	2	–
22– 35	9	2	2	5	9	–	–
36–60	8	4	3	1	8	–	–
Итого	38	6	11	21	35	3	–

## **5.2 Гистоструктура интраоперационного материала гипертрофированных язычных миндалин**

На светооптическом и субмикроскопическом уровне изучены интраоперационные биоптаты гипертрофированных язычных миндалин 38-ми пациентов. Полученные ранее данные о фациях отделяемого крипт необходимо было сопоставить с результатами гистологического исследования интраоперационных биоптатов. Эта необходимость была продиктована тем, что крипты являются зонами первичной локализации факторов клеточного и гуморального иммунитета, поставляемых язычной миндалиной в полость рта. А их воздействие, в первую очередь, направлено на местную микрофлору. Полученные интраоперационные биоптаты были распределены на три группы, соответствующие трем типам фаций крипт гипертрофированных миндалин. В первую группу вошли биоптаты, полученные от 6 пациентов, во вторую – от 11 пациентов и в третью – от 21 пациента. Полученные данные свидетельствуют о том, что различная функциональная активность миндалин обусловлена различным соотношением структурных элементов их паренхимы (таблица 9).

Таблица 9 – Площадь структурных элементов гипертрофированных язычных миндалин в зависимости от типа фаций отделяемого крипт ( $\bar{x} \pm S_x$ , %)

Тип фаций	Структурные элементы миндалины				
	Крипты	Эпителий	Диффузная лимфоидная ткань	Лимфоидные узелки	Соединительная ткань
Первая	$6,3 \pm 1,0$	$13,3 \pm 1,5$	$42,9 \pm 2,4$	$32,7 \pm 3,1$	$4,8 \pm 0,8$
Вторая	$4,9 \pm 1,1^x$	$14,7 \pm 2,1^x$	$32,1 \pm 2,3^x$	$40,1 \pm 2,5^x$	$8,2 \pm 1,3^x$
Третья	$4,3 \pm 0,8^x$	$15,6 \pm 1,7^x$	$41,7 \pm 2,7^x$	$28,3 \pm 2,3^x$	$10,1 \pm 1,5^x$

Примечание: <sup>x</sup> – достоверность отличий при  $p < 0,05$ .

В паренхиме язычных миндалин, отделяемое крипт которых соответствовало первому типу фаций, площадь, занимаемая диффузной лимфоидной тканью, в 1,31 раза превышала площадь, занимаемую лимфоидными узелками. Превалирование площади, занимаемой лимфоидными узелками, над площадью, занимаемой диффузной лимфоидной тканью, наблюдалось в биоптатах миндалин, отделяемое крипт которых соответствовало второму типу фаций. Биоптаты, в которых снова происходило превалирование площади, занимаемой диффузной лимфоидной ткани над площадью, занимаемой лимфоидными узелками, получены при операциях на миндалинах, отделяемое крипт которых соответствовало третьему типу фаций. Однако, при последовательном изменении типа фаций (от первого к третьему) закономерно происходило и достоверное увеличение площади, занимаемой соединительной тканью. Это, по всей вероятности, не связано с возрастной инволюцией лимфоидной ткани, поскольку биоптаты были получены при редукции и резекции гипертрофированных миндалин пациентов различных возрастных групп. Увеличение площади, занимаемой соединительной тканью, следует рассматривать как результат длительно протекающего поствоспалительного склеротического процесса.

Все пациенты с гипертрофией язычной миндалины ( $n = 137$ ) были распределены на четыре группы, в каждой из которых доминировал или отсутствовал этиологический фактор (тонзилэктомия, аденоидэктомия, избыточ-

ная масса тела), или следствие гипертрофии (ронхопатия, синдром обструктивного апноэ во сне) (таблица 10). Анализ ее цифровых данных, позволяет констатировать, что: 1) у 63 пациентов (46,9 %) была произведена в разное время тонзилэктомия или аденоидэктомия; 2) у 20 пациентов (14,7 %) отсутствовал этиологический фактор; 3) у 36 пациентов (26,2 %) была диагностирована избыточная масса тела (средний индекс = 38,2 кг/см<sup>2</sup>); 4) у 18 пациентов (13,2 %) – ронхопатия или апноэ во сне.

Таблица 10 – Гипертрофия язычной миндалины у пациентов, прошедших (первая группа) и не прошедших (вторая группа) небную тонзилэктомию или аденоидэктомию, имеющих избыточную массу тела (третья группа) и страдающих ронхопатией или апноэ во сне (четвертая группа)

Возрастные периоды	Группы пациентов			
	первая	вторая	третья	четвертая
Подростковый	21	7	9	2
Юношеский	15	3	9	4
1-й зрелый	7	2	12	6
2-й зрелый	9	3	4	3
Пожилый	11	5	2	3
Итого	63	20	36	18

Пациентам с ронхопатией и персистентным синдромом обструктивного апноэ во сне было проведено МРТ-исследование. Показанием для его проведения являлось сохранение клинической симптоматики, несмотря на проведенную ранее тонзилэктомию и аденоидэктомию. На томограммах лимфоидная ткань корня языка выглядела достаточно яркой по сравнению со слабо выраженным фоном. Рецидив глоточной миндалины был обнаружен у 8 пациентов (44,4 %). Ее передне – задний размер равнялся в среднем 12,2 мм (от 6,7 до 22 мм). Небные миндалины отсутствовали у всех (n = 18) пациентов. Средний максимальный диаметр гипертрофированных язычных миндалин превышал 10,0 мм. Они давали интенсивное изображение в области корня языка (рисунок 79).



Рисунок 79 – Визуализированная язычная миндалина размером 9,0 мм. Мужчина 63 лет.  
Магнитно-резонансная томография

Анализ результатов гистологического изучения интраоперационных биоптатов гипертрофированных язычных миндалин ( $n = 38$ ) позволил выделить три типа их структурных изменений: 1) лимфоидный; 2) сосудисто-железистый и 3) кистозный. Лимфоидный тип был характерен для миндалин пациентов подросткового и юношеского возрастных периодов, прошедших небную тонзилэктомию и аденоидэктомию, имеющих избыточную массу тела и страдающих апноэ во сне ( $n = 12$ ). Сосудисто-железистый тип гипертрофии установлен у миндалин, удаленных у пациентов 1-го зрелого ( $n = 3$ ), 2-го зрелого ( $n = 8$ ) и пожилого ( $n = 7$ ) возрастов, имеющих избыточную массу тела и клинические проявления ринхопатии и персистирующего синдрома апноэ во сне. Кистозный тип гипертрофии обнаружен в миндалинах пациентов 1-го зрелого ( $n = 2$ ), 2-го зрелого ( $n = 3$ ) и пожилого ( $n = 3$ ) возрастов, имеющих избыточную массу тела и клинические проявления ринхопатии.

Лимфоидный тип гипертрофии язычной миндалины характеризовался значительным увеличением площади лимфоидных узелков и периузелковой лимфоидной ткани (рисунок 80). Диффузная лимфоидная ткань заполняла

промежутки между лимфоидными узелками, а так же активно мигрировала в криптальный эпителий, тем самым расширяя зону лимфоэпителиального симбиоза. Вокруг микрососудов формировались паравазальные лимфоидные муфты, подобные таковым в селезенке (рисунок 81).

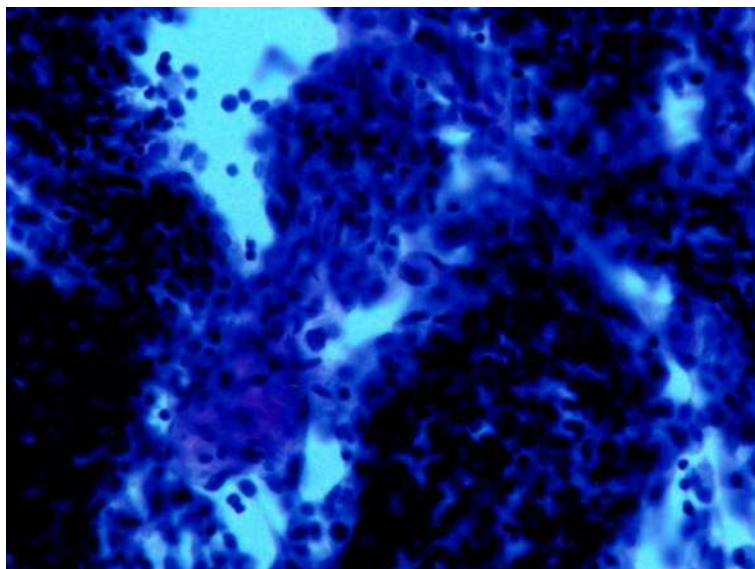


Рисунок 80 – Гипертрофия язычной миндалины (1). Соединительнотканная ткань корня языка (2). Мужчина 47 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

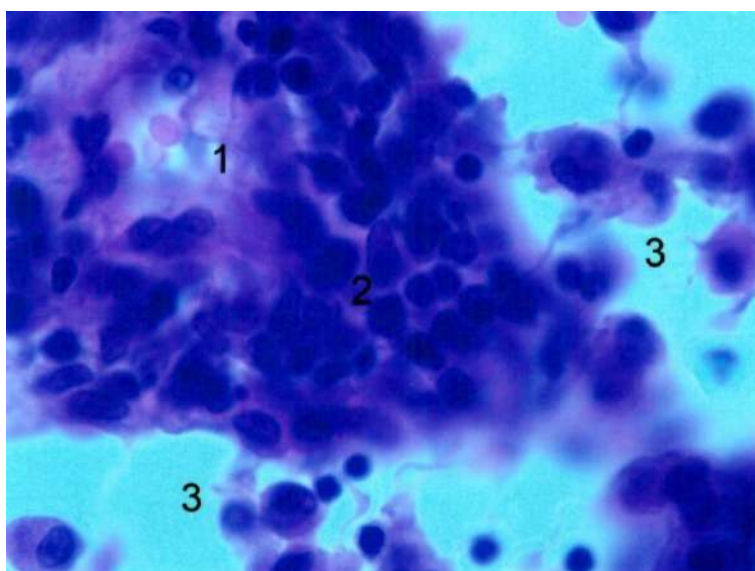


Рисунок 81 – Паравазальная лимфоидная муфта в гипертрофированной язычной миндалине. Женщина 57 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

В лимфоидных узелках доминировали СД 20<sup>+</sup>-клетки. В то же время в них отсутствовала позитивная реакция на маркер пролиферации Ki-67. Это дает основания считать, что увеличение массы лимфоидной ткани происходило не за счет пролиферации, а за счет рециркуляции лимфоцитов, возможно, из регионарных лимфатических узлов. Во всех биоптатах миндалин определялась массивная эмиграция нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов из посткапиллярных венул и венул (рисунок 82). Нейтрофильные гранулоциты фагоцитировали микроорганизмы, находящиеся не только в эпителии крипт, но и в лимфоидной ткани и в секреторных отделах и протоках слизистых желез (рисунок 83). Нередко наблюдался незавершенный фагоцитоз микроорганизмов в гигантских фагосомах нейтрофильных гранулоцитов (рисунок 84). В биоптатах миндалин с большими внутритканевыми микробными очагами отдельные микроорганизмы выявлялись в просвете микрососудов лимфоидных узелков (рисунок 85).

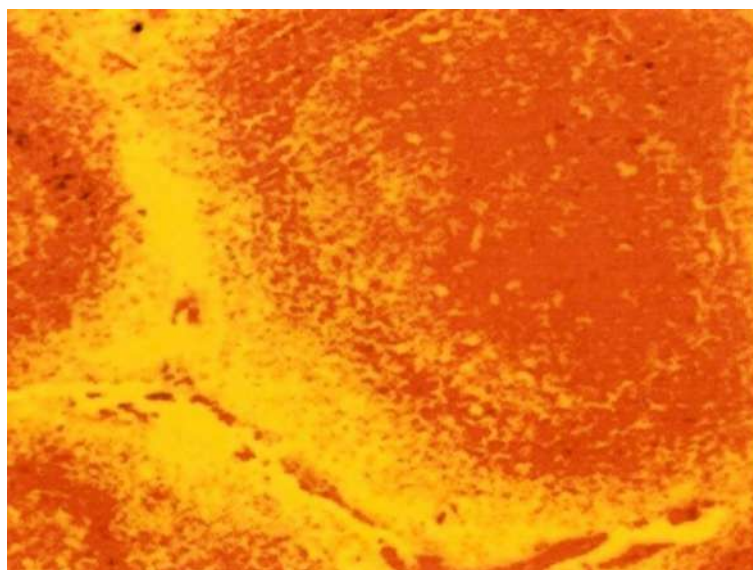


Рисунок 82 – Локализация СД20<sup>+</sup>-позитивных лимфоцитов в лимфоидном узелке гипертрофированной язычной миндалины. Мужчина 48 лет. Тестирование моноклональными антителами. Ув. 100

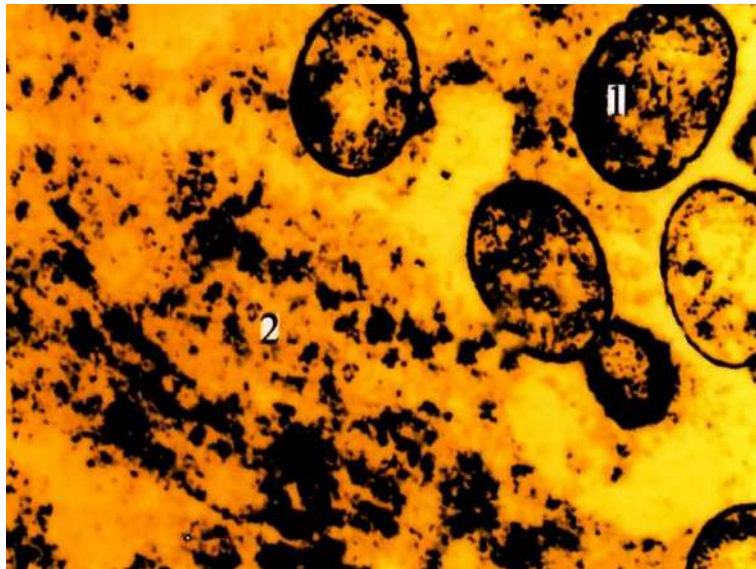


Рисунок 83 – Фагоцитоз микроорганизма (4) нейтрофильным гранулоцитом (3): 1) венула; 2) нейтрофильный гранулоцит в просвете венулы. Гипертрофированная миндалина лимфоидного типа. Мужчина 29 лет. Универсальный метод импрегнации. Ув. 900

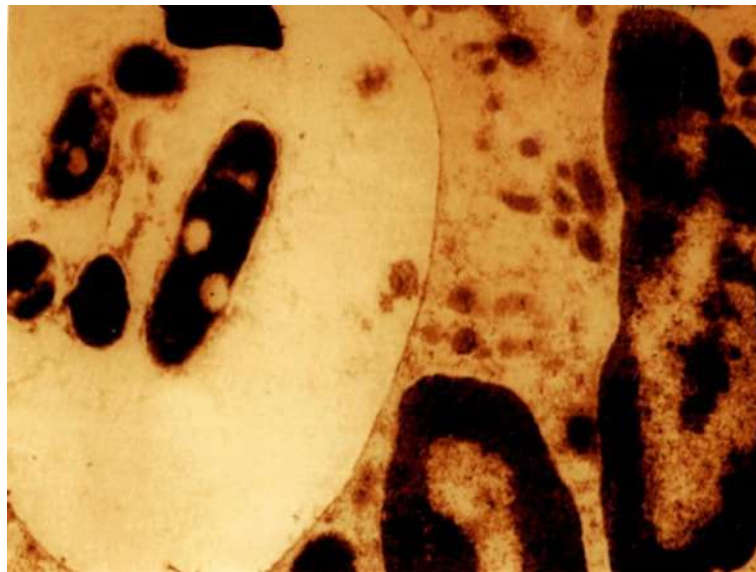


Рисунок 84 – Незавершенный фагоцитоз колонии микроорганизмов (1) в аморфной массе крипты гипертрофированной миндалины лимфоидного типа. Женщина 49 лет.

Электроннограмма. Ув. 12500



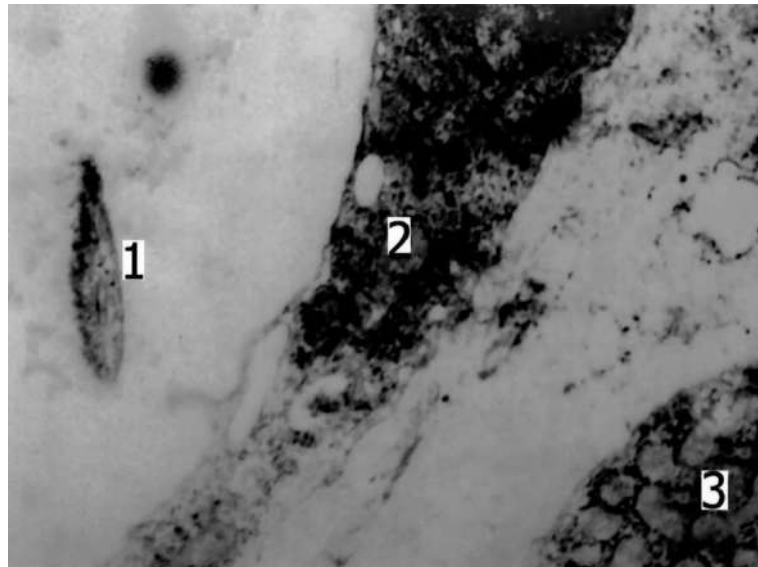


Рисунок 85 – Микроорганизм (1) в просвете венулы (2) лимфоидного узелка гипертрофированной язычной миндалины лимфоидного типа; 3) тканевой базофил. Мужчина 19 лет. Электронограмма. Ув. 12500

Появление в просвете микрососудов гипертрофированных миндалин лимфоидного типа эозинофильных гранулоцитов, а затем их эмиграция в паравазальные ткани, очевидно, связаны с развитием у пациентов системной эндотоксинемии. С одной стороны, системная эндотоксинемия, это достаточно частое клиническое явление, а с другой стороны, эозинофильный гранулоцит – супераффинная клетка к эндотоксину. В тех биоптатах, в которых микробных очагов было мало, а число микроорганизмов в них было незначительное, наблюдалась выраженная диффузная макрофагальная реакция. Она определялась на всех срезах биоптатов вдоль крипт, вокруг микрососудов и даже в герминативных центрах лимфоидных узелков. Макрофаги имели хорошо развитый комплекс Гольджи, многочисленные вторичные лизосомы и обширную гранулярную эндоплазматическую сеть. Они постоянно контактировали с различными лимфоидными и нелимфоидными клетками (рисунок 86). При этом в одних случаях эти контакты не вызывали вакуолизации цитоплазмы клеток-мишеней и не образовывали дефектов их плазмолеммы. Вероятно, это были стадии «распознавания» клеткой-эффектором специфических рецепторов на плазмолемме клетки-мишени.

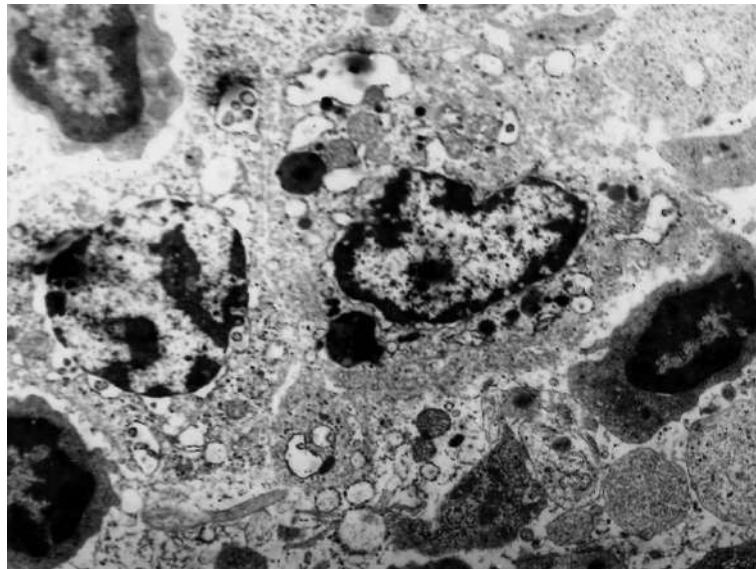


Рисунок 86 – Группа клеток, контактирующих с макрофагом в лимфоидном узелке гипертрофированной язычной миндалины лимфоидного типа. Мужчина 19 лет.  
Электроннограмма. Ув. 12500

В биоптатах не менее 15,0–20,0 % всех иммунокомпетентных клеток образовывали межклеточные контакты. В других случаях часть контактирующих клеток уже имела локальные дефекты плазмолеммы и скопление вакуолей на одном из полюсов клетки и выход их за ее пределы. Не исключено, что морфологически это соответствует цейозу, в результате которого происходит лизис клетки. Ее темное, конденсированное ядро указывает на резкое снижение синтетической активности. Значительное число ядерных пор закрыто широким слоем гетерохроматика. Это свидетельствует о том, что контролирующие пути, связывающие ядро и цитоплазму закрыты. Во всех биоптатах гипертрофированных миндалин лимфоидного типа сохранялась типичная локализация СД 68<sup>+</sup>-клеток в лимфоидных узелках. Причем, если в интактных миндалинах макрофаги тестировались как единичные клетки, то в гипертрофированных миндалинах, на фоне хронического воспалительного процесса, их плотность возрастала многократно и достигала 32,0–45,0 в поле зрения. Резидентные клетки макрофагального ряда СД35<sup>+</sup> тестировались не во всех биоптатах. В биоптатах гипертрофированных миндалин трех пациен-

тов (7,9 %) CD35<sup>+</sup>-клетки вообще не тестировались. Отсутствие их в лимфоидной ткани свидетельствует о развитии местного иммунодефицита, поскольку CD35<sup>+</sup>-клетки участвуют в презентации антигена непримированным лимфоцитам. Однако установить зависимость плотности CD68<sup>+</sup>-клеток и CD35<sup>+</sup>-клеток в биоптатах гипертрофированных миндалин от длительности заболевания не удалось. Как и макрофаги эндотелиоциты так же являются антиген – презентирующими клетками. Но, поскольку популяция эндотелиоцитов в микрососудах язычной миндалины чрезвычайно гетерогенна, они, очевидно, несут различные иммунные функции. Наиболее выраженные изменения эндотелиоцитов обнаружены в посткапиллярных венулах гипертрофированной лимфоидной ткани (рисунок 87).

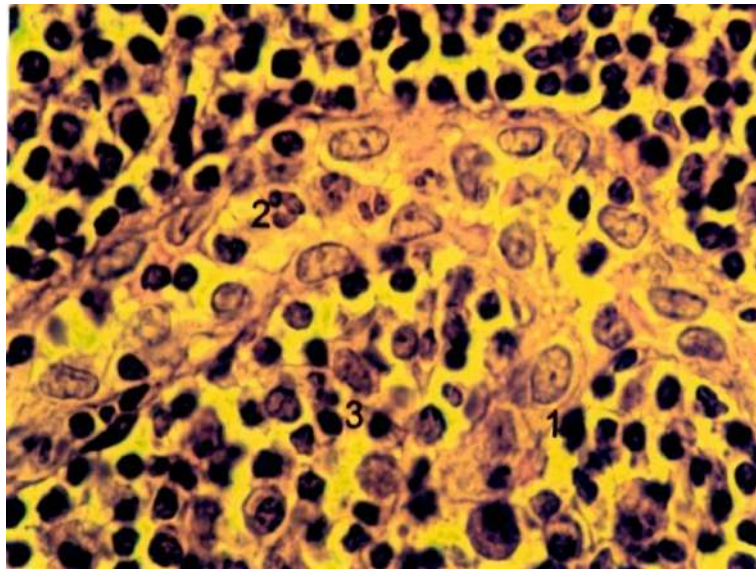


Рисунок 87 – Посткапиллярная венула в лимфоидной ткани гипертрофированной миндалине лимфоидного типа. Женщина 29 лет. Универсальный метод импрегнации. Ув. 900

Рельеф их люминальной поверхности на продольных срезах был крайне неравномерным. Участки, с выбухающими в просвет ядрами эндотелиоцитов, чередовались с расширенными участками, образованными их цитоплазматическими отростками. Просвет посткапиллярных венул был заполнен лимфоцитами, нейтрофильными гранулоцитами и десквамированными

эндотелиоцитами при полном отсутствии эритроцитов. В микрососудах периузелковой лимфоидной ткани, в просвете которых определялись трансформированные эритроциты, наблюдалась выраженная пиноцитозная активность эндотелиоцитов (рисунок 88). При этом их цитоплазматические отростки формировали плотные контакты с цитолеммой эритроцитов.

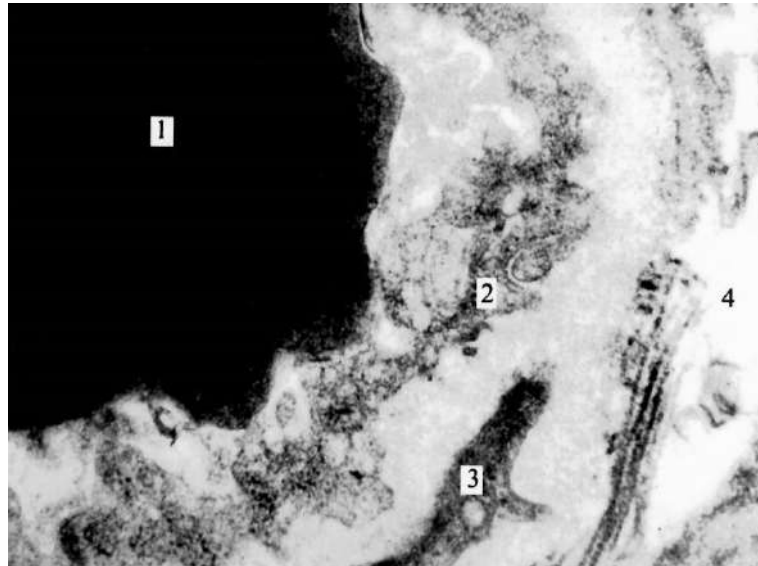


Рисунок 88 – Контакт трансформированного эритроцита (1) с цитоплазматическим отростком эндотелиоцита (2). 3, 4) базальная мембрана. Мужчина 45 лет.

Электроннограмма. Ув. 12500

Ремоделирование микрососудов лимфоидной ткани в гипертрофированных язычных миндалинах сопровождалось не только десквамацией эндотелия, но и разрушениям базальной мембраны, истончением цитоплазматических отростков и лизисом ядер. Уменьшение плотности микрососудов в лимфоидной ткани начиналось с постепенного нарушения контактов между их эндотелиоцитами и заканчивалось формированием отдельных групп клеток, лежащих обособленно друг от друга. Эти морфологические картины свидетельствуют об активной роли эндотелия в развитии иммунного ответа, в ремоделировании микрососудов и развитии склероза окружающих тканей. Сосудисто-железистый тип гипертрофированных язычных миндалин выявлен при изучении интраоперационных биоптатов 18 (47,4 %) пациентов. Для

подобного типа гипертрофии миндалин были характерны широкие кистообразно расширенные крипты, заполненные тканевым роговым детритом (рисунок 90). Ретикуляция же криптального эпителия практически не была выражена, а он сам имел локальные дефекты, способствующие выходу клеточных элементов в крипты.

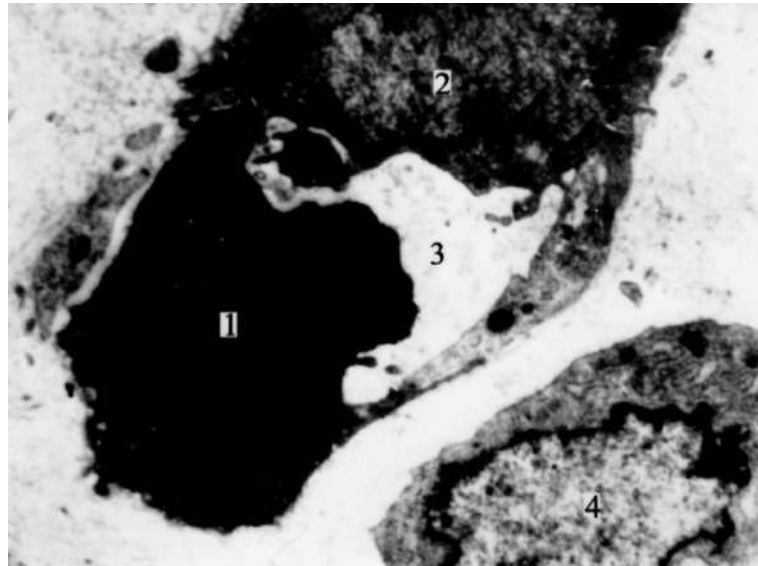


Рисунок 89 – Деструкция эндотелиоцита (1, 2) и эритроцита (1) в просвете (3) капилляра лимфоидной ткани (4) гипертрофированной язычной миндалины лимфоидного типа.

Женщина 37 лет. Электронограмма. Ув. 12500

Обширные поля фиброзно-измененной лимфоидной ткани определялись как в непосредственной близости от крипт, так и в глубине паренхимы гипертрофированных миндалин. Резкое уменьшение плотности лимфоцитов наблюдалось по периферии посткапиллярных венул с высоким эндотелием (рисунок 91). При этом, несмотря на значительные площади участки, свободные от клеточных элементов, сохранялись связи стенки венул с лимфоцитами с помощью длинных цитоплазматических отростков.

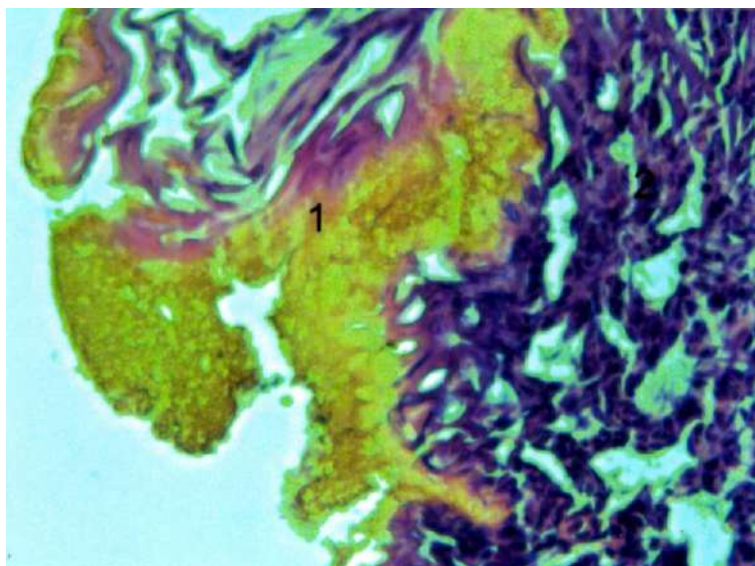


Рисунок 90 – Роговой детрит (1) в крипте (2) гипертрофированной язычной миндалины сосудисто-железистого типа. Мужчина 29 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

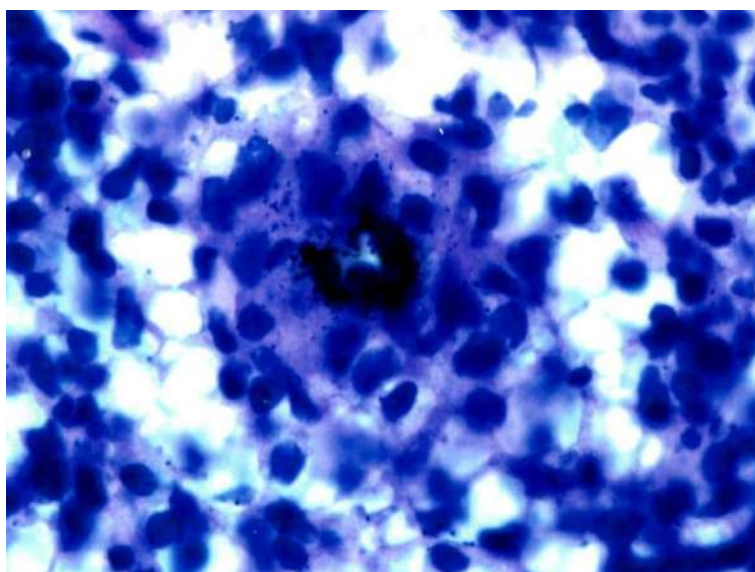


Рисунок 91 – Посткапиллярная венула лимфоидного узелка гипертрофированной язычной миндалины сосудисто-железистого типа. Женщина 44 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

Об снижении количества рециркулирующих лимфоцитов в гипертрофированных миндалинах сосудисто-железистого типа свидетельствует так же полное отсутствие лимфоцитов в просвете клапанных лимфатических микро-

сосудов (рисунок 92). Их перивазальные пространства были заполнены рыхлой соединительной тканью с полным отсутствием клеточных элементов. Очевидно, что уменьшение массы лимфоидной ткани произошло как за счет прекращения рециркуляции лимфоцитов, так и за счет их массового апоптоза (рисунок 93). В биоптатах гипертрофированных миндалин наблюдался выраженный процесс ремоделирования кровеносных микрососудов: уплощение эндотелия посткапиллярных венул в сохранившихся участках лимфоидной ткани (рисунок 94) и кавернозная трансформация артерий и вен в участках сформированной плотной соединительной ткани (рисунок 95).

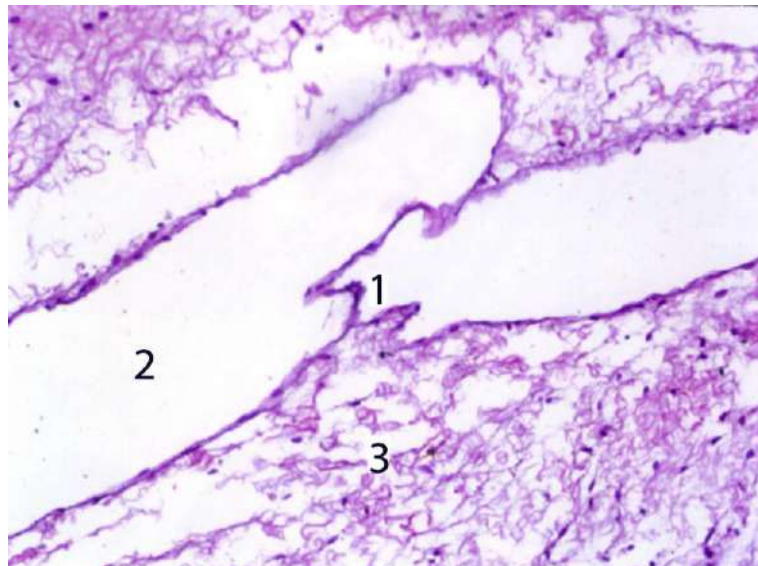


Рисунок 92 – Клапанный (1) лимфатический микрососуд (2) в периузелковой лимфоидной ткани гипертрофированной язычной миндалины сосудисто-железистого типа. Женщина 44 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

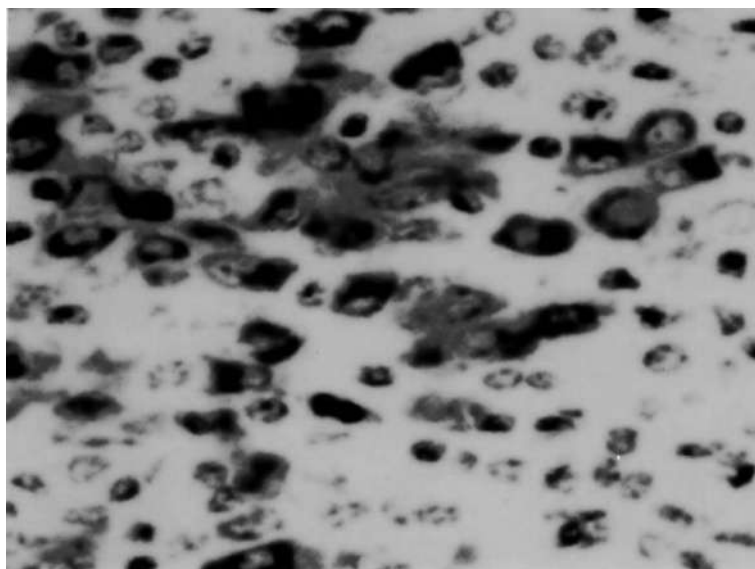


Рисунок 93 – Апоптоз лимфоцитов (1, 2) в периузелковой зоне гипертрофированной язычной миндалины сосудисто-железистого типа. Мужчина 37 лет. Электронограмма. Ув. 12500

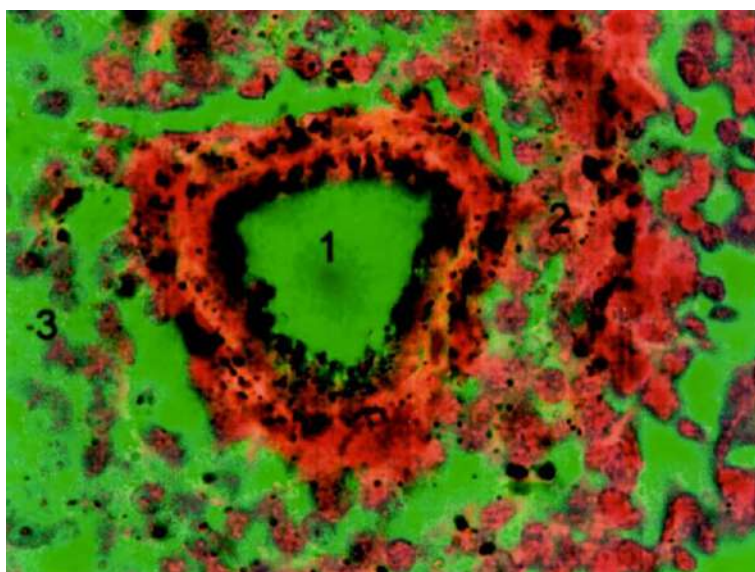


Рисунок 94 – Венола (1) в лимфоидной ткани (2, 3) гипертрофированной язычной миндалины сосудисто-железистого типа. Мужчина 37 лет. Универсальный метод импрегнации. Ув. 900

Во-первых, в просвете таких сосудов были обнаружены соединительнотканые трабекулы, деформирующие их стенку и препятствующие увеличению внутреннего диаметра. Во-вторых, в биоптатах с ремоделированными микрососудами впервые был зафиксирован так же и рост новых кровеносных



капилляров, находящихся в просвете лимфатических слепоначинающихся капилляров (рисунок 96).

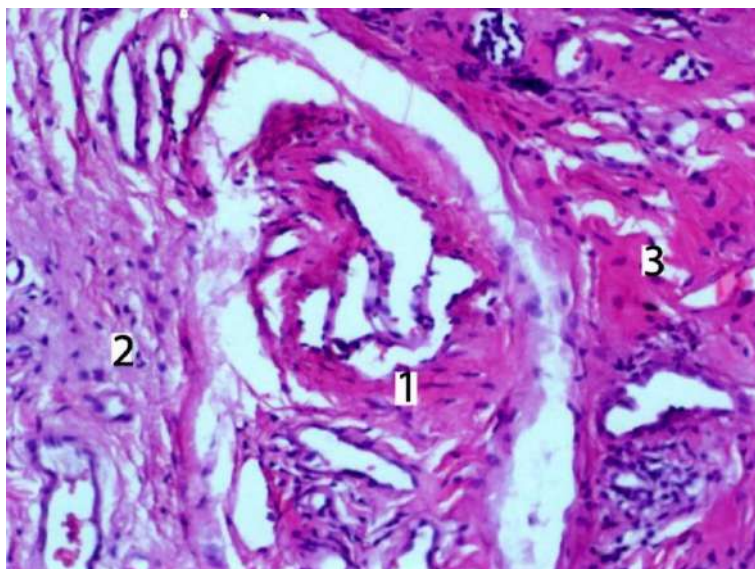


Рисунок 95 – Кавернозно трансформированная вена (1) в соединительной ткани (2, 3) гипертрофированной язычной миндалине сосудисто-железистого типа. Женщина 37 лет.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

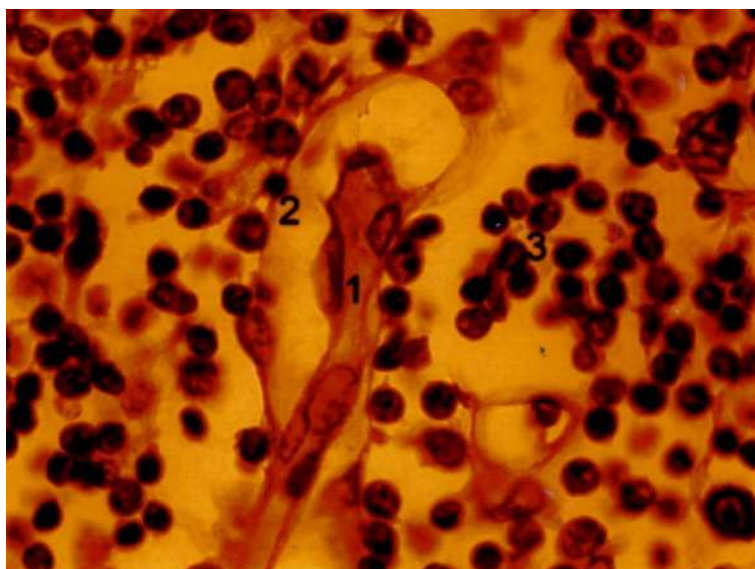


Рисунок 96 – Кровеносный капилляр (1), растущий в просвете лимфатического капилляра (2) в лимфоидном узелке (3) гипертрофированной язычной миндалины сосудисто-железистого типа. Мужчина 29 лет. Универсальный метод импрегнации. Ув. 900

По всей вероятности, такие лимфатические капилляры тоже являются растущими, поскольку только в стенке их «слепых» фрагментов определялись пролиферирующие эндотелиоциты. На остальных же участках лимфатических капилляров к наружной поверхности цитоплазматических отростков их эндотелиоцитов прилежали только лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты. Растущие же новообразованные кровеносные капилляры были фиксированы к люминальной поверхности эндотелиоцитов лимфатических капилляров цитоплазматическими отростками перицитов.

В биоптатах гипертрофированных язычных миндалин сосудисто-железистого типа людей всех возрастных групп было обнаружено достоверное увеличение и числа, и размеров слюнных желез. Так, плотность желез в среднем увеличивалась до 7,0–12,0 мм на 1,0 см<sup>2</sup>, а длина их начальных отделов – до 0,8–1,2 мм. Цитоплазма экзокриноцитов была заполнена секреторными гранулами, они сливались и вызывали ее набухание. Базальная мембрана начальных отделов желез была разрыхлена и непосредственно контактировала со стенкой кровеносных капилляров. В свою очередь, перикапиллярные пространства были так же расширены и заполнены интерстициальной жидкостью.

Просвет начальных отделов желез был полностью заполнен секретом, который так же, как и сами железы, был импрегнирован азотнокислым серебром (рисунок 97). Общая относительная площадь, занимаемая железами в биоптатах гипертрофированных миндалин сосудисто-железистого типа пациентов 1-го зрелого возраста составляла 9,8 %, у пациентов 2-го зрелого возраста – 12,1 %, у пациентов пожилого возраста – 14,3 %. При этом железы были обнаружены не только в соединительной ткани, но и на территориях, занимаемых узелковой и периузелковой лимфоидной тканью (рисунок 98).

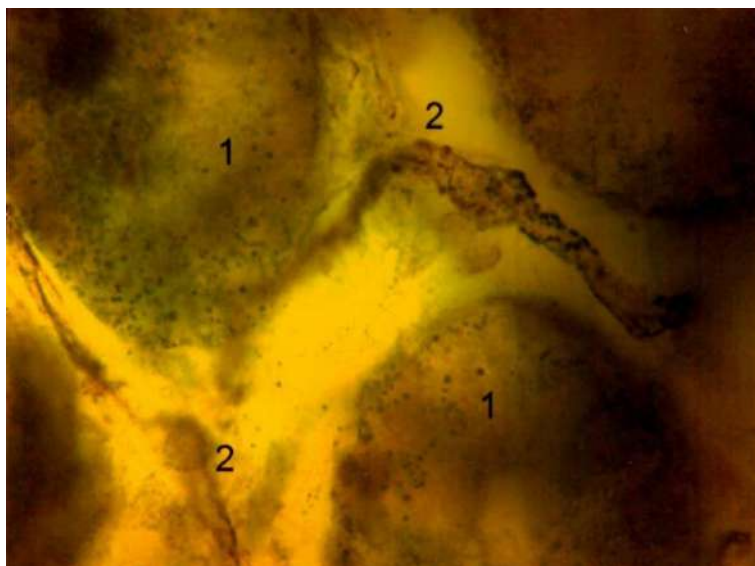


Рисунок 97 – Начальные отделы (1) железы гипертрофированной язычной миндалины сосудисто-железистого типа. 2) кровеносный капилляр. Женщина 44 лет. Универсальный метод импрегнации. Ув. 900

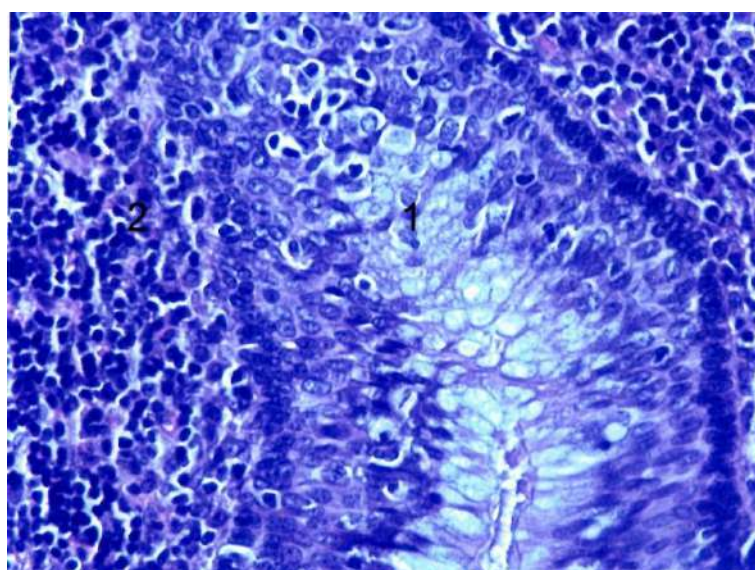


Рисунок 98 – Железисто-лимфоидные (1, 2) взаимоотношения в гипертрофированной миндалине сосудисто-железистого типа. Женщина 44 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Кистозный тип гипертрофии язычной миндалины был установлен у 8 (21,0 %) прооперированных пациентов: у двух пациентов 1-го зрелого возраста, у трех пациентов 2-го зрелого возраста и у трех пациентов пожилого воз-

раста. Он отличался характерными гистоструктурными изменениями миндалин: глубокими и широкими криптами, заполненными клеточным детритом, состоящим из лимфоцитов и десквалированных эпителиоцитов, разрушенным криптальным эпителием с локальными дефектами, через которые в крипты поступали лимфоциты (рисунок 99). Покровный эпителий был значительно уплощен, а под ним на месте лимфоидной ткани определялась рыхлая соединительная ткань с многочисленными кистозными полостями (рисунок 100).

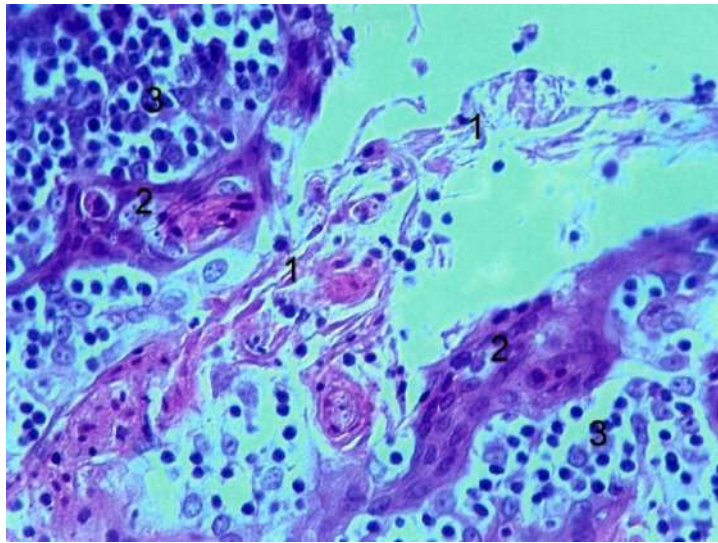


Рисунок 99 – Крипта гипертрофированной язычной миндалины кистозного типа.

Мужчина 39 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600

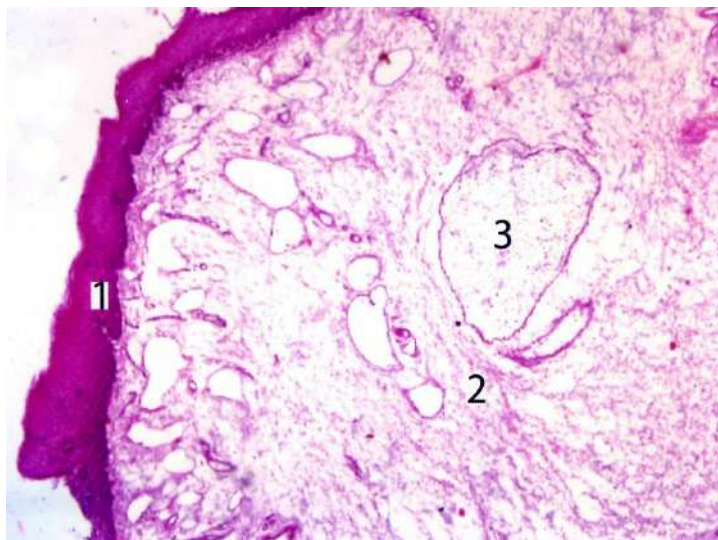


Рисунок 100 – Гипертрофированная язычная миндалина кистозного типа: 1) покровный эпителий; 2) соединительная ткань; 3) киста. Мужчина 57 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Нередко кистозные полости формировались на месте разрушенных слюнных желез (рисунок 101) и заполнялись нейтрофильными гранулоцитами (рисунок 102).

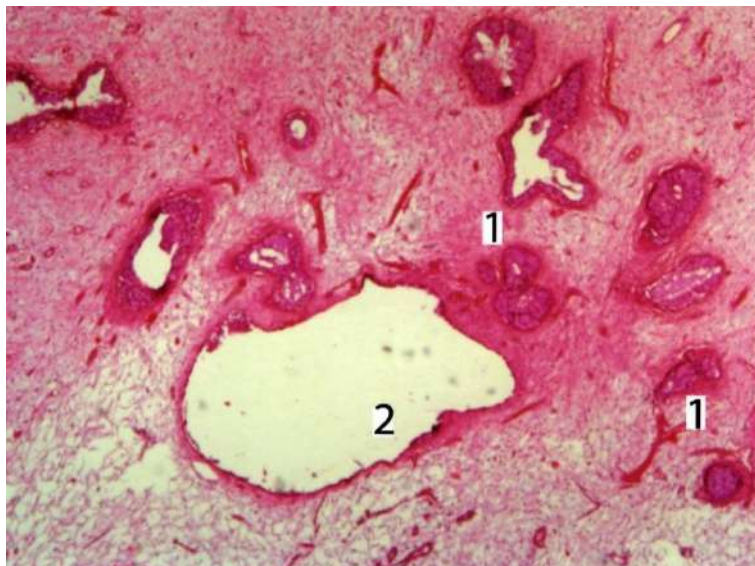


Рисунок 101 – Гипертрофированная язычная миндалина кистозного типа: 1) железы; 2) киста. Мужчина 37 лет. Универсальный метод импрегнации. Ув. 400

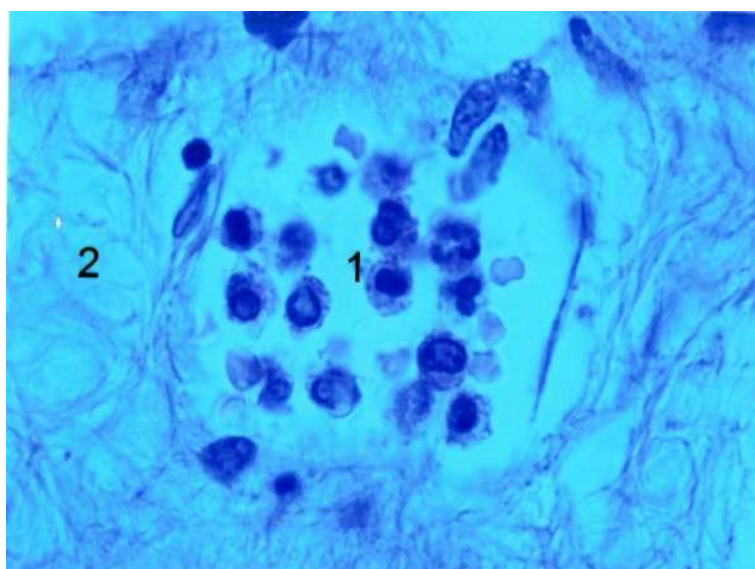


Рисунок 102 – Киста, заполненная нейтрофильными гранулоцитами (1) в гипертрофированной язычной миндалине (2) кистозного типа. Женщина 43 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

**Резюме.** В содержимом крипт гипертрофированных язычных миндалин пациентов всех возрастных групп было обнаружено резкое увеличение количества лимфоцитов и цитомеров, свидетельствующее о наличии в миндалинах хронического воспалительного процесса. Анализ результатов исследования содержимого крипт методом клиновидной дегидратации подтвердил эти данные и позволил выделить три типа фаций, отличающихся особенностями структурной организации. У пациентов контрольной группы фации имели радиальные или частично радиальные типы структуропостроения, в которых отсутствовала краевая белковая зона. У пациентов с клиническими проявлениями тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины доминировал третий тип фаций, имеющий характерное разделение на три зоны: белковую, аморфо-глыбчатую и кристаллическую. После проведенных операций (редукций или резекций миндалин) ни у одного из пациентов в отдаленном послеоперационном периоде фации третьего типа не определялись. Фации первого и второго типа в послеоперационном периоде определялись у пациентов, у которых до операции содержимое крипт представляло собой биопленки. Таким образом, данная диагностическая технология [180] является достоверным критерием, позволяющим объективно оценить состояние язычной миндалины до и после консервативного или хирургического устранения ее тонзиллярной гипертрофии. Последующее сопоставление данных о фациях определяемого крипт с результатами гистологического исследования интраоперационных биоптатов позволило установить, что структура фаций зависит от соотношения различных элементов паренхимы язычных миндалин. Ухудшение структуры фации связано с увеличением площади, занимаемой периузелковой лимфоидной тканью и увеличением площади, занимаемой соединительной тканью. Это результат длительно протекающего поствоспалительного склеротического процесса. У 63 (46,9 %) пациентов с гипертрофией язычной миндалины в анамнезе была или тонзилэктомия, или аденоидэктомия. Причем, у 8 (44,4 %) пациентов из 18, которым ранее была произведена аденоидэктомия, выявлены рецидивы аденоидных вегетаций. Однако одни авто-

ры [194, 195] отрицают возможность развития компенсаторной гипертрофии язычной миндалины после тонзилэктомии или аденоидэктомии, другие [137] считают, что после перенесенной тонзилэктомии у пациентов увеличивается только рост и масса тела, третьи [203, 207, 270] обнаружили у них гипертрофию язычной миндалины, ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне. Пациентам с клинической симптоматикой ринхопатии и обструктивного апноэ во сне проведено МРТ, которое подтвердило у них наличие гипертрофированной язычной миндалины, вызывающей интермиттирующую анатомическую обструкцию дыхательных путей. Эти данные подтверждают ранее полученные результаты [8, 24, 96, 100, 192, 207] о том, что из-за специфического расположения гипертрофированной миндалины, она может привести к развитию обструктивного апноэ во сне. Признание этой потенциальной причины развития серьезного, угрожающего жизни пациента синдрома, очень важно, поскольку она устраняется хирургическим путем [225, 239]. На основании анализа результатов гистологического изучения биоптатов удаленных язычных миндалин, выделено три типа их структурной организации: лимфоидный, сосудисто-железистый и кистозный. В миндалинах лимфоидного типа (31,6 %) сохранялась значительная масса лимфоидной ткани, в которой доминировали CD20<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup>-клетки, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты и наблюдалась активная реакция эндотелия микрососудов. Сосудисто-железистый тип гипертрофированных язычных миндалин (47,4 %) – это широкие кистозно-расширенные крипты, заполненные роговым детритом, значительные площади плотной соединительной ткани с кавернозно remodelированными микрососудами, достоверное увеличение числа и размеров слюнных желез.

Кистозный тип гипертрофированных миндалин характеризовался разрушением крипталльного и покровного эпителия, развитием на месте лимфоидной ткани плотной соединительной ткани с многочисленными кистозными полостями. Ранее авторы [25, 57, 96, 214] выделили два типа гипертрофированных миндалин: лимфоидный и сосудисто-железистый. Они констатирова-

ли, что сосудисто-железистый тип гипертрофии сопровождается уменьшением объема лимфоидной ткани, «разрастанием» венозных сосудистых сплетений и увеличением числа слизистых желез. Этот тип гипертрофии встречается у пациентов с заболеваниями пищеварительного тракта и у профессиональных певцов, ораторов, стеклодувов и музыкантов, играющих на духовых инструментах [15, 100]. И тем не менее, в работе [25] авторы, несмотря на результат гистологического исследования № 1835 от 24.02.16 удаленной язычной миндалины – хронический сиалоаденит с отеком, склерозом и формированием крипт, «предлагают сосудисто-железистый тип гипертрофии». наши же данные дают основание для выделения третьего типа гипертрофии язычной миндалины – кистозного типа.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени остается много спорных и нерешенных вопросов, касающихся морфологии и иммунологии не только язычной, но и всех остальных миндалин лимфоэпителиального кольца Вальдейера – Пирогова. Язычная миндалина оказалась наименее изученной в иммуноморфологическом отношении, чем миндалины небные и глоточная. Из всего массива отечественных публикаций о лимфоэпителиальном кольце, публикации в названиях которых есть ключевые слова «язычная миндалина» составляют не более 17 %. Часть информации о язычной миндалине содержится в публикациях о лимфоэпителиальном кольце и о иммунных структурах слизистых оболочек. Однако, они носят описательный характер и базируются, в основном, на результатах интраоперационных биопсий. Количество же публикаций в англоязычной литературе, в названиях которых есть ключевые слова: «*lingual tonsillectomy*», «*lingual tonsil*», «*lingual hypertrophy*», «*lingual tonsillitis*», «*lingual tonsil hyperplasia*» более, чем в 3 раза превышает количество публикаций на эту тему в отечественной литературе. Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что структурная организация интактной язычной миндалины значительно отличается от таковой других миндалин глоточного кольца Вальдейера – Пирогова. Закладка ее начинается довольно рано, на 5-й неделе эмбриогенеза, одновременно с закладкой язычных бугорков и плакоды. Эти данные соответствуют данным [130] и находятся в противоречии с данным [5]. Это значительные расхождения, как во времени закладки язычной миндалины, не менее 5-ти недель, так и во времени формирования крипт, от 4 до 8 недель [130]. К 18–25 неделям пренатального онтогенеза язык уже представляет собой дефинитивный орган с полностью сформированной язычной миндалиной, имеющей макроскопически видимые образования – лимфоидные узелки.

У новорожденных в корне языка пространство между лимфоидными узелками занято лимфоцитарным инфильтратом. Это периузелковая зона. Каждый узелок, расположенный в собственной пластинке слизистой оболочки, имеет соединительно-тканную капсулу и лимфоидную паренхиму. Распределение узелковой и диффузной лимфоидной ткани в язычной миндалине крайне неравномерно. В свою очередь, и лимфоидные узелки группируются вблизи крипт так же неравномерно. И в лимфоидных узелках, и в диффузной лимфоидной ткани, и в криптальном эпителии в пренатальном онтогенезе определялись СД 68<sup>+</sup>-клетки. В лимфоидных узелках тестировались и СД 35<sup>+</sup>-клетки с незначительно выраженной интенсивностью ДАВ-реакции, но отсутствовал маркер клеточной пролиферации белок Ki-67. Кроме того, в лимфоидных узелках митозы не определялись не только на светооптическом, но и субмикроскопическом уровнях. И в то же время, происходило нарастание массы лимфоидной ткани при отсутствии в ней посткапиллярных венул. Они появлялись в периузелковой лимфоидной ткани и по нашим данным, и по данным [5] на 5–6 недель позже инфильтрации корня языка лимфоидными элементами. Вопрос о пролиферативной активности лимфоцитов в язычной миндалине – вопрос принципиальный, и он требует тщательного рассмотрения и объективной оценки. Это связано с тем, что пролиферация лимфоцитов в периферических тканях – это уникальное свойство лимфоцитов и патогномичный признак иммунного ответа [78]. Наши данные, основанные на отсутствии маркера клеточной пролиферации белка Ki-67 и митозов в лимфоидных узелках свидетельствуют о том, что новообразования лимфоцитов в них не происходит. Эти данные хорошо согласуются с данными [124], полученными при цитофотометрическом исследовании нормальных и патологически измененных небных миндалин: картин митотического деления в них не было обнаружено.

Посткапиллярные венулы впервые обнаружены у плодов 18-ти недель развития в периузелковой в лимфоидной ткани. Их гистоструктура свидетельствует о «неэффективной» миграции из них лимфоцитов: просвет их

чрезвычайно узок, стенка сформирована эндотелиоцитами, расположенных на базальной мембране, связанной с перивазальным синцитием. Статус «неэффективной» миграции лимфоцитов характерен и для посткапиллярных венул плодов 25 недель развития. Однако, при иммунотипировании клеток периузелковой лимфоидной ткани большая часть из них экспрессировала молекулы CD 3<sup>+</sup> и CD 5<sup>+</sup>. Более того, в этой T-зависимой зоне были обнаружены и клетки CD 20<sup>+</sup> и CD 19<sup>+</sup>. В эти же сроки пренатального онтогенеза в герминативных центрах лимфоидных узелков были выявлены посткапиллярные венулы, имеющие диаметр до 20,0 мкм «нафаршированные» иммунными, которые свободно мигрировали в лимфоидную ткань. Индекс «эффективной миграции» достигал  $7,2 \pm 0,8$  ус. ед. Кроме венул, в герминативных центрах были обнаружены и артериолы с мощной мышечной оболочкой. коническое сужение их диаметра позволяет считать, что они функционируют как конфузоры, снижающие на входе в микрососудистое русло перфузионное давление и увеличивают в нем скорость кровотока. При этом, артериолы непосредственно переходят в капилляры значительной протяженности, не дающих боковых ответвлений и впадающие в посткапиллярные венулы с обычным плоским эндотелием. Все микрососуды герминативного центра фиксированы ретикулиновыми волокнами к его фиброзной строме. Такая конструктивная композиция обеспечивает устойчивость микрососудов герминативного центра к резким изменениям трансмурального давления. Изучение микрососудистого русла язычной миндалины *Bos taurus L.* выявило высокую сосудистую проницаемость микрососудов герминативных центров лимфоидных узелков. Выход большого объема ультрафильтрата плазмы крови приводит к образованию в герминативных центрах лимфы и повышение гематокрита в кровеносных микрососудах. В непосредственной близости от короны лимфоидных узелков обнаружены клапанные лимфатические микрососуды, отводящие лимфу из герминативных центров. В самих герминативных центрах выявлены лимфатические капилляры, просвет которых был заполнен лимфоцитами. Сосудистые конструкции лимфоидных узелков не имеют значительных свя-

зей с сосудистым руслом периузелковой лимфоидной ткани. Поэтому, артерии лимфоидных узелков – это артерии конечного типа. Эндотелиоциты посткапиллярных венул и венул лимфоидных узелков отличаются значительным полиморфизмом, большими размерами и формой, близкой к форме эндотелиоцитов лимфатических капилляров. Именно они содержат внутри-эндотелиальные лимфоциты, тогда как за пределами лимфоидных узелков, в эндотелиоцитах венозных микрососудов лимфоциты никогда не были обнаружены. На гистологических фронтальных срезах посткапиллярные венулы с высоким эндотелием имеют чрезвычайно узкий просвет и содержат в нем не более одного лимфоцита. Однако, между базальной мембраной и эндотелиоцитами может находиться от 10 до 15 малых лимфоцитов. Это показатель их «эффективной миграции». Структура лимфоидных узелков язычной миндалины в постнатальном периоде онтогенеза значительно изменяется. В начале, это образование светлых зон в их герминативных центрах, увеличение площади более, чем в два раза и уменьшение межузелковых пространств. Затем, появление в светлых центрах, кроме лимфоцитов, других более крупных клеток – их предшественников, увеличение числа интердигитирующих клеток и активированных лимфоцитов. Резкое повышение миграции лимфоцитов из посткапиллярных венул и венул (индекс миграции  $32,7 \pm 4,1$  усл. ед.) привело к формированию вокруг них периваскулярных лимфоидных муфт. В светлых зонах герминативных центров ДАВ-позитивную реакцию давали СД  $20^+$ -лимфоциты, предшественники плазмоцитов, СД  $3^+$ -Т-лимфоциты и СД  $68^+$ -макрофаги. В периузелковой лимфоидной ткани, классической Т-зависимой зоне, определялись лимфоциты, позитивные к молекулам СД  $19^+$ , СД  $20^+$  и СД  $68^+$ . Макрофаги в светлых зонах и периузелковой лимфоидной ткани проявляли фагоцитарную активность. Изучение клеточного состава лимфоидной ткани язычной миндалины на субмикроскопическом уровне подтвердило отсутствие митотического деления лимфоцитов в герминативных центрах, выявило в них наличие синцитиальных связей иммунцитов, прежде всего макрофагально-лимфоцитарных ассоциаций. Характер

распределения хроматина и наличие многочисленных рибосом в цитоплазме таких макрофагов свидетельствовал о их высокой синтетической активности. Лимфоциты же, вступающие в контакт с ним и, несмотря на большую площадь цитоплазмы и наличие многочисленных цитоплазматических отростков, не обладали синтетической активностью. Об этом свидетельствовал характер распределения в их ядрах хроматина в виде компактных гранул, занимающих большую его часть.

Плазмоциты в лимфоидных узелках представляли довольно стабильную популяцию, составляющую до 2,8 % от всего числа лимфоидных клеток. Первые признаки возрастной инволюции язычной миндалины появляются на фоне ремоделирования ее сосудистого русла. Это относительное увеличение числа малых лимфоцитов при одновременном уменьшении числа средних и активированных лимфоцитов, увеличения числа ретикулярных клеток и блокада кровеносных и лимфатических микрососудов, активированными нейтрофильными гранулоцитами. Этот процесс, в первую очередь, затрагивал посткапиллярные венулы и афферентные лимфатические сосуды. Нейтрофильные гранулоциты (от 4 до 10), связанные между собой цитоплазматическими отростками, фиксировались к сосудистому эндотелию и полностью блокировали гемо- и лимфоциркуляцию в лимфоидной ткани. При этом, активной миграции их в перивазальное пространство не происходило. Внутренний диаметр посткапиллярных венул увеличивался за счет уплощения эндотелия, а базальная мембрана разрушалась. Совершенно очевидно, что именно дисфункция эндотелия микрососудов является пусковым механизмом в развитии ишемии язычной миндалины и возрастной инволюции ее лимфоидной ткани. Динамика нарастания признаков ремоделирования микрососудистого русла лимфоидных узелков свидетельствует о таком сценарии развития ишемии. На фоне ишемии и возрастной инволюции лимфоидной ткани развивались и значительные повреждения ее нервных структур: нейролеммоцитов, ламеллярной структуры миелина, демиелинизацию и аксональную атрофию нервных волокон. В процессе возрастной инволюции снижа-

лась синтетическая активность плазмоцитов: увеличивалась площадь, занятая в ядре гетерохроматином, а в цитоплазме сохранялись только узкие мембранные профили эндоплазматического ретикулума с мелкими рибосомами на их цитоплазматической поверхности. Вероятно, что такие плазмоциты еще все же способны продуцировать антитела, несмотря на столь выраженное снижение их синтетической активности. В герминативных центрах наблюдалась еще только тенденция к увеличению числа дегенеративно измененных клеток, а периузелковой лимфоидной ткани уже был высокий уровень апоптоза. Это дает основания считать, что Т-лимфоциты менее устойчивы к ишемии, чем В-лимфоциты. Процесс апоптоза сопровождался цитомерогенезом – отрывом фрагментов цитоплазмы лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов. В результате его, при значительной убыли клеточных элементов, их место занимали цитомеры, различные по площади, форме, электронной плотности и количеству цитоплазматических отростков. Однако, все они имели четко выраженную цитоплазматическую мембрану, а часть из них сохраняла и рибосомы, и митохондрии. Цитомерогенез считается наиболее эффективным каналом обмена структурной информацией между клетками и органами [177]. Причем, наибольшее количество цитомеров образуется в зонах контакта организма с внешней средой. Точно так, как это происходит и в зоне контакта язычной миндалины, с формирующимся в полости рта пищевым комком. Возрастная инволюция язычной миндалины сопровождается прогрессирующим нарастанием в ней соединительной ткани и значительным уменьшением массы лимфоидной ткани, вплоть до ее полного исчезновения.

По сравнению с интактными язычными миндалинами, в содержимом крипт гипертрофированных миндалин постоянно определялось значительное количество лимфоцитов и цитомеров. Так, количество лимфоцитов у пациентов подросткового возраста увеличивалось на 250 %, у пациентов юношеского возраста – на 308 %, у пациентов 1-го зрелого возраста – на 330 %. Их увеличение происходило на фоне значительного уменьшения абсолютного числа нейтрофильных гранулоцитов (до 23,7 %). Уменьшение числа нейтрофиль-

ных гранулоцитов и увеличение числа цитомеров в содержимом крипт гипертрофированных миндалин свидетельствует о хроническом воспалительном процессе в них на фоне снижения иммунной компетенции. Анализ результатов исследования содержимого крипт методом клиновидной дегидратации подтвердил эти данные и позволил выделить три типа фаций, отличающихся особенностями структурной организации. У пациентов с клиническими проявлениями тонзиллярной гипертрофии, которым было показано оперативное лечение ( $n = 38$ ), морфологическая картина содержимого крипт у 21 (55,2 %) пациента соответствовала третьему типу фаций.

Фации первого типа определялись у 35 пациентов (90,2 %) после резекции гипертрофированных фрагментов гипертрофированных язычных миндалин, а фации второго типа у 3 (9,8 %) пациентов – после их радиочастотной редукции. Исследование содержимого крипт, полученного после их вакуумного промывания, показало наличие в нем биопленок у 43 (31,4 %) пациентов, находившихся на стационарном лечении ( $n = 137$ ). Из них 29 (67,4 %) были прооперированы. Поскольку крипты являются зонами первичной локализации факторов клеточного и гуморального иммунитета, данные о структуре фаций были сопоставлены с результатами гистологического и электронно-микроскопического изучения интраоперационных биоптатов. Было установлено, что различная функциональная активность гипертрофированных язычных миндалин обусловлена различным соотношением структурных элементов их паренхимы. Ухудшение морфологической структуры фаций имеет обратную корреляционную связь с площадью, занимаемой периузелковой лимфоидной и соединительной тканью. Полученные данные свидетельствуют о том, что это результат длительно протекающего поствоспалительного склеротического процесса. Среди факторов, инициирующих гипертрофию язычной миндалины, были выделены ранее выполненные операции (тонзилэктомия или аденоидэктомия) и избыточная масса тела. Так у 63 (46,9 %) пациентов (из 137) в анамнезе была или тонзилэктомия или аденоидэктомия. Причем, у 8 (44,4 %) пациентов из 18, которым ранее была

произведена аденоидэктомия, выявлены рецидивы аденоидных вегетаций. Однако одни авторы [194, 195] отрицают возможность развития компенсаторной гипертрофии язычной миндалины после перенесенной тонзилэктомии или аденоидэктомии, другие [137] считают, что в этой ситуации у пациентов увеличивается только рост и масса тела, третьи [203, 207, 270] – обнаружили у таких пациентов не только гипертрофию язычной миндалины и ожирение, но и клинические проявления синдрома обструктивного апноэ во сне. Средний размер гипертрофированных миндалин при МРТ-исследовании превышал 10,0 мкм. Они давали интенсивное изображение в области корня языка и вызывали имитирующую анатомическую обструкцию дыхательных путей. Наши данные подтверждают ранее полученные результаты [8, 24, 96, 100, 192, 207] о том, что специфическое расположение гипертрофированная язычная миндалина может вызвать синдром обструктивного апноэ во сне. Чрезвычайно важно признание этой потенциальной возможности развития угрожающего жизни пациента синдрома, поскольку оно должно ориентировать оториноларингологов на устранение его хирургическим путем. Выделено три типа гипертрофированных язычных миндалин: лимфоидный, сосудисто-железистый и кистозный. Лимфоидный тип характерен для миндалин пациентов подросткового и юношеского возрастов, перенесших тонзилэктомию или аденоидэктомию, имеющих избыточную массу тела и страдающих синдромом обструктивного апноэ во сне. В миндалинах нарастала масса лимфоидной ткани, увеличивалась площадь, занимаемая как лимфоидными узелками, так и периузелковыми промежутками. Лимфоидная ткань активно инфильтрировала крипталый эпителий, увеличивая тем самым зону лимфоэпителиального симбиоза, а вокруг микросоудов формировались перивазальные лимфоидные муфты. В лимфоидной ткани доминировали CD 20<sup>+</sup>-клетки, но при этом отсутствовала позитивная реакция на маркер пролиферации белок Ki-67. Это дает основание считать, что в гипертрофированных миндалинах, так как и в интактных миндалинах, увеличение числа лимфоидных клеток происходило не за счет митотического деления лимфоцитов, а за счет их



поступления из регионарных лимфатических узлов. Кроме того, число клеток увеличивалось и за счет массивной миграции нейтрофильных гранулоцитов из просвета посткапиллярных венул. Наблюдался активный фагоцитоз микроорганизмов, находящихся в эпителии крипт, в лимфоидной ткани, в секреторных отделах и протоках слизистых желез. И даже в просвете микрососудов. В тех биоптатах, где микробные очаги отсутствовали, наблюдалась выраженная диффузная макрофагальная реакция. Макрофаги формировали контакты с различными лимфоидными и нелимфоидными клетками, в результате которых часть из них подвергалась деструкции по типу цетоза. Во всех биоптатах сохранялась типичная локализация в лимфоидных узелках СД 68<sup>+</sup>-клеток. Значительно возрастала, по сравнению с интактными миндалинами, плотность макрофагов. Резидентные же клетки макрофагального ряда СД 35<sup>+</sup> тестировались не во всех препаратах одного биоптата, или вообще в них отсутствовали. Отсутствие их – свидетельство развивающегося иммунодефицита, поскольку СД 35<sup>+</sup>-клетки участвуют в презентации антигена непримированным лимфоцитам. Наблюдалась выраженная реакция эндотелиоцитов, как антиген-презентирующих клеток: набухание цитоплазмы, повышение пиноцитозной активности, образование многочисленных цитоплазматических отростков, формирующих плотные контакты с цитоплазмой эритроцитов. В результате – десквамация эндотелия и разрушение базальной мембраны. Это свидетельство активной роли эндотелия в развитии иммунного ответа, ремоделировании микрососудов и развитии склероза лимфоидной ткани.

Сосудисто-железистый тип гипертрофированных язычных миндалин обнаружен у 18 (47,4 %) из 38 прооперированных пациентов. Для него характерны широкие кистообразно расширенные крипты, заполненные роговым тканевым детритом, значительные площади плотной соединительной ткани с кавернозно ремоделированными сосудами, достоверное увеличение числа и размеров слюнных желез. Ретикуляция крипталного эпителия практически отсутствует, а через его многочисленные локальные дефекты происходит выход клеточных элементов в крипты. Наблюдались обширные поля фибрино-

измененной лимфоидной ткани как в непосредственной близости от крипт, так и в глубине паренхимы. Уменьшалась плотность лимфоцитов по периметру посткапиллярных венул, формировались обширные участки свободные от клеточных элементов. При этом часть лимфоцитов сохраняла связь со стенкой посткапиллярных венул за счет длинных цитоплазматических отростков. В просвете клапанных лимфатических микрососудов отсутствовали лимфоциты. Это свидетельствует о прекращении рециркуляции лимфоцитов. Характерным для этого типа гипертрофированных миндалин является кавернозная трансформация артерий и вен в участках сформированной плотной соединительной ткани. Это наличие в их просвете соединительнотканых трабекул, деформирующих сосудистую стенку и препятствующие увеличению внутреннего диаметра сосудов. Этот тип гипертрофии, по данным [15, 100], встречается у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы и у профессиональных певцов, ораторов, стеклодувов и музыкантов, играющих на духовых инструментах. Кистозный тип гипертрофии язычной миндалины был установлен у 8 (21,0 %) из 38 прооперированных пациентов. Это были пациенты 1-го зрелого возраста ( $n = 2$ ), 2-го зрелого возраста ( $n = 3$ ) и пациенты пожилого возраста ( $n = 3$ ). Этот тип гипертрофии отличается глубокими и широкими криптами, заполненными детритом, состоящим из десквалированных эпителиоцитов и лимфоцитов и разрушенным криптальным эпителием. Покровный же эпителий значительно уплощен, а под ним на месте лимфоидной ткани определяется рыхлая соединительная ткань с многочисленными кистозными полостями. Причем, нередко кистозные полости формировались на месте разрушенных слюнных желез и были заполнены нейтрофильными гранулоцитами.

## ВЫВОДЫ

1. Закладка язычной миндалины обнаружена у эмбриона 5-й недели развития, одновременно с закладкой язычных бугорков и плакод. Трансформация первичных эпителиальных бухт в крипты завершается у плодов 12–13 недель развития, а формирование миндалины, как дефинитивной структуры, – у плодов 18–25 недель развития.

2. В пре- и перинатальном периодах онтогенеза увеличение массы лимфоидной ткани язычной миндалины происходит за счет увеличения числа и размеров лимфоидных узелков. Их относительная площадь увеличивается в 2,2 раза, диаметр – в 39 раз, число лимфоцитов в герминативных центрах – в 4,1 раза, в короне – в 2,3 раза.

3. В постнатальном периоде онтогенеза интактная язычная миндалина занимает от 5,0 до 10 см<sup>2</sup> площади корня языка. Число лимфоидных узелков в миндалине варьирует в различные возрастные периоды от 19 до 125 (старческий возраст), от 29 до 140 (пожилой возраст), от 37 до 119 (зрелый возраст). Диаметр узелков возрастает в 2 раза и составляет от 1200,0 до 1800,0 мкм. Возрастная инволюция миндалины сопровождается прогрессивным уменьшением ее лимфоидной паренхимы, однако ее полного исчезновения не происходит.

4. В пре- и перинатальном периодах онтогенеза в лимфоидных узелках язычных миндалин тестируются лимфоциты, позитивные к молекуле CD68<sup>+</sup>, в периузелковой зоне – лимфоциты, позитивные к молекулам CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup>, в криптальном эпителии – лимфоциты, позитивные к молекуле CD68<sup>+</sup>. В постнатальном периоде онтогенеза в светлых зонах лимфоидных узелков ДАВ-позитивную реакцию дают CD20<sup>+</sup>-лимфоциты, предшественники плазмоцитов, CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоциты и CD68<sup>+</sup>-макрофаги. В периузелковой зоне тестируются лимфоциты, позитивные к молекулам CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и CD68<sup>+</sup>. В лимфоидных узелках интраоперационных биоптатов гипертрофированных

миндалин доминируют CD20<sup>+</sup>-клетки. В лимфоидной ткани интактных и гипертрофированных миндалин отсутствует положительная реакция на маркер пролиферации белок Ki-67.

5. Увеличение массы лимфоидной ткани язычной миндалины в пре- и перинатальный периоды онтогенеза происходит на фоне полного отсутствия митотического деления лимфоцитов и функциональной активности посткапиллярных венул с высоким эндотелием только за счет «рекруитмента» лимфоцитов из афферентных лимфатических микрососудов, подобно тому как это происходит в лимфатических узлах. В постнатальном периоде онтогенеза в светлых зонах лимфоидных узелков интактных и гипертрофированных миндалин пролиферация лимфоцитов также отсутствует, но в них формируются синцитиальные связи иммуноцитов, прежде всего макрофагально-лимфоцитарные ассоциации.

6. В содержимом крипт гипертрофированных язычных миндалин при прогрессивном увеличении количества лимфоцитов и цитомеров: у пациентов подросткового возраста на 250 %, у пациентов 1-го зрелого возраста – на 330 %, у пациентов пожилого возраста – на 294 %, наблюдается значительное уменьшение (до 23,7 %) абсолютного числа нейтрофильных гранулоцитов. Это свидетельствует о снижении иммунной компетенции миндалин и наличие в них хронического воспалительного процесса. У 31,4 % пациентов содержимое крипт определяется в виде бактериальной биопленки. В лимфоидных узелках всех интраоперационных биоптатов многократно возрастает плотность CD68<sup>+</sup>-клеток, но отсутствуют антиген-презентирующие CD35<sup>+</sup>-клетки.

7. Средний максимальный диаметр гипертрофированных язычных миндалин превышает 10,0 мм. При МРТ-исследовании они дают интенсивное изображение в области корня языка. Интраоперационные биоптаты имеют различную гистоструктуру тонзиллярной гипертрофии: 1) лимфоидную (31,6 % случаев); 2) сосудисто-железистую (47,4 % случаев); 3) кавернозную (21,0 % случаев). Радиочастотная хирургия гипертрофированных миндалин устраняет клинические проявления обструктивного апноэ во сне и ронхпатии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве диагностических и прогностических критериев тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины рекомендуется использовать цитологическое и морфологическое исследование отделяемого ее крипт.

2. Для получения отделяемого крипт и консервативного лечения тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины рекомендуется использовать «Ложку для отмывания крипт язычной миндалины».

3. При обследовании пациентов, страдающих ринхопатией и синдромом обструктивного апноэ во сне, рекомендуется гипофарингоскопия, компьютерная и (или) магнитно-резонансная томография гортаноглоточной области.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Австандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство [Текст] / Г.Г. Австандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
- 2 Аденоиды и аденоидиты в физиологии и патологии детского возраста [Текст] / В.П. Быкова [и др.] // Архив патологии. – 2007. – № 4. – С. 50–56.
- 3 Азнабаева, Л.Ф. Иммунное реагирование небных миндалин при их инфицированности герпесвирусами [Текст] / Л.Ф. Азнабаева // Российская оториноларингология. – 2008. – № 3. – С. 3–8.
- 4 Айвазян, К.М. Артерии языка [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02 / Айвазян К.М. – Л., 1960. – 25 с.
- 5 Алексеев, О.Н. Развитие язычной миндалины человека в пренатальном периоде [Текст] / О.Н. Алексеев // Стоматология. – 1990. – № 5. – С. 16–19.
- 6 Альтман, Е.М. Изменение небных миндалин и интраторокальных лимфатических узлов при инфицировании животных через лимфоглочное кольцо [Текст] / Е.М. Альтман // Архив патологии. – 1965. – № 10. – С. 58–61.
- 7 Аминова, Г.Г. Морфологическая характеристика защитных структур слизистой оболочки некоторых органов человека [Текст] / Г.Г. Аминова // Морфология. – 2013. – № 3. – С. 58–63.
- 8 Амутов, И.А. Комплексный подход к лечению ронхопатии и синдрома обструктивного апноэ во сне [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Амутов Идрис Абдрахимович. – М., 2005. – 21 с.
- 9 Анализ отдаленных результатов снижения хирургической активности у детей с хроническим тонзиллитом [Текст] / А.И. Крюков [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 5. – С. 7–9.
- 10 Андрушин, Ю.Н. Лимфатическая система головы и шеи [Текст] / Ю.Н. Андрушин. – М.: Медгиз, 1967. – 241 с.

- 11 Арефьева, Н.А. Адаптационные реакции небных миндалин в норме и при патологии [Текст] / Н.А. Арефьева, Л.Ф. Азнабаева // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 233–234.
- 12 Арефьева, Н.А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы [Текст] / Н.А. Арефьева // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 6. – С. 10–13.
- 13 Арутюнов, В.Д. Характеристика начальных отделов лимфатического звена микроциркуляции по данным сканирующей электронной микроскопии [Текст] / В.Д. Арутюнов, Ю.Д. Бацура // Архив патологии. – 1976. – № 10. – С. 37–44.
- 14 Аффи, А. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ [Текст] / А. Аффи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 164 с.
- 15 Бабияк, В.И. Клиническая оториноларингология [Текст] / В.И. Бабияк, Я.А. Накатис. – СПб.: Гиппократ, 2005. – 797 с.
- 16 Бажора, Ю.И. Местный иммунитет верхних дыхательных путей и возможности его оценки в клинической лаборатории [Текст] / Б.И. Бажора // Лабораторное дело. – 1988. – № 8. – С. 45–49.
- 17 Байрамов, М.И. Особенности внешнего строения и варианты миндаковых и язычных ветвей языкоглоточного нерва [Текст] / М.И. Байрамов // Морфологические ведомости. – 2010. – № 4. – С. 84–85.
- 18 Бактериологическая и патоморфологическая характеристика туберкулезного поражения небных миндалин у детей [Текст] / Я.А. Благодарный [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1974. – № 7. – С. 64–67.
- 19 Банченко, Г.В. Анатомо-физиологическая характеристика малых слюнных желез полости рта [Текст] / Г.В. Банченко, И.М. Рабинович // Стоматология. – 1991. – № 2. – С. 90–92.
- 20 Бардина, Р.А. Внутриорганные вены языка [Текст] / Р.А. Бардина // Вопросы анатомии и оперативной хирургии. – Л., 1955. – В. 1. – С. 15–21.

- 21 Барышев, Б.Б. Эмбриональное развитие небных миндалин человека [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.23 / Барышев Борис Борисович. – М., 1980. – 21 с.
- 22 Беляков, В.О. «Сюрпризы» стрептококковой инфекции [Текст] / В.О. Беляков // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1996. – № 11. – С. 7–9.
- 23 Беляков, И.М. Иммунная система слизистых [Текст] / И.М. Беляков // Иммунология. – 1997. – № 4. – С. 7–13.
- 24 Блоцкий, А.А. Гипертрофия язычной миндалины [Текст] / А.А. Блоцкий, В.В. Антипенко // Иммунология. – 2014. – № 3. – С. 111–113.
- 25 Блоцкий, А.А. Феномен храпа и синдром обструктивного сонного апноэ [Текст] / А.А. Блоцкий, М.С. Плужников. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 176 с.
- 26 Бобрик, И.И. Развитие гемомикроциркуляторного русла языка у человека в пренатальном периоде [Текст] / И.И. Бобрик, О.Н. Алексеев // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1988. – № 1. – С. 63–67.
- 27 Боровский, Е.В. Биология полости рта [Текст] / Е.В. Боровский, Н.М. Леонтьев. – М.: Медицина, 1991. – 307 с.
- 28 Боцман, Н.Е. Сравнительная морфология лимфоэпителиальных образований (тонзиллярного аппарата) у некоторых животных [Текст] / Н.Е. Боцман, В.В. Дмитриенко // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1966. – № 6. – С. 3–12.
- 29 Бриллиантова, А.Н. Ветвления и анастомозы артерий языка человека [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02 / Бриллиантова Анна Николаевна. – Горький, 1950. – 19 с.
- 30 Бурова, Л.А. Нужна ли диагностика стрептококковой инфекции в России? [Текст] / Л.А. Бурова // Terra Medica. – 1996. – № 4. – С. 9–11.
- 31 Быков, В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток [Текст] / В.Л. Быков // Морфология. – 1999. – № 2. – С. 64–72.



- 32 Быков, В.Л. Тканевые и клеточные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта [Текст] / В.Л. Быков // Морфология. – 1996. – № 6. – С. 14–19.
- 33 Быкова, В.П. Гистоархитектоника глоточной миндалины в возрастном аспекте. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование [Текст] / В.П. Быкова, Д.В. Калинин // Архив патологии. – 2011. – № 1. – С. 14–18.
- 34 Быкова, В.П. Иммунный барьер слизистых оболочек в современном прочтении [Текст] / В.П. Быкова, Д.В. Калинин // Российская ринология. – 2009. – № 1. – С. 40–43.
- 35 Быкова, В.П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета [Текст] / В.П. Быкова // Архив патологии. – 1995. – № 1. – С. 11–15.
- 36 Быкова, В.П. Современный аспект проблемы тонзиллярной болезни [Текст] / В.П. Быкова // Архив патологии. – 1996. – № 3. – С. 23–30.
- 37 Вальчук, Н.И. Туберкулез небных миндалин [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Вальчук Николай Иосифович. – Одесса, 1950. – 16 с.
- 38 Вартазарян, Н.Д. Гистоэнзиматические особенности соединительной ткани и сосудов небных миндалин при хроническом тонзиллите в возрастном аспекте [Текст] / Н.Д. Вартазарян // Архив патологии. – 1973. – № 3. – С. 51–56.
- 39 Вершигора, А.Е. Основы иммунологии [Текст] / А.Е. Вершигора. – Киев: Вища школа, 1975. – 319 с.
- 40 Владыкина, Е.В. Аргон – плазменная электрохирургия в комплексном лечении храпа и синдрома обструктивного апноэ во сне [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Владыкина Елена Викторовна. – М., 2005. – 23 с.
- 41 Влияние гипертрофии язычной миндалины на состояние резистентной слизистой полости рта [Текст] / Б.А. Насибуллин [и др.] // Мир медицины и биологии. – 2014. – № 1. – С. 63–66.

- 42 Влияние гипертрофии язычной миндалины на состояние резистентности полости рта [Текст] / А.В. Андреев [и др.] // Світ медицини та біології. – 2014. – № 3. – С. 21–24.
- 43 Возрастные аспекты гипертрофии глоточной миндалины [Текст] / В.С. Козлов [и др.] // Российская ринология. – 2005. – № 2. – С. 27–35.
- 44 Воробьев, В.П. Анатомия, гистология и эмбриология полости рта и зубов [Текст] / В.П. Воробьев, Г.М. Ясвоин. – М.: Биомедгиз, 1936. – 140 с.
- 45 Воскресенский, А.А. Внутриорганный лимфатическая система языка у плодов [Текст] / А.А. Воскресенский // Сборник научных трудов Ивановского государственного медицинского института. – 1967. – В. 34. – С. 175–186.
- 46 Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность [Текст] / под ред. Г.Э. Мовэта ; пер. с англ. – М.: Медицина, 1975. – 560 с.
- 47 Гаращенко, Т.И. Тонзиллярная проблема в педиатрии [Текст] / Т.И. Гаращенко // Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 68–71.
- 48 Гарбер, О.Г. Самоочищение полости рта и его нарушения при основных стоматологических заболеваниях [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Гарбер Ольга Григорьевна. – Омск, 1988. – 24 с.
- 49 Гейер, Г. Гистология и микроскопическая техника [Текст] / Г. Гейер. – Лейпциг: изд-во Г. Тиме, 1980. – 298 с.
- 50 Гнатышак, А.И. Зоб основания языка и щитовидно-язычного пространства [Текст] / А.И. Гнатышак // Вестник хирургии. – 1956. – № 3. – С. 111–112.
- 51 Горбоносков, И.В. Связь патологического гастроэзофагального рефлекса с некоторыми симптомами хронического воспаления глотки и гортани [Текст] / И.В. Горбоносков, Ф.В. Семенов // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 6. – С. 43–45.
- 52 Гордон, Д.С. Биоаминная система лимфоидных органов в норме, фармакологическом эксперименте, иммунном ответе и его коррекции [Текст] / Д.С. Гордон // Медицинский журнал Чувашии. – 1993. – № 1. – С. 50–55.

- 53 Гордон, Д.С. Гистология периферической нервной системы язычной миндалины [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02 / Гордон Дина Семеновна. – Иваново, 1953. – 23 с.
- 54 Гордон, Д.С. Нейроморфология миндалин в норме и их нейрохимический анализ при хроническом тонзиллите, простом и сопряженном с ревматизмом [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.04 / Гордон Дина Семеновна. – Иваново, 1967. – 43 с.
- 55 Горячковский, А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике [Текст] : справочное пособие / А.М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
- 56 Гришунина, О.Е. Радиочастотная редукция и резекция язычной миндалины при ее гипертрофии [Текст] / О.Е. Гришунина, Т.А. Сергеева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 1. – С. 23–26.
- 57 Гришунина, О.Е. Распространенность гипертрофии язычной миндалины и тактика лечения [Текст] / О.Е. Гришунина, М.Г. Лайзерман // Проблемы женского здоровья. – 2013. – № 4. – С. 77–79.
- 58 Гублер, Е.В. Моделирование заболеваний [Текст] / Е.В. Гублер. – М., Медицина, 1973. – 251 с.
- 59 Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев в медико-биологических исследованиях [Текст] / Е.В. Гублер, А.А. Ганкин. – Л., Медицина, 1973. – 141 с.
- 60 Гюллинг, Э.В. Миндалины – источник инфекции или иммунитета? [Текст] / Э.В. Гюллинг, О.Ф. Мельников. – Киев: Здоровья, 1976. – 127 с.
- 61 Гюсан, А.О. Аберрантный зуб корня языка [Текст] / А.О. Гюсан, С.М. Хохлачев // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 1. – С. 65–67.
- 62 Дегенова, Д.А. Лазерная хирургия аденотонзиллярной патологии у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Дегенова Диана Анатольевна. – М., 2005. – 21 с.

- 63 Джихашвили Н.А. Иммуный статус больных хроническим тонзиллитом [Текст] / Н.А. Джихашвили // Georgian medical news. – 2004. – № 12. – С. 31–34.
- 64 Дисбаланс в иммунной системе лиц, часто болеющих ангинами и острыми респираторными вирусными заболеваниями [Текст] / И.Б. Солдатов [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1984. – № 1. – С. 1–5.
- 65 Домбрачев, Г. Ангина [Текст] / Г. Домбрачев. – М., 1949. – С. 135–137.
- 66 Егоров, Б.А. Различие и сходство аллергии животных и человека [Текст] / Б.А. Егоров // Врачебное дело. – 1937. – № 7. – С. 545–552.
- 67 Жарикова, Н.А. Периферические органы иммунитета (развитие, строение, функция) [Текст] / Н.А. Жарикова. – Минск, 1979. – 205 с.
- 68 Жарикова, О.Л. Развитие и строение лимфоэпителиального глоточного кольца Macacus Rhesus [Текст] / О.Л. Жарикова // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1983. – № 4. – С. 44–52.
- 69 Жданов, Д.А. Современные методы и техника морфологических исследований [Текст] / Д.А. Жданов. – М.–Л.: Медгиз, 1955. – 261 с.
- 70 Жеденов, В.Н. Общая анатомия домашних животных [Текст] / В.Н. Жеденов. – М.: Советская наука, 1958. – 582 с.
- 71 Завгородняя, Е.Г. Эффективность метода прижизненной оценки функционального состояния небных миндалин человека [Текст] / Е.Г. Завгородняя, З.Н. Ловпаче // Вестник оториноларингологии. – 1990. – № 3. – С. 27–29.
- 72 Зильбер, Л.А. Основы иммунологии [Текст] / Л.А. Зильбер. – М.: Медгиз, 1958. – 275 с.
- 73 Зиновьев, А.С. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и воспаления [Текст] / А.С. Зиновьев, А.В. Кононов // Архив патологии. – 1997. – № 3. – С. 18–24.

- 74 Зиновьев, А.С. Эпителиальный барьер слизистых оболочек в динамике хронического воспаления [Текст] / А.С. Зиновьев, А.В. Кононов // Архив патологии. – 1994. – № 6. – С. 32–37.
- 75 Зольникова, Н.Е. Интралакунарная фотодинамическая терапия хронического тонзиллита [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Зольникова Наталья Евгеньевна. – Саратов, 2005. – 21 с.
- 76 Зуфаров, К.А. Органы иммунной системы (структурные и функциональные аспекты) [Текст] / К.А. Зуфаров, К.Р. Тухтаев. – Ташкент: ФАН, 1987. – 184 с.
- 77 Ивановская, Т.Е. Морфология лимфоидной системы в перинатальном периоде при антигеном воздействии [Текст] / Т.Е. Ивановская, Л.Е. Коршукова // Архив патологии. – 1979. – № 9. – С. 15–22.
- 78 Игнатьева, Г.А. Иммунная система и патология [Текст] / Г.А. Игнатьева // Иммунология. – 1997. – № 3. – С. 26–37.
- 79 Изачик, А.Б. Пути распространения инфекции от зубов [Текст] / А.Б. Изачик. – Томск, 1914. – 124 с.
- 80 Иммунологическая активность диализабельной фракции лимфоцитов миндалин больных хроническим тонзиллитом [Текст] / О.Ф. Мельников [и др.] // Иммунология та алергология. – 2000. – № 1. – Р. 58–62.
- 81 К изучению АПУД – системы небных миндалин [Текст] / И.Б. Солдатов [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1994. – № 6. – С. 28–30.
- 82 Капустина, Т.А. Особенности распространенности и проявления респираторного хламидиоза верхнего отдела дыхательного тракта в различных группах населения [Текст] / Т.А. Капустина, А.Н. Маркина // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 5. – С. 73–77.
- 83 Кардиологические маски синдрома обструктивного апноэ во время сна [Текст] / А.Н. Куликов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 3. – С. 309–318.

- 84 Карпов, Н.А. Лимфатическое глоточное кольцо (тонзиллярный аппарат глотки) [Текст] / Н.А. Карпов, П.В. Сиповский // Руководство по патологической анатомии. – 1956. – Т. 4. – С. 156–211.
- 85 Карсонова, М.И. Лимфоидные образования слизистых оболочек: принципы топической иммунизации [Текст] / М.И. Карсонова, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 6. – С. 359.
- 86 Клинико-морфологический анализ аденоидных вегетаций у детей [Текст] / В.П. Быкова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 5. – С. 15–19.
- 87 Корреляты клеточного содержимого жидкости полости рта и состояние иммунной и гормональной систем у женщин с гипертрофией язычной миндалины [Текст] / И.К. Тагунова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – № 1–3. – С. 173–176.
- 88 Костюк, В.К. Внутриорганное русло слизистой оболочки языка собаки [Текст] / В.К. Костюк // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1986. – № 4. – С. 14–18.
- 89 Кошев, В.И. Модульная и локальная осморегуляция капиллярного кровотока специализированными эндотелиальными клетками [Текст] / В.И. Кошев. – Самара, 2014. – 185 с.
- 90 Кручинский, Г.В. Способ уменьшения языка с сохранением вкусовых и других видов чувствительности [Текст] / Г.В. Кручинский // Стоматология. – 2006. – № 2. – С. 45–47.
- 91 Крюков, А.И. Анализ эффективности консервативного лечения простой формы хронического тонзиллита [Текст] / А.М. Крюков // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 3. – С. 50–54.
- 92 Крюков, А.И. Аспекты современной эпидемиологии ЛОР-микозов [Текст] / А.И. Крюков, В.Я. Кунельская // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 2. – С. 13–15.
- 93 Кудрин, И.С. Анатомия органов полости рта [Текст] / И.С. Кудрин. – М.: Медицина, 1968. – 212 с.

- 94 Кудрявцева, Е.Р. Идентификация В-лимфоцитов человека, несущих мембранные иммуноглобулины, с помощью эритроцитов баранов, нагруженных антииммуноглобулинами [Текст] / Е.Р. Кудрявцева // Иммунология. – 1983. – № 6. – С. 71–73.
- 95 Кусков, В.В. Пре- и постнатальный период развития лимфоидно-глочного кольца у человека [Текст] / В.В. Кусков // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1974. – № 2. – С. 52–62.
- 96 Лайзерман, М.Г. Оптимизация хирургического лечения и послеоперационного ведения больных хроническим тонзиллитом [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.04 / Лайзерман, Михаил Григорьевич. – М., 2005. – 41 с.
- 97 Ланда, Н.В. К сравнительной патологии миндаликков у домашних животных [Текст] / Н.В. Ланда // Труды 2-го Всесоюзного съезда оториноларингологов. – М.–Л., 1927. – С. 102–105.
- 98 Лапченко, А.С. Ретроспективы и возможности применения высокоэнергетического лазерного излучения в оториноларингологии [Текст] / А.С. Лапченко // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 3. – С. 61–64.
- 99 Лебедев, К.А. Нарушение толерантности организма к его микрофлоре – вид иммунопатологии [Текст] / К.А. Лебедев // Физиология человека. – 2003. – № 2. – С. 138–141.
- 100 Лейзерман, М.Г. Гипертрофия язычной миндалины и методы лечения (радиоволновая хирургия в поликлинике и стационаре) [Текст] / М.Г. Лейзерман, О.Е. Гришунина. – М.: ИПЦ «Финпол», 2014. – 99 с.
- 101 Лисицин, Ю.П. Здоровье как функция образа жизни [Текст] / Ю.П. Лисицин // Терапевтический архив. – 1984. – № 9. – С. 4–14.
- 102 Лозовой, В.А. Структурно-функциональная организация иммунной системы [Текст] / В.А. Лозовой, С.М. Шергин. – Новосибирск: Наука, 1981. – 225 с.
- 103 Лукомский, Л.А. Миндалины [Текст] / Л.А. Лукомский. – М.: БМЭ, 1960. – Т. 18. – С. 579–590.

- 104 Мазинг, Ю.А. Нейрофильные гранулоциты и система защиты организма [Текст] / Ю.А. Мазинг // Архив патологии. – 1991. – № 9. – С. 70–72.
- 105 Малхазова, К.А. Внутренняя васкуляризация небных миндалин человека [Текст] / К.А. Малхазова // Вестник оториноларингологии. – 1962. – № 5. – С. 22–27.
- 106 Мальцева, Г.С. Гипертрофия лимфаденоидного кольца глотки у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Мальцева Галина Семеновна. – М., 1986. – 23 с.
- 107 Марков, А.И. Анатомия жировых тел человека [Текст] / А.И. Марков // Морфологические ведомости. – 2003. – № 1–2. – С. 93–96.
- 108 Марков, И.И. Импрегнация вттуриорганного лимфатического русла по Ранвье [Текст] / И.И. Марков // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1985. – № 6. – С. 77–79.
- 109 Мармолевская, Г.С. Неревматические тонзиллогенные заболевания [Текст] / Г.С. Мармолевская. – М.: Медицина, 1978. – 197 с.
- 110 Мельников, О.Ф. Роль небных миндалин в иммунитете [Текст] / О.Ф. Мельников // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1978. – № 2. – С. 8–12.
- 111 Мельников, О.Ф. Современные представления о роли лимфоглоточного кольца в реакциях иммунитета в норме и патологии [Текст] / О.Ф. Мельников // Имунология та алергология. – 1998. – № 1. – С. 64–68.
- 112 Ментова, В.Н. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-морфологических исследований [Текст] / В.Н. Ментова. – Л.: Медгиз, 1954. – 251 с.
- 113 Моделирование, как метод научного познания [Текст] / Б.А. Глинский [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1965. – 248 с.
- 114 Момот, Ю.А. К морфологии слюнных желез корня языка домашних и диких всеядных [Текст] / Ю.А. Момот // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2011. – № 9–10. – С. 134–134.



- 115 Морберг, У. Клиническое руководство по лабораторным тестам [Текст] / У. Морберг. – М.: Юнимед-Пресс, 2009. – 335 с.
- 116 Накатис, Я.А. Радиочастотная редукция и резекция язычной миндалины [Текст] / Я.А. Накатис, М.Г. Лайзерман, О.Е. Гришунина // Российская оториноларингология. – 2012. – № 6. – С. 114–117.
- 117 Наседкин, А.Н. Лазеры в оториноларингологии [Текст] / А.Н. Наседкин, В.Г. Зингер. – М.: Медицина, 2000. – 140 с.
- 118 Небные миндалины и противоопухолевая резистентность организма [Текст] / О.Ф. Мельников [и др.] // Онкология. – 2001. – № 2–3. – С. 151–154.
- 119 Некоторые аспекты тонзиллярной проблемы в настоящее время [Текст] / В.Ф. Антонов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 1995. – № 6. – С. 43–45.
- 120 Никитенко, В.И. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции [Текст] / В.И. Никитенко // Хирургия. – 2001. – № 2. – С. 63–66.
- 121 Новикова, Л.В. Иммунологические методы исследования [Текст] / Л.В. Новикова, К.М. Лебедева. – Саранск: Изд-во Мордовского ун-та, 1981. – 92 с.
- 122 Новые возможности в диагностике хронического тонзиллита [Текст] / К.С. Зырянова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2009. – № 2. – С. 74–78.
- 123 Обгольц, А.М. Микроорганизмы и иммунная система [Текст] / А.М. Обгольц // Журнал микробиологии. – 1986. – № 2. – С. 9–19.
- 124 Овсяников, Ю.В. Цитометрическое исследование лимфоцитов миндалин здоровых детей и больных хроническим тонзиллитом [Текст] / Ю.В. Овсяников // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1967. – № 1. – С. 84–89.

- 125 Орлов, Г.А. К хирургической анатомии общей сонной артерии и ее основных ветвей [Текст] / Г.А. Орлов, Л.М. Плюснина // Хирургия. – 1940. – № 2–3. – С. 78–85.
- 126 Павелкина, В.Ф. Интоксикационный синдром и его коррекция при рецидивирующих стрептококковых ангинах [Текст] / В.Ф. Павелкина, М.Г. Ласеева // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 3. – С. 83–87.
- 127 Пакина, В.Р. Морфофункциональный аспект лимфоэпителиальных органов глотки человека [Текст] / В.Р. Пакина, В.П. Быкова // Российская ринология. – 2004. – № 3. – С. 20–25.
- 128 Пальчун, В.Т. Роль и место учения об очаговой инфекции в патогенезе и современных подходах к лечебной тактике при хроническом тонзиллите [Текст] / В.Т. Пальчун, Б.М. Сагалович // Вестник оториноларингологии. – 1995. – № 5. – С. 8–12.
- 129 Панфилов, А.Б. Морфогенез лимфоидной ткани стенки пищеварительного тракта у плодов свиней [Текст] / А.Б. Панфилов, И.В. Пестова // Морфологические ведомости. – 2010. – № 4. – С. 57–61.
- 130 Паршин, М.М. Внутриутробное развитие язычной миндалины [Текст] / М.М. Паршин // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1967. – № 10. – С. 85–87.
- 131 Патент 108300 Российской Федерации. Ложка для отмывания крипт язычной миндалины [Текст] / Тарасова Н.В., Рассолов В.Н., Тургенев Д.А. – № 2010154696/14; заявл. 30.12.2010; опубл. 20.09.2011, Бюл. № 26. – 10 с.
- 132 Патент 1619100. Способ исследования микрососудистого русла большого сальника [Текст] / Марков И.И., Березовская С.Э. – № 4237286; заявл. 04.05.1987; опубл. 07.01.1991, Бюл. № 1. – 11 с.
- 133 Первичный туберкулез глоточного лимфаденоидного аппарата [Текст] / В.П. Нечипоренко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1993. – № 3. – С. 36–39.

- 134 Перхуров, К.М. Микроциркуляторное русло языка человека [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02 / Перхуров Константин Михайлович. – Ярославль, 1979. – 19 с.
- 135 Першин, С.В. Вакцинация и местный иммунитет [Текст] / С.В. Першин. – М.: Медицина, 1980. – 169 с.
- 136 Петухов, В.А. Современный взгляд на проблему эндотоксиновой агрессии и дисфункции эндотелия в хирургии [Текст] / В.А. Петухов, М.С. Мамедов // Хирургия. – 2008. – № 2. – С. 18–26.
- 137 Писарев, В.Ф. Влияние тонзилэктологии на физическое развитие юношей [Текст] / В.Ф. Писарев // Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 2. – С. 41–43.
- 138 Пискун, А.И. Об иннервации небных миндалин [Текст] / А.И. Пискун // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1953. – № 4. – С. 45–52.
- 139 Поздеев, О.К. Медицинская микробиология [Текст] / О.К. Поздеев; под ред. В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 1183 с.
- 140 Попа, В.А. Хронический тонзиллит [Текст] / В.А. Попа. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 256 с.
- 141 Проблема возрастной периодизации [Текст] // Советская педагогика. – 1965. – № 11. – С. 3–9.
- 142 Райтс, В.К. Ангиографическая характеристика бассейна наружной сонной артерии [Текст] / В.К. Райтс, А. Скагер // Стоматология. – 1982. – № 6. – С. 41–43.
- 143 Расстройства дыхания во сне в практике врача-оториноларинголога [Текст] / А.Н. Александров [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 4. – С. 29–34.
- 144 Рева, И.В. Особенности местного иммунного гомеостаза эпителиального пласта [Текст] / И.В. Рева // Морфология. – 2006. – № 5. – С. 74–77.

- 145 Робинсон, М.В. Апоптоз клеток иммунной системы [Текст] / М.В. Робинсон, В.А. Труфакин // Успехи физиологических наук. – 1991. – № 2. – С. 246–256.
- 146 Сапин, М.Р. Иммунная система и возраст [Текст] / М.Р. Сапин // Российские морфологические ведомости. – 1998. – № 2–3. – С. 121–123.
- 147 Сапин, М.Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит [Текст] / М.Р. Сапин, Д.В. Никитюк. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.
- 148 Сапин, М.Р. Иммунные структуры пищеварительной системы [Текст] / М.Р. Сапин. – М.: Медицина, 1987. – 224 с.
- 149 Саркисов, Д.С. Микроскопическая техника [Текст] / Д.С. Саркисов. – М.: Медицина, 1977. – 544 с.
- 150 Симоненков, А.П. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечная недостаточность микроциркуляторного русла [Текст] / А.П. Симоненков, В.Д. Федоров // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1994. – № 6. – С. 11–15.
- 151 Синдром апноэ во сне и кардиологическая патология [Текст] / И.Г. Гордеев [и др.] // Кардиологический журнал. – 2012. – № 6. – С. 5–12.
- 152 Синельников, Я.Р. Материалы к анатомии язычного нерва человека и некоторых животных [Текст] / Я.Р. Синельников // Материалы к макро-микроскопической анатомии. – Киев, 1965. – С. 57–68.
- 153 Синельников, Я.Р. Материалы к сравнительной анатомии желез языка позвоночных животных [Текст] / Я.Р. Синельников // Материалы к макро-микроскопической анатомии. – Киев, 1965. – Т. 3. – С. 256–257.
- 154 Синельников, Я.Р. Сравнительная макро-микроскопическая анатомия языка [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.02 / Синельников Яков Рафаилович. – Харьков, 1963. – 45 с.
- 155 Синицин, В.Е. Нормальная анатомия языка и окружающих органов по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии [Текст] / В.Е. Синицин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 5. – С. 26–32.

- 156 Система лимфоидной ткани пищеварительного тракта животных и перорально индуцированная иммунная толерантность [Текст] / Б.Б. Першин [и др.] // Иммунология. – 2001. – № 6. – С. 10–19.
- 157 Современный подход к дифференцированному ведению часто болеющих детей с патологией лимфоузлов глотки [Текст] / В.П. Вавилова [и др.] // Педиатрия. – 2002. – № 5. – С. 64–68.
- 158 Соломин, П.М. Кровоснабжения языка / рентгеноанатомическое исследование [Текст] / П.М. Соломин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1935. – № 3. – С. 82–89.
- 159 Сотников, О.С. Аутомия чувствительных нервных терминалей в области микрососудов [Текст] / О.С. Сотников, В.Г. Лукашин // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – № 10. – С. 32–40.
- 160 Стадников, А.А. Гистологические и гистохимические исследования эпителия языка человека в онтогенезе и в эксперименте на животных [Текст] : автореф. дис... канд. биол. наук: 14.00.02 / Стадников Александр Абрамович . – М., 1971. – 27 с.
- 161 Станек, И. Эмбриология человека [Текст] / И. Станек. – Братислава, 1977. – 440 с.
- 162 Терехов, О.П. Иммунная система – эндогенная система питания многоклеточных организмов [Текст] / О.П. Терехов // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 59–63.
- 163 Термен, Н.В. Кровоснабжение языка человека [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02 / Термен Н.В. – Киев, 1963. – 19 с.
- 164 Тимофеева, Г.И. Результаты лечения детей с лимфаденитом и патологией лимфаденоидного кольца глотки [Текст] / Г.И. Тимофеева, Н.М. Хмельницкая // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1996. – № 3. – С. 12–13.
- 165 Тринчер, К.С. Биология и информация [Текст] / К.С. Тринчер. – М.: Наука, 1965. – 197 с.

- 166 Универсальный метод элективного выявления аргирофильных структур [Текст] / И.И. Марков [и др.] // Морфологические ведомости. – 2016. – № 1. – С. 116–119.
- 167 Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна [Текст] / А.В. Маркин [и др.] // Клиницист. – 2014. – № 1. – С. 15–19.
- 168 Флиндт, Р. Биология в цифрах [Текст] / Р. Флиндт. – М.: Мир, 1992. – 304 с.
- 169 Характеристика морфофункционального состояния ткани небных миндалин и содержимого лакун при хроническом тонзиллите [Текст] / Н.М. Хмельницкая [и др.] // Архив патологии. – 1983. – № 2. – С. 49–51.
- 170 Хлыстова, З.С. Становление системы иммуногенеза плода: морфологические основы [Текст] / З.С. Хлыстова. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
- 171 Хлыстова, З.С. Эмбриогенез глоточной миндалины человека [Текст] / З.С. Хлыстова, В.А. Савченко // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – № 6. – С. 32–35.
- 172 Хмельницкая, Н.М. Клинико-морфологическая характеристика функционального состояния небных миндалин при клинических проявлениях хронического тонзиллита [Текст] / Н.М. Хмельницкая, А.А. Ланцов // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 5. – С. 38–39.
- 173 Хомич, В.Т. Пути оттока лимфы от слизистой оболочки глотки и миндалин у некоторых домашних животных [Текст] / В.Т. Хомич // Меры борьбы с болезнями КРС. – Киев, 1984. – С. 50–52.
- 174 Хуснутдинова, Л.М. Микрофлора слизистой оболочки миндалин человека в норме [Текст] / Л.М. Хуснутдинова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 1. – С. 60–63.
- 175 Цветков, Э.А. Адено tonsиллиты и их осложнения у детей [Текст] / Э.А. Цветков. – СПб.: Изд-во ЭЛБ и СПб, 2003. – 131 с.

- 176 Цепинский, А.И. Развитие и возрастные изменения язычных миндалин [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Цепинский Александр Иванович. – Иваново, 1950. – 19 с.
- 177 Цитомеры – новый тип информогенных форменных элементов в организме [Текст] / Н.Н. Федченко [и др.] // Вопросы морфологии XXI века : сборник научных трудов. – СПб., 2008. – С. 298–308.
- 178 Чилингарида, С.Н. Анатомия язычной миндалины человека в постнатальном онтогенезе (макро-микроскопическое исследование) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02 / Чилингарида Светлана Нинельевна. – М., 1991. – 23 с.
- 179 Шебалин, В.Н. Морфология биологических жидкостей человека [Текст] / В.Н. Шебалин, С.Н. Шатохина. – М., Хризостом, 2001. – 304 с.
- 180 Шмальгаузен, И.И. Основы сравнительной анатомии позвоночных [Текст] / И.И. Шмальгаузен. – М.: Биомедгиз, 1927. – 317 с.
- 181 Яланекий, А.В. Макро-микроскопические характеристики язычной миндалины человека в различные возрастные периоды [Текст] / А.В. Яланекий // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1970. – № 8. – С. 94–98.
- 182 Ямашев, И.Г. О новом направлении в стоматологии [Текст] / И.Г. Ямашев, А.И. Шарапова // Проблемы стоматологии и их решение. – Чебоксары, 2010. – С. 119–123.
- 183 A case – control comparison of lingual tonsillar size in children with and without Dow syndrome [Text] / A.R. Sedaghat [et al.] // Laryngoscope. – 2012. – Vol. 122, № 5. – P. 1165–1169.
- 184 A pediatric grading scale for lingual tonsil hypertrophy [Text] / N.R. Friedman [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2016. – Vol. 154, № 1. – P. 171–174.
- 185 A standardized lingual tonsil grading system: interexaminer agreement [Text] / M. Friedman [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2015. – Vol. 152, № 4. – P. 667–672.

- 186 Allen, C.D. Germinal – center organization and cellular dynamics [Text] / C.D. Allen, T. Okada, I.G. Cyster // *Immunity*. – 2007. – Vol. 27. – P. 190–202.
- 187 Base of tongue cancer – is it tongue cancer located at the base the tongue, or is it a type of lingual tonsil cancer? The perspective from a genomic analysis [Text] / K. Kim [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2018. – Vol. 47, № 7. – P. 846–853.
- 188 Beg, A.A. Endogenous ligands of Toll – like receptors: implications for regulation inflammatory and immune response [Text] / A.A. Beg // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 509–512.
- 189 Belardelli, F. Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immune [Text] / F. Belardelli, M. Ferrantini // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 201–208.
- 190 Bessis, M. Living blood cells and their ultrastructure [Text] / M. Bessis. – Berlin–Heidelberg–New-York: Springer Verlag, 1973. – 397 p.
- 191 Blumen, M. Lingual tonsil reduction in OSA transcervical radio frequency ablation [Text] / M. Blumen, F. Coquille, F. Chabolle // *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* – 2012. – Vol. 129, № 6. – P. 339–342.
- 192 Bock, J.M. Coblation – assisted lingual tonsillectomy for disfagia secondary to tongue base hypertrophy [Text] / J.M. Bock, D.K. Trask // *Ann. Otorinolaryng.* – 2008. – Vol. 117, № 7. – P. 506–509.
- 193 Brandtzaeg, P. Development in Tonsillar Lymphoid Follicles [Text] / P. Brandtzaeg // *Acta Otolaryngol.* – 1996. – Vol. 523. – P. 55–59.
- 194 Brandtzaeg, P. Mucosal immunology of the upper airways an overview [Text] / P. Brandtzaeg, F.L. Jahnsen // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1997. – Vol. 830. – P. 1–18.
- 195 Buchannan, P. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea – hypopnea syndrome [Text] / P. Buchannan, R. Grunstein // *Med. Clin.* – 2009. – Vol. 88. – P. 611–630.



- 196 Burnet, F.M. Cellular Immunology [Text] / F.M. Burnet, N.-F. Macfarlain. – Cambridge university press, 1969. – 548 p.
- 197 Comparison between Awake endoscopy and computed tomography to define lingual tonsil hypertrophy [Text] / J.A. Tang [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2017. – Vol. 157, № 5. – P. 892–902.
- 198 Costello, R. Lingual tonsil: clinically applicable macroscopic anatomical classification system [Text] / R. Costello, V. Prabhu, H. Whitet // Clin. Otolaryngology. – 2017. – Vol. 42, № 1. – P. 144–147.
- 199 Currish, M.F. The diverse roles of mast cells [Text] / M.F. Curish // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 194. – P. 1–5.
- 200 Diner, L. BSE linked to new variant of CID in human [Text] / L. Diner // BMJ. – 1996. – Vol. 30, № 312. – P. 795–807.
- 201 Donaldson, I.D. Surgical management of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome [Text] / I.D. Donaldson, W.M. Redmond // J. Otolaryngol. – 1988. – № 17. – P. 398–403.
- 202 Donnelly, L.F. Obstructive sleep apnea in pediatric patients: evolution with cine MR sleep studies [Text] / L.F. Donnelly // Radiology. – 2005. – Vol. 236. – P. 768–778.
- 203 Drager, L.F. Early sings of atherosclerosis in obstructive sleep apnea [Text] / L.F. Drager [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – № 5. – P. 613–618.
- 204 Dundar, A. Lingual tonsil hypertrophy producing obstructive sleep apnea [Text] / A. Dundar [et al.] // Laryngoscope. – 1996. – Vol. 106. – P. 1167–1169.
- 205 Elia, I.C. Lingual tonsillitis [Text] / I.C. Elia // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1959. – Vol. 82. – P. 52–56.
- 206 Enhancing sublingual immunotherapy by systemic of local factors: a rola for vitamin D and lingual tonsil? [Text] / F. Frati [et al.] // Allergy, Asthma Proc. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 57–61.

- 207 Essadok, T. Throwing light of radiofrequency and its uses [Text] / T. Essadok // ENT@audiology news. – 2009. – № 3. – P. 14–21.
- 208 Evaluation of coblation lingual tonsil removal technique for obstructive sleep apnea in Asians: preliminary result of surgical morbidity and prognostications [Text] / J.H. Wee [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2015. – Vol. 272, № 9. – P. 2327–2333.
- 209 Expression and significance of pepsin in lingual hypertrophy [Text] / Y.Q. Deng [et al.] // Zhonghua Er. Bi. Yan Hou Tou Jing. – 2017. – Vol. 52, № 7. – P. 525–530.
- 210 Factor associated with hypertrophy of the lingual tonsil in adult with sleep – disordered breathing [Text] / M.W. Sung [et al.] // JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 139, № 6. – P. 598–603.
- 211 Factors associated with hypertrophy of the lingual tonsils [Text] / M.S. Hwang [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2015. – Vol. 152, № 5. – P. 851–855.
- 212 Factors associated with lingual tonsil hypertrophy in Canadian adult [Text] / M.S. Harris [et al.] // J. Otolaryngol., Head Neck Surg. – 2017. – Vol. 46, № 1. – P. 32–37.
- 213 Fioretti, A. Die Gaumenmandel: Darstellung über der Biologie und Physiologie [Text] / A. Fioretti. – Stuttgart, 1967. – 257 s.
- 214 Fukuda, T. Fetal hemopoiesis. II. Electron microscopic studies of human hepatic hemopoiesis [Text] / T. Fukuda // Virchows Arch. – 1974. – Bd. 16, № 3. – S. 249–253.
- 215 Fukuda, T. Ultrastructure of fetal hemopoiesis [Text] / T. Fukuda // Acta Hematol. Jap. – 1978. – Vol. 41, № 6. – P. 1204–1213.
- 216 Gallucci, S. Danger signal: sos to the immune system [Text] / S. Gallucci // Curr. Opin. Immunol. – 2001. – Vol. 13. – P. 114–119.
- 217 Goldrath, A.W. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire [Text] / A.W. Goldrath, M.J. Bevan // Nature. – 1999. – Vol. 402. – P. 255–262.

- 218 Goni-Zaballa, M. Difficult airway in a pediatric patient with Klippel – Feil syndrome and an unexpected lingual tonsil [Text] / M. Goni-Zaballa, A. Perez-Ferrer // *Minerve Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 78, № 2. – P. 254–257.
- 219 Guisepppe, A. Биопленка полости рта [Text] / A. Guseppe // *Новое в стоматологии.* – 2005. – № 4. – С. 4–15.
- 220 Hassen, E.A. Hemangioma of the tongue: a conservative treatment with circumferential ligation [Text] / E.A. Hassen, Z. Hoidar // *Saudi Dental. J.* – 1998. – Vol. 10, № 1. – P. 18–22.
- 221 Hayward, A. Non specific induction of cytotoxyciti by human lymphocytes with human IgC [Text] / A. Hayward // *Immunol.* – 1974. – Vol. 25. – P. 61–65.
- 222 Helling, P. The Waldeyer’s ring [Text] / P. Helling, M. Jorissen // *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* – 2000. – Vol. 54. – P. 237–241.
- 223 Holibka, V. General laws of development of the lymphatic tissue of Waldeyer’s tonsillar ring [Text] / V. Holibka // *Folia morphologica (CSSR).* – 1973. – Vol. 21, № 3. – P. 302–304.
- 224 Influence of tonsil size of sagittal cephalometric measurement [Text] / J.S. Diouf [et al.] // *Int. Orthod.* – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 149–163.
- 225 Is lingual tonsil a preferential target for processing sublingually administered material? [Text] / S. Masieri [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 29–40.
- 226 Jara, S.M. Association of palatine tonsil size and obstructive sleep apnea adult [Text] / S.M. Jara, E.M. Weaver // *Laryngoscope.* – 2018. – Vol. 128, № 4. – P. 1002–1006.
- 227 Kamada, T. Obesity and laryngopharyngeal reflux as risk of lingual tonsil hypertrophy in patients with sleep – disordered breathing: Validity of the statistical approach [Text] / T. Kamada // *JAMA Otolaryngol., Head Neck Surg.* – 2014. – Vol. 140, № 3. – P. 279–280.
- 228 Karen, H. The nature of respiratory changes associated with sleep onset [Text] / H. Karen, I. Kamiya // *Clin. Sleep Med.* – 1998. – № 4. – P. 49–59.

- 229 Kato, K. Distribution of the lingual Tonsils of Cattle Designated as Specified Risk Material [Text] / K. Kato, V. Sawada // *J. Vet. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 70, № 3. – P. 251–254.
- 230 Klug, H. Ultrastructure of interdigitating cells in the human tonsil [Text] / H. Klug // *Acta morphol. Hung.* – 1984. – Vol. 32, № 2. – P. 113–119.
- 231 Kryger, M.H. Management of obstructive sleep apnea [Text] / M.H. Kryger // *Clin. Chest. Med.* – 1992. – Vol. 13, № 3. – P. 481–492.
- 232 Kuroiwa, K. A case of unexpected difficult nasal intubation, caused by hypertrophy lingual tonsil [Text] / K. Kuroiwa, S. Sato // *Masui.* – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 172–174.
- 233 Lavie, P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleep patient? [Text] / P. Lavie // *Sleep Med. Rev.* – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 5–17.
- 234 Lin, Ch. Preliminary study of treatment of lingual tonsil hypertrophy by endoscopic assisted coblation [Text] / Ch. Lin. // *Laryngoscope.* – 2016. – № 5. – P. 732–740.
- 235 Lingual tonsil hypertrophy: rescuing the airway with videolaryngoscopy [Text] / F.G. Soiki [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2016. – Vol. 35. – P. 242–245.
- 236 Lingual tonsillectomy with palatal surgery for treatment of obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis [Text] / P. Samutsakorn [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2018. – Vol. 275, № 4. – P. 1005–1013.
- 237 Lingual tonsillitis: an unusual presentation of mononucleosis [Text] / R.I. Roberge [et al.] // *Amer. J. Emerg. Med.* – 2001. – Vol. 19, № 2. – P. 173–175.
- 238 Lingual tonsillolith: prevalence and imaging characteristics evaluated on 2244 pairs of panoramic radiograph and CT images [Text] / A. Takahashi [et al.] // *Dentomaxillofac. Radiol.* – 2018. – Vol. 47, № 1. – P. 1259–1267.

- 239 Mendes, M.B. Anatomical relationship of lingual nerve to the region of mandibular third molar [Text] / M.B. Mendes // *J. Oral Maxillofac. Res.* – 2014. – Vol. 1, № 4. – P. 12–14.
- 240 Miller, M.C. Tongue base exposure during TORS the use o mouth prop [Text] / M.C. Miller // *J. Robot. Surg.* – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 347–352.
- 241 Morag, A. Immunological aspect of tonsils [Text] / A. Morag, P.L. Orga // *Amer. J. Oral. Rhin. Laryngol.* – 1975. – Vol. 84, Suppl. 19. – P. 37–43.
- 242 Mucoepidermoid carcinoma of the lingual tonsil [Text] / R. Su [et al.] // *Amer. Surg.* – 2016. – Vol. 82, № 9. – P. 269–270.
- 243 Multi-level surgery for obstructive sleep apnea lingual tonsillectomy vs. hyoid suspension in combination with radiofrequency of the tongue base [Text] / T. Verse [et al.] // *Sleep Breath.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 361–366.
- 244 Natkunam, Y. The biology of the germinal center [Text] / Y. Natkunam // *Hematol. Amer. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2007. – № 7. – P. 210–215.
- 245 Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus [Text] / W.I. Hadlow [et al.] // *J. Infect Dis.* – 1982. – Vol. 146. – P. 657–664.
- 246 Neutra, M.R. Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses [Text] / M.R. Neutra, E. Pringault // *Ann. Rev. Immunol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 275–300.
- 247 Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome [Text] / C.L. Marcus [et al.] // *Pediatric.* – 1991. – Vol. 88. – P. 132–139.
- 248 Obstructive sleep apnea therapy [Text] / A. Hoeketa [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2008. – Vol. 87, № 9. – P. 882–887.
- 249 Ooten, K.P. Epiglottomy with and without lingual tonsillectomy [Text] / K.P. Ooten // *Laryngoscope.* – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 1019–1022.
- 250 Parham, K. Recurrent lingual tonsil hyperplasia [Text] / K. Parham, R. Newman // *Arch. Otolaryngology.* – 2003. – Vol. 129, № 9. – P. 1010–1012.
- 251 Park, H.S. Membranous cells in nasal – associated lymphoid tissue: a portal of entry for the respiratory mucosal pathogen group A streptococcus [Text] / H.S. Park // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P. 2532–2537.

- 252 Patel, A.B. Complicated airway due to unexpected lingual tonsil hypertrophy [Text] / A.B. Patel, E. Davidian, U. Reebye // *Anesth. Prog.* – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 82–84.
- 253 Pediatric airway study: endoscopic grading system of quantifying tonsillar size in comparison to standart adenotonsillar grading systems [Text] / N.A. Patel [et al.] // *Amer. J. Otolaryngol.* – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 56–64.
- 254 Pirro, A.F. Osservasion gistologiche ed istogenetishe sulle fibre reticolari nel rivestimento epiteliali delle cripte tonsilla palatine dellnomo [Text] / A.F. Pirro // *Arch. Ital. Laringol.* – 1954. – № 62, Suppl. – P. 241–253.
- 255 Polysomnographic outcomes following lingual tonsillectomy for persistent obstructive sleep apnea in down syndrome [Text] / J.D. Prosser [et al.] // *Laryngoscope.* – 2017. – Vol. 127, № 2. – P. 520–524.
- 256 Preliminary study of treatment of lingual tonsil hypertrophy by endoscopic assisted coblation [Text] / O. Zhang [et al.] // *Lin. Ching Er. Bi.* – 2013. – Vol. 27, № 14. – P. 787–789.
- 257 Prevalenze of sleep – disorderen breathing in the general population: the Hypnolaus study [Text] / R. Heinzer [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 310–318.
- 258 Puar, R.K. Lingual tonsillitis [Text] / R.K. Puar, H.S. Puar // *South. Med. I.* – 1986. – Vol. 79, № 9. – P. 1126–1128.
- 259 Punjabi, N.M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea [Text] / N.M. Punjabi // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5, № 2. – P. 136–143.
- 260 Reduction of immunity in HIV – infected individuals: can fibrosis induce hyperplasia in palatine and lingual tonsies of individuals with HIV – infection? [Text] / M. Beghini [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2015. – Vol. 211. – № 1. – P. 27–35.
- 261 Rivero, A. Lingual tonsillectomy of pediatric persistens obstructive sleep apnea: a systematic review and meta – analysis [Text] / A. Rivero, M. Durr // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2017. – Vol. 157, № 6. – P. 940–947.

- 262 Rocken, M. Immune deviation – the third dimension of nondeletional T-cells tolerance [Text] / M. Rocken, E.M. Shevach // *Immunol. Rev.* – 1996. – Vol. 149. – № 1. – P. 175–187.
- 263 Romachandran, N.P. Organization of lymphoid tissue in the tonsilla lingualis [Text] / N.P. Romachandran, K. Rossinsky // *Cell. Tissue Res.* – 1985. – Vol. 240, № 1. – P. 233–242.
- 264 Sauter, B. Consequences of cell death: exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cell of apoptotic cells, induced the maturation of immunostimulatory dendritic cells [Text] / B. Sauter // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 191. – P. 423–433.
- 265 Savay, L. Laser lingual tonsillotomy [Text] / L. Savay [et al.] // *Clin. Otolaryngol. Sci.* – 1989. – Vol. 14, № 4. – P. 291–296.
- 266 Semenza, G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia – inducible factor [Text] / G.L. Semenza // *Physiology (Bethesda)*. – 2009. – № 24. – P. 97–106.
- 267 Sensitive m RNA detection using unfixed tissue: combined radioactive and non – radioactive in situ hybridization histochemistry [Text] / A. Dagerling [et al.] // *Histochemistry*. – 1992. – Vol. 98. – P. 39–49.
- 268 Shortening of the bovine tongue according to regulation (EC) 999/2001 is not comply in with current Cegal definition of specified risk material – a macroscopical and histological preliminary study [Text] / M. Kiihne [et al.] // *J. Vet. Med.* – 2005. – Vol. 52. – P. 102–104.
- 269 Son, E.L. The surgical plane for lingual tonsillectomy: an anastetic study [Text] / E.L. Son, S. Qin, V.A. Resto // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 58–63.
- 270 Sprent, J. T-cell reactivity to MHC molecules immunity versus tolerance [Text] / J. Sprent // *Immunol. Rev.* – 1999. – Vol. 133. – P. 151–176.
- 271 Sun, J. Yak (*Bos grunniens*) tonsils: morphological description and expression of IgA and IgG [Text] / J. Sun, Y. Lui, S.J. Yu // *Anat. Rec. (Hoboken)*. – 2018. – Vol. 26. – P. 247–253.

- 272 «Syndrome Z»: the interaction of sleep apnoe, vascular risk factors and heart diseases [Text] / I. Wilcox [et al.] // *Thorax* . – 1998. – Vol. 53, № 3. – P. 25–28.
- 273 Tang, J.A. Incidence of lingual tonsil hypertrophy in adult with and without obstructive sleep apnea [Text] / J.A. Tang, M. Friedman // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2018. – Vol. 158, № 2. – P. 391–394.
- 274 Targeted treatment with radio frequency ablation for lingual tonsil [Text] / S. Renkonen [et al.] // *Clin. Med. Insights Ear Nose Throat.* – 2018. – № 8. – P. 11–17.
- 275 The occurrence of sleep – disordered breathing among middle – aged adult [Text] / T. Yong [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – № 17. – P. 1230–1235.
- 276 The palate and Down [Text] / B.L. Shapiro [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1966. – Vol. 276. – P. 1460–1463.
- 277 The viscera of the domestic mammals [Text] / Verlag Paul Parey. – Berlin, 1979. – P. 54–55.
- 278 Underhill, D. Toll-like receptors key mediators of microbe detection [Text] / D. Underhill, A. Ozinsky // *Curr. Opin. Immunol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 103–110.
- 279 Updated Friedman staging system for obstructive sleep apnoea [Text] / M. Friedman [et al.] // *Adv. Otorhinolaryngol.* – 2017. – Vol. 80. – P. 41–48.
- 280 Upper airway obstruction with hypoxemia and sleep disruption in Down syndrome [Text] / D.P. Southall [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1987. – Vol. 29. – P. 73–742.
- 281 Vasselon, T. Toll-receptor: a central element in innate immune responses [Text] / T. Vasselon, P.A. Detmers // *Infect. Immunol.* – 2002. – Vol. 70. – P. 1033–1041.
- 282 Vian, M. B-lymphocytes innate immunity, and auto – immunity [Text] / M. Vian // *Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 114. – P. 17–26.
- 283 Wagner, M. Serological aspects of germfree life [Text] / M. Wagner // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1959. – Vol. 78, № 1. – P. 251–272.



- 284 Wells, G.A. Pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy of lingual tonsil in slaughtered cattle [Text] / G.A. Wells, S.J. Ryder // *Vet. Rec.* – 2005. – Vol. 156. – P. 401–407.
- 285 Yewdell, I.W. Not such a dismal science: the economics of protein synthesis, folding, degradation and antigen processing [Text] / I.W. Yewdell // *Trends Cell Biol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 294–297.