

ЭКСПРЕССИЯ РЕГУЛЯТОРОВ ХЕМОТАКСИСА В ТКАНЯХ ЭКССУДАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРОСТРАНСТВА РЕЙНКЕ

Ковалев М.А.¹, Давыдова Е.В.²

¹ Филиал № 3 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского», г. Одинцово, Московская обл., Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Резюме. Экссудативные опухолеподобные новообразования пространства Рейнке голосовых складок достаточно широко распространены в популяции, чаще среди представителей вокальных профессий: актеров, певцов, преподавателей, дикторов и представляют собой серьезную медико-социальную проблему. В патогенезе новообразований ключевую роль играет хроническая фонотравма, интоксикация при табакокурении на фоне практически полного отсутствия лимфатического дренажа в пространстве Рейнке. Важное значение в морфогенезе патологии придается клеточным факторам тканевого и иммунного гомеостаза. Включение реакций иммунного реагирования, направленное на сохранение тканевого гомеостаза сопровождается усилением продукции не только провоспалительных цитокинов, но и регуляторов хемотаксиса, факторов роста. Цель работы — изучение уровня хемокинов MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α , фракталкина, IL-8, I-TAC в тканях экссудативных поражений пространства Рейнке (ЭППР).

Материалом для исследования послужили 40 образцов тканей экссудативных поражений пространства Рейнке, в частности полипов голосовых складок, голосовых узелков и новообразований в виде отека Рейнке. Забор материала осуществлялся интраоперационно при удалении новообразования с помощью фибробронхоскопа Olympus TYPE 150 (Германия) с применением интегрированного CO₂ лазера Lumenis Acu Pulse (Израиль). Содержание хемокинов определяли в супернатанте гомогената тканей при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе MAGPIX-100 (BioRad, США). Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows, результаты представлены в Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}).

Хроническая фонотравма, воздействие токсических факторов, приводит к повышению проницаемости сосудистого эндотелия, тканевому отеку и активации клеток, участвующих в тканевом и иммунном гомеостазе, таких как фибробласты, моноциты, эндотелиоциты. Изучение экспрессии хемокинов в тканях различных экссудативных поражений пространства Рейнке позволило установить следующие особенности: в тканях «плотных» новообразований показано преобладание содержания СХС — хемокинов, продуцируемых преимущественно фибробластами, что отражает участие последних в генезе данной патологии, а в тканях «мягких» новообразований, содержащих большую долю жидкостного компонента, зафиксировано повышение концентрации СС — хемокинов и фракталкина, продуцируемых преимущественно макрофагами и эндотелиоцитами, что может отражать преобладающее значение данных клеток в формировании миксоидных полипов и отека Рейнке.

Ключевые слова: экссудативные поражения пространства Рейнке, хемокины, фибробласты

Адрес для переписки:

Давыдова Евгения Валерьевна
ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70.
Тел.: 8 (351) 232-73-71.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Address for correspondence:

Davydova Evgeniya V.
Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
620049, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 70.
Phone: 7 (351) 232-73-71.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Образец цитирования:

М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова «Экспрессия регуляторов хемотаксиса в тканях экссудативных поражений пространства Рейнке» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 195-200.
doi: 10.46235/1028-7221-1120-ЕОС

© Ковалев М.А., Давыдова Е.В., 2022

For citation:

M.A. Kovalev, E.V. Davydova "Expression of chemotaxis in regulators of tissues of exudative lesions of Reinke's space", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 195-200.
doi: 10.46235/1028-7221-1120-EOC

DOI: 10.46235/1028-7221-1120-EOC

EXPRESSION OF CHEMOTAXIS IN REGULATORS OF TISSUES OF EXUDATIVE LESIONS OF REINKE'S SPACE

Kovalev M.A.^a, Davydova E.V.^b

^a A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital (Branch 3), Odintsovo, Moscow Region, Russian Federation

^b Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Exudative tumor-like neoplasms of the Reinke space in vocal folds are widespread in the population, more often among representatives of vocal professions, e.g., actors, singers, teachers, lecturers and represent a serious medical and social problem. In pathogenesis of such neoplasms, a key role is given to chronic phonotrauma, intoxication during smoking against the background of the nearly complete absence of lymphatic drainage in the Reinke space. Cellular factors of tissue and immune homeostasis are of great importance in morphogenesis of this disorder. Switching of immune responses aimed at maintaining tissue homeostasis is accompanied by increased production of pro-inflammatory cytokines, as well as chemotaxis regulators and growth factors. The aim of our work was to study the levels of chemokines (MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α , fractalkine, IL-8, I-TAC) in the tissues of exudative lesions from the Reinke's space (EPPR).

Forty tissue samples of exudative lesions from Reinke's space, in particular, vocal fold polyps, vocal nodules and neoplasms presenting as Reinke's edema were taken as biological material for the study. The samples were taken intraoperatively when the neoplasm was removed, using an Olympus TYPE 150 fiber bronchoscope (Germany) using an integrated Lumenis Acu Pulse CO₂ laser (Israel). The content of chemokines was determined in the supernatants of the tissues homogenates, using multiplex analysis with MAGPIX-100 immunoanalyzer (Bio-Rad, USA). Statistical processing was carried out using Statistica 10.0 for Windows software package. The results are presented as medians (Q_{0.25}-Q_{0.75}).

Chronic phonotrauma and/or exposure to toxic factors leads to increased permeability of the vascular endothelium, tissue edema and activation of cells involved in tissue and immune homeostasis, e.g., fibroblasts, monocytes, endotheliocytes. The study of the chemokine expression in the tissues of various exudative lesions of Reinke's space enabled us to reveal the following features: (1) predominance of the CXC-chemokine content produced mainly by fibroblasts in "dense" neoplastic tissues, thus reflecting participation of the latter in the genesis of this pathology. (2) In the tissues of "soft" neoplasms with large proportion of liquid component, we have revealed increased concentrations of SS-chemokines and fractalkine. The latter are produced mainly by macrophages and endotheliocytes, thus, probably, reflecting a predominant role of these cells in development of myxoid polyps and Reinke's edema.

Keywords: exudative lesions, Reinke's space, chemokines, fibroblasts

Введение

Экссудативные опухолеподобные новообразования голосовых складок достаточно широко распространены в популяции, чаще среди представителей голосо-речевых профессий: актеров, певцов, преподавателей, дикторов и представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Согласно оценкам специалистов заболеваемость данной патологией составляет от 55 до 68% среди профессионалов голоса [1]. Основными клиническими формами патологии являются полипы голосовых складок, голосовые узелки, отек Рейнке. Ведущими причинами развития патологии принято считать интенсивное, длительное перенапряжение голосовых складок, связанное с форсированным голосообразованием, так называемой «твердой атакой», и воздействие агрессивного табачного дыма на голосовые складки [1].

Кроме механического компонента в качестве иных этиологических факторов рассматривают вдыхание токсичных аэрозолей (например газового аэрозоля при проведении сварочных работ, химических реагентов, дыма), фаринголарингеальный рефлюкс [1]. В основе патогенеза лежат микроциркуляторные расстройства, обусловленные недостаточностью лимфатического дренажа и сопровождающиеся скоплением отечной жидкости в пространстве Рейнке. Интенсивные голосовые нагрузки приводят к перенапряжению голосового аппарата, повреждению микрососудов, повышению проницаемости последних и выходу плазмы в интерстициальное пространство. Особенности дренажной системы голосовых складок препятствуют своевременному оттоку жидкости в региональные лимфоколлекторы. Формирование на этом фоне ишемически-гипоксических

расстройств приводит к активации локальных факторов иммунной системы, входящих в состав гортань-ассоциированной лимфоидной ткани – LALT (Larynx-Associated Lymphoid Tissue) [6]. Включение реакций иммунного реагирования сопровождается усилением продукции провоспалительных цитокинов, регуляторов хемотаксиса, факторов роста, что способствует прогрессированию патологии. Хемокины участвуют не только в координации движения лейкоцитов при воспалительных процессах, но также важны во многих физиологических и патологических процессах.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение уровня хемокинов MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α , фракталкина, IL-8, I-TAC в тканях экссудативных поражений пространства Рейнке.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 40 образцов тканей новообразований голосовых складок отобранных интраоперационно у пациентов с диагнозом по МКБ-10 J38.1 Полип голосовой складки и гортани и поступивших на оперативное лечение. Удаление новообразований осуществлялось с помощью фибробронхоскопа Olympus TYPE150 (Германия) под эндотрахеальным наркозом под контролем операционного микроскопа Haag-Streit Surgical Miller Wedel MV-500 (Германия) с применением интегрированного CO₂-лазера Lumenis Acu Pulse (Израиль) по методу Hirano. Образцы тканей распределялись следующим образом: 1-я группа – 10 образцов тканей с ангиоматозным типом полипов, 2-я группа – 9 полипов миксоидного типа, 3-я группа – узелки голосовых складок (n = 7), 4-я группа – отек Рейнке (n = 14).

Определение хемокинов

Определение хемокинов проводили в супернатанте тканей ЭППР. Для получения супернатанта, гомогенаты тканей центрифугировали при 10000 g в течение 20 мин, полученный супернатант хранили до исследования при температуре -20 °C. Количественное содержание хемокинов в полученных супернатантах оценивали при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе MAGPIX-100 с использованием системы мультиплексного анализа Bio-Plex (Bio-Rad, США) для определения фракталкина, IL-8, I-TAC, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α (реагенты Merck, Германия) в соответствии с инструкцией фирмы. С целью стандартизации в гомогенате определяли количество белка биуретовым методом с использованием набора реагентов «ОБЩИЙ БЕЛОК-ОЛЬВЕКС» (Санкт-Петербург, Россия). Расчетные показате-

ли концентрации цитокинов представлены в пг/мг белка.

Статистическая обработка

Обработка материала проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows. Значения показателей представлены в виде Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), где Me – медиана, Q_{0,25} и Q_{0,75} – интерквартильный интервал. Сравнение групп производили, используя непараметрический критерий Манна–Уитни, с учетом поправки Бонферрони, значимыми считали различия при p ≤ 0,02.

Результаты и обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют об изменении соотношения различных хемокинов в изучаемых образцах (табл. 1).

Ткани так называемых «плотных» полипов, к которым относятся ангиоматозный тип полипов и голосовые узелки, а в морфогенезе преобладают пролиферация фибробластов, дилатация капиллярного русла, гиалиноз стромы с выраженным утолщением суббазальной мембраны, диффузное отложение фибронектина, явления неангиогенеза, содержат наибольшую концентрацию хемокинов, представителей α -хемокинов (СХС-семейство), в частности IL-8 и интерфероном- γ индуцируемый Т-клеточный альфа-хемоаттрактант (I-TAC; семейство CXCL11).

IL-8 и I-TAC, принадлежащие к семейству α -хемокинов (СХС-хемокинов) и вырабатываемые преимущественно фибробластами, моноцитами, клетками эндотелия, принимают активное участие в активации, миграции и хемотаксисе клеток, способны определять вид клеток, проникающих в ткань из кровотока через эндотелий, а также направление миграции [2, 3]. Наибольшая плотность рецепторов к IL-8 обнаружена на нейтрофилах, моноцитах/макрофагах и активированных Т-лимфоцитах, после взаимодействия с которыми происходит связывание CXCR1 с G-белком, приводящее к фосфоинозитидному гидролизу, внутриклеточной мобилизации Ca²⁺ и хемотаксису клетки [3].

Рецепторы к I-TAC экспрессируются преимущественно на активированных Th1-лимфоцитах, эндотелиоцитах. Активатором и основным регулятором продукции I-TAC является IFN γ , отрицательный контроль осуществляется противовоспалительными цитокинами IL-4 и IL-10.

I-TAC способствует рекрутингу активированных Th1-лимфоцитов в зону формирования патологии. Имеются данные об ангиостатическом эффекте I-TAC, который проявляет ангиостатический эффект путем секреции CXCR3 на эндотелиальных клетках [3, 5].

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ХЕМОКИНОВ В ТКАНЯХ ЭКССУДАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРОСТРАНСТВА РЕЙНКЕ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONCENTRATION OF CHEMOKINES IN THE TISSUES OF EXUDATIVE LESIONS OF REINKE'S SPACE, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель, пг/мг белка Index, pg/mg protein	ЭППР Exudative lesions of Reinke's space			
	Полипы голосовых складок Vocal cord polyps		Группа 3 Узелки голосовых складок Group 3 Nodules of the vocal folds (n = 7)	Группа 4 Отек Рейнке Group 4 Reinke's edema (n = 14)
	Группа 1 Ангиоматозный тип Group 1 Angiomatous type (n = 10)	Группа 2 Миксоидный тип Group 2 Mixoid type (n = 9)		
Фракталкин Fractalkin	3,1 (2,2-3,8)*	8,3 (4,6-10,1)	4,7 (3,3-7,3)*	12,5 (8,4-14,4)
IL-8	13,6 (10,5-16,2)*	5,2 (3,8-7,2)	21,3 (12,5-23,2)*	7,2 (5,6-10,4)
I-TAC	15,6 (12,1-17,1)*	4,2 (2,1-6,5)	11,2 (10,5-13,6)*	3,7 (2,6-6,7)
MIP-1α	2,2 (1,8-6,4)*	12,6 (8,4-14,3)	6,0 (4,8-8,8)*	14,3 (12,8-18,6)
MIP-1β	6,5 (4,4-9,1)*	17,3 (15,1-20,4)	5,5 (4,3-10,9)*	14,1 (12,8-23,5)
MIP-3α	3,3 (1,8-3,2)*	10,2 (8,5-16,1)	6,9 (4,3-8,7)*	14,3 (9,8-18,2)

Примечание. * – значимые, согласно критерию Манна–Уитни (p ≤ 0,02), различия с группой 2 и 4.

Note. *, significant, according to the Mann–Whitney test (p ≤ 0.02) differences with group 2 and 4.

В то же время в образцах тканей миксоидных полипов и при отеке Рейнке, характеризующихся наличием избыточного жидкостного компонента в интерстиции, утолщением и расширением стенок кровеносных сосудов, истончением и фенестрацией эндотелиальной выстилки, наблюдалось повышение уровня β-хемокинов (CC – хемокинов): MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) и MIP-3α (CCL20) и δ-хемокинов (CX3C-хемокинов) – фракталкина (CX3CL1) [7, 12].

Известно, что все представители β-ХК являются хемоаттрактантами и активаторами клеток как врожденного (моноцитов, дендритных клеток, НК-клеток), так и адаптивного (Т-лимфоцитов) иммунитета. При этом профиль рецепторов к CC-хемокинам на клетках может избирательно меняться, в зависимости от степени дифференцировки клетки. Так, все Т-лимфоциты экспрессируют CCR1, Th1-лимфоциты – CCR5 и CXCR3, Th2-лимфоциты – преимущественно CCR3 [12].

Макрофагальные воспалительные белки – MIP (1α; 1β; 3α; 3β), экспрессируясь в основном на активированных моноцитах/макрофагах, реже

на фибробластах, клетках эпителия, гладкомышечных клетках сосудов, проявляют свой эффект путем связывания с внеклеточными протеогликанами и лигирования хемокиновых рецепторов CCR1 (лиганд CCL3) и CCR5 (лиганды CCL3 и CCL4). Рецепторы к белкам семейства MIP (1α; 1β; 3α; 3β) имеются также на дендритных клетках и тромбоцитах [7, 11].

Фракталкин – единственный представитель семейства CX3C-хемокинов представлен на моноцитах, эндотелиоцитах как в растворимой, так и в мембраносвязанной с муцинами форме и играет важную роль в хемотаксисе клеток врожденного (моноциты, НК-клетки) и адаптивного (Т-лимфоциты) иммунитета [4].

Хроническое перенапряжение голосовых складок либо воздействие токсических факторов, компонентов желчи и соляной кислоты при рефлюксе приводит не только к повышению проницаемости сосудистого эндотелия, накоплению жидкостного компонента в интерстиции и строме голосовых складок, но и активации клеток, участвующих в тканевом и иммунном гомеостазе, например фибробластов, моноцитов,

эндотелиоцитов. В строме голосовых складок популяция фибробластов, относящихся к факторам врожденного иммунитета, достаточно многочисленна, способна при активации изменять свой фенотип на воспалительный и увеличивать секреторную активность [8]. Имеются данные о способности фибробластов модулировать паракринную сигнализацию макрофагов во время ранней экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-12) и последующей экспрессии хемокинов и факторов роста (IL-8, I-TAC, MCP-1, TGF- β) [10]. Именно фибробласты могут детерминировать степень и продолжительность ответа макрофагов. Морфометрическими исследованиями, выполненными нами ранее, показано, что представительство фибробластов в тканях «плотных» новообразований, в частности в ангиоматозных типах полипов и голосовых узелках наибольшее среди всех форм экссудативных поражений пространства Рейнке, вероятно, именно поэтому в данных новообразованиях выявлена наибольшая концентрация указанных выше хемокинов. При этом нельзя исключать определенную роль в стимуляции фибробластов взаимодействия TLR последних с молекулярными паттернами бактериальной стенки, поскольку гортань расположена на пересечении дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта и микрофлора на просветной поверхности голосовой складки может при повреждении (например фонотравме) проникать в эпителий и активировать врожденные механизмы защиты в собственной пластинке. Фибробласты одними из первых встречаются с инфекционными агентами, поскольку конститутивно экспрессируют TLR 1, TLR 2, TLR 3, TLR 4, TLR 5, TLR 6, TLR 9 [10]. В литературе описана гипотеза об изменении фенотипа фибробластов на воспалительный при повреждении микрососудов и воздействии первичных медиаторов воспаления, таких как циклооксигеназа-2, NIF-1 α , протеазы (MMP-2, MMP-9), белки (фибронектин, декорин), способных менять сигнализацию и активировать

факторы врожденного иммунитета, например дендритные клетки, макрофаги, NK-клетки [8, 9]. Подобный механизм описан также и при «мягких» полипах (миксоидный) и отеке Рейнке, в супернатанте которых нами зафиксировано повышение концентрации СС-хемокинов (MIP 1 α ; 1 β ; 3 α ; 3 β) и фракталкина, которые продуцируются преимущественно моноцитами, эндотелиоцитами, что отражает включение реакций иммунного реагирования при формировании данной патологии [5, 9].

Изучение секреторной активности основных представителей стромы голосовых складок, в частности представителей дифферона фибробластов, важно также с точки зрения участия последних в процессах регенерации и ремоделирования тканей, как при формировании самой патологии, так и после оперативного удаления новообразований, поскольку избыточное образование внеклеточного матрикса при повышенной стимуляции коллагенообразующей функции фибробластов, например, факторами роста TGF- α , TGF- β может привести к стойкому нарушению голосообразующей функции и впоследствии профессиональной непригодности.

Заключение

Таким образом, при изучении экспрессии хемокинов в тканях экссудативных поражений пространства Рейнке зафиксированы особенности, заключающиеся в преобладании содержания СХС-хемокинов в тканях «плотных» новообразований и повышение концентрации СС-хемокинов и СХЗС-хемокинов в тканях «мягких» новообразований, содержащих большую долю жидкостного компонента в строме. При этом следует учесть, что концентрация цитокинов стандартизирована и пересчитана на 1 мг белка. Подобное распределение содержания хемокинов может свидетельствовать о преобладающем значении клеток-продуцентов при формировании отдельных видов новообразований голосовых складок.

Список литературы / References

1. Дайхес Н.А., Быкова В.П., Пономарев А.Б., Давудов Х.Ш. Клиническая патология гортани. Руководство-атлас. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 160 с. [Daihes N.A., Bykova V.P., Ponomarev A.B., Davudov Kh.Sh. Clinical pathology of the larynx. Atlas guide]. Moscow: Medical Information Agency, 2009. 160 p.
2. Зорина А.И., Бозо И.Я., Зорин В.Л., Черкасов В.Р., Деев Р.В. Фибробласты дермы: особенности цитогенеза, цитофизиологии и возможности клинического применения // Гены и клетки, 2011. Т. 6, № 2. С. 15-26. [Zorina A.I., Bozo I.Ya., Zorin V.L., Cherkasov V.R., Deev R.V. Dermal fibroblasts: features of cytogenesis, cytophysiology and clinical applications. *Geny i kletki = Genes and Cells*, 2011, Vol. 6, no. 2, pp. 15-26. (In Russ.)]
3. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашченко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 529-536. [Meniailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. Role for

interleukin-8 in direct regulation of T cell functional activity. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 5. pp. 529-536. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536.

4. Меснянкина О.А., Янчевская Е.Ю., Бен М. Фракталин: патогенетическая роль и диагностические возможности // Кубанский научный медицинский вестник, 2017. № 1 (2). С. 148-151. [Mesnyankina O.A., Yanchevskaya E.Yu., Ben M. Fractalkin: pathogenetic role and diagnostic possibilities. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2017, no. 1 (2), pp. 148-151. (In Russ.)]

5. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал, 2012. Т. 12, № 3. С.8-12. [Shurygina I.A., Shurygin M.G., Ayushinova N.I., Kanya O.V. Fibroblasts and their role in the development of connective tissue. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2012, Vol. 12, no. 3, pp. 8-12. (In Russ.)]

6. Dietrich C., Jecker P., Tschernig T., Mann W.J. Presence of dendritic cells, T lymphocytes, macrophages, B lymphocytes and glandular tissue in the human fetal larynx. *Acta Otolaryngol.*, 2004, Vol. 124, no. 19, pp. 833-838.

7. Hauser M.A., Legler D.F. Common and biased signaling pathways of the chemokine receptor CCR7 elicited by its ligands CCL19 and CCL21 in leukocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 2016, no. 99, pp. 869-882.

8. Jafarnejad M., Zawieja D.C., Brook B.S., Nibbs R.J.B., Moore J.E. A novel computational model predicts key regulators of chemokine gradient formation in lymph nodes and site-specific roles for CCL19 and ACKR4. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 199, no. 7, pp. 2291-2304.

9. Jette M.E., Hayer S.D., Thibeault S.L. Characterization of human vocal fold fibroblasts derived from chronic scar. *Laryngoscope*, 2013, Vol. 123, no. 3, pp. 738-745.

10. King S.N., Berchtold C.M., Thibeault S.L. Lipopolysaccharide responsiveness in vocal fold fibroblasts. *J. Inflamm.*, 2014, Vol. 11, no. 1, 42. doi: 10.1186/s12950-014-0042-3.

11. King S.N., Chen F., Jetté M.E., Thibeault S.L. Vocal fold fibroblasts immunoregulate activated macrophage phenotype. *Cytokine*, 2013, Vol. 61, no. 1, pp. 228-236.

12. Lu C., Chen S., Xu F., Chen Y., Zhang Q., Li Y. Expressions of CCR7 and CXCR4 are associated with differentiation in gastrointestinal cancer. *J. Cancer Ther.*, 2013, Vol. 4, no. 1A, pp. 49-53.

Авторы:

Ковалев М.А. — заведующий отделением оториноларингологии Филиала № 3 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого», г. Одинцово, Московская обл., Россия

Давыдова Е.В. — д.м.н., заведующий отделением реабилитации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Authors:

Kovalev M.A., Head, Department of Otorhinolaryngology, A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital (Branch 3), Odintsovo, Moscow Region, Russian Federation

Davydova E.V., PhD, MD (Medicine), Head, Rehabilitation Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 13.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 13.05.2022
Accepted 29.05.2022