

УДК:616.22-002-616.231-002-08.053.4

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГОРТАНИ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ЛАРИНГИТЕ**

Самиева Гульноза Уткуровна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии

Бахранова Малика Шавкатовна - базовый докторант кафедры патологической физиологии

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Аннотация: В работе представлены результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования состояния иммунных компонентов и пролиферативной активности слизистой оболочки гортани при экспериментальном хроническом ларингите у кроликов. Изучена экспрессия маркера Т-лимфоцитов CD3, маркера В-лимфоцитов CD20 и функционального маркера клеточной подвижности, пролиферации и ремоделирования тканей CD168 (RHAMM) в различные сроки эксперимента (2, 3, 4 и 6 месяцев).

Установлено, что во всех сроках наблюдения экспрессия исследуемых маркеров в группе хронического ларингита была статистически достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05 - 0,001$). Максимальные значения экспрессии CD3 ($71,3 \pm 5,35\%$), CD20 ($44,3 \pm 3,19\%$) и CD168 ($65,6 \pm 4,0\%$) зафиксированы на 3-м месяце эксперимента, после чего отмечалось умеренное снижение показателей к 4-му и 6-му месяцам при сохранении их значительного превышения над контрольными значениями.

Полученные данные подтверждают активацию клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также усиление репаративно-пролиферативных процессов в слизистой оболочке гортани на фоне хронического воспаления.

Ключевые слова: хронический ларингит, гортань, иммуногистохимия, CD3, CD20, CD168, RHAMM, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, ремоделирование.

Annotatsiya: Tadqiqot ishida quyonlarda eksperimental surunkali laringitda hiqildoq shilliq qavatining proliferativ faolligi va immun komponentlar holatini immunogistokimyoviy (IGK) tekshirish natijalari keltirilgan. Tajribaning turli muddatlarida (2, 3, 4 va 6 oy) T-limfotsitlar markeri CD3, V-limfotsitlar markeri CD20 va hujayra harakatchanligi, to'qimalar proliferatsiyasi va remodellanishining funksional markeri CD168 (RHAMM) ekspressiyasi o'rganildi.

Kuzatuvning barcha muddatlarida surunkali laringit guruhida o'rganilayotgan markerlarning ekspressiyasi nazorat guruhiga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlandi ($r < 0,05 - 0,001$). CD3 ($71,3 \pm 5,35\%$), CD20 ($44,3 \pm 3,19\%$) va CD168 ($65,6 \pm 4,0\%$) ekspressiyasining maksimal qiymatlari tajribaning 3-oyida qayd etildi, shundan so'ng 4- va 6-oylarga kelib ko'rsatkichlarning o'rtacha pasayishi kuzatildi, ularning nazorat qiymatlaridan sezilarli darajada yuqoriligi saqlanib qoldi.

Olingan ma'lumotlar immunitetning hujayraviy va gumoral bo'g'inlarining faollashuvini, shuningdek, surunkali yallig'lanish fonida hiqildoq shilliq qavatida reпаратiv-proliferativ jarayonlarning kuchayishini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: surunkali laringit, hiqildoq, immunogistokimyo, CD3, CD20, CD168, RHAMM, T-limfotsitlar, B-limfotsitlar, remodellanish.

Abstract: The paper presents the results of an immunohistochemical (IHC) study of the state of immune components and proliferative activity of the laryngeal mucosa in experimental chronic laryngitis in rabbits. The expression of the T-lymphocyte marker CD3, the B-lymphocyte

marker CD20, and the functional marker of cellular motility, proliferation, and tissue remodeling CD168 (RHAMM) was studied at various stages of the experiment (2, 3, 4, and 6 months).

It was found that at all observation periods, the expression of the studied markers in the chronic laryngitis group was statistically significantly higher than in the control group ($p < 0.05 - 0.001$). Maximum expression values for CD3 ($71.3 \pm 5.35\%$), CD20 ($44.3 \pm 3.19\%$), and CD168 ($65.6 \pm 4.0\%$) were recorded in the third month of the experiment, followed by a moderate decrease in these values by the fourth and sixth months, while maintaining a significant excess over control values.

The data obtained confirm the activation of cellular and humoral immunity, as well as enhanced reparative and proliferative processes in the laryngeal mucosa against the background of chronic inflammation.

Key words: chronic laryngitis, larynx, immunohistochemistry, CD3, CD20, CD168, RHAMM, T-lymphocytes, B-lymphocytes, remodeling.

Введение. Хронический ларингит является полиэтиологическим воспалительным заболеванием, при котором длительно сохраняющийся патологический стимул приводит к нарушению гомеостаза слизистой оболочки гортани [14,15]. Патогенез включает взаимодействие эпителиального барьера, местных иммунных механизмов, сосудистого компонента и внеклеточного матрикса. Современные представления рассматривают хроническое воспаление гортани как динамический процесс, в котором повреждение и репарация одновременно поддерживают структурную перестройку ткани [1,2,4].

Иммуногистохимические исследования показывают, что при хронических поражениях голосовых складок изменяется плотность иммунокомпетентных клеток. Ранние исследования хронического ларингита с использованием CD3 и CD20 продемонстрировали увеличение Т- и В-клеточного компонента при прогрессировании эпителиальной гиперплазии, что подтверждает участие локального иммунного ответа в морфологической перестройке слизистой оболочки [11,12,13].

Важным дополнительным направлением является изучение рецептора гиалуронана RHAMM, или CD168/HMMR. Он участвует в регуляции клеточной миграции и клеточного цикла и способен связывать сигналы внеклеточного матрикса с внутриклеточными механизмами пролиферации. Современные исследования подчёркивают его функциональную связь с миграцией, пролиферацией и ответом ткани на повреждение [3,5].

Гиалуронан и его рецепторы CD44 и RHAMM участвуют в регуляции воспаления, заживления и миграции клеток; биологический эффект зависит от молекулярной массы гиалуронана и характера рецепторной сигнализации [6,7].

Для экспериментального ларингита также показано, что хроническое повреждение слизистой оболочки сопровождается эпителиальной метаплазией, изменениями COX-2 и цитокинового профиля, что подтверждает сложную взаимосвязь воспаления и тканевого ремоделирования [10].

В связи с этим комплексное изучение CD3, CD20 и CD168/RHAMM представляет интерес для оценки сопряжённой динамики иммунной инфильтрации и морфофункционального ремоделирования слизистой оболочки гортани [8].

Цель исследования. Изучить особенности экспрессии CD3, CD20 и CD168/RHAMM в слизистой оболочке гортани при экспериментальном хроническом ларингите в различные сроки наблюдения и оценить их значение в формировании воспалительного и ремоделирующего ответа.

Материалы и методы

Объект и общая схема иммуногистохимического исследования.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 4–5 мкм. Для монтажа срезов использовали предметные стеклянные пластинки с вязким покрытием (Polylin Slides, Menzel GmbH & Co KG; Германия).

Пробоподготовка срезов. Срезы сушили при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего дополнительно закрепляли в термостате при температуре 55–60 °C в течение 60 минут. Депарафинизацию проводили в ортоксилоле трижды по 10 минут, обезвоживание — трижды в 96 % этаноле по 3 минуты. Регидратацию осуществляли путём промывания в дистиллированной воде в течение 10 минут с последующей демаскировкой антигена в демаскирующем буфере при температуре 98 °C в течение 30–40 минут. Далее срезы промывали в трис-буфере (pH = 7,5) в течение 5 минут.

Блокировку эндогенной пероксидазы проводили 3 % раствором N_2O_2 в течение 5 минут с последующей отмывкой дистиллированной водой в течение 3 минут.

Инкубация с антителами и визуализация реакции

Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 20–30 минут, после чего срезы промывали в трис-буфере (pH = 7,5) в течение 5 минут. Инкубацию с вторичными антителами (визуализирующими средствами) осуществляли в течение 20–30 минут, повторно промывали в трис-буфере (pH = 7,5) в течение 5 минут и обрабатывали диаминобензидином (хромоген ДАБ) в течение 5 минут. Далее срезы промывали в дистиллированной воде в течение 3 минут, ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 5 минут, после чего промывали проточной водой в течение 1 минуты.

Финишную обработку срезов проводили путём двукратного обезвоживания в 96 % этаноле по 5 минут и двукратной депарафинизации в ортоксилоле по 5 минут. Срезы заключали под покровное стекло с использованием бальзама.

В отдельной серии парафиновые срезы обрабатывали при высокой температуре в условиях pH 6,0 или 9,0 в цитратном буфере (согласно протоколу, рекомендованному для каждого антитела) в микроволновой печи (мощность 690 Вт, дважды по 5 минут с перерывом 2 минуты). Инкубацию с первичным антителом проводили при комнатной температуре в течение 40–60 минут. В качестве системы вторичных антител использовали EnVision (DAKO Cytomation, Дания), время инкубации 20–40 минут. Для визуализации ИГХ-реакции применяли систему ДАБ+ (DAKO Cytomation, Дания). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Каждая серия исследования включала соответствующий позитивный и негативный контроль. На параллельных срезах того же блока в качестве негативного контроля вместо антител использовали буферную смесь. Для каждого маркера учитывалась топография положительной экспрессии: ядерная, цитоплазматическая или мембранная.

Моноклональные антитела

Маркер	Клон	Разведение
CD3	UCHT1 Mouse Anti-Human	1:100
CD20	L26, mouse	1:100
CD168	2D6, NCL-CD168; mouse	1:50

Изучение экспрессии CD3 и CD20 проводили с использованием антител CD3 (UCHT1 Mouse Anti-Human) и CD20 (L26, mouse) с применением системы обнаружения Opti View DAB IHC Detection Kit с усилителем сигнала (Thermo Fisher Scientific). В качестве вторичных антител использовалась универсальная система обнаружения, содержащая

антитела к биотинилированным мышинным иммуноглобулинам. Окрашивание проводили через формирование авидинового комплекса с биотинилированной пероксидазой с последующей визуализацией пероксидазной активности диаминобензидином. Количество иммунопозитивных клеток автоматически подсчитывали в 10–15 полях зрения на каждом микрослайде с определением среднего процента иммунопозитивных клеток.

Обработку срезов в микроволновом режиме для данной серии проводили дважды по 5 минут с интервалом 2 минуты при мощности 650 Вт, после чего проводили инкубацию первичными антителами. Для визуализации использовали диаминобензидиновый хромоген (EnVision, Mouse/Rabbit, DAKO), ядра докрашивали гематоксилином Майера.

Экспрессию маркеров CD3 и CD20 оценивали по количеству иммунопозитивных клеток на 1000 клеток на репрезентативных участках при увеличении $\times 400$, в промилле (‰). Реакция считалась положительной при окрашивании >50 ‰ клеток слизистой оболочки гортани либо при выявлении единичных CD20-позитивных клеток.

Для определения экспрессии CD168 (RHAMM) использовали моноклональные мышинные антитела (клон 2D6, NCL-CD168; Leica Biosystems Ltd., Ньюкасл, Великобритания) в разведении 1:50. Иммуногистохимическое окрашивание проводили с использованием системы автоматического иммуноокрашивания BondMax™ (Leica Biosystems Ltd.) в соответствии с рекомендованными производителем протоколами демаскировки и визуализации антигена. Для визуализации иммунореакции применяли Bond Polymer Refine DAB Detection Kit (Leica Biosystems Ltd.). В зависимости от размера образца в каждом препарате оценивали 100–250 экспрессированных клеток; долю CD168-позитивных клеток выражали в процентах от общего числа положительных и отрицательных клеток, отдельно оценивая интенсивность окрашивания.

Для подтверждения того, что экспрессия CD168 локализуется именно в клетках слизистой оболочки гортани, а не в иммунных клетках, применяли метод двойного иммуногистохимического окрашивания согласно протоколу производителя системы BondMax™; экспрессию CD168 визуализировали с помощью Bond Polymer Refine DAB Detection Kit, положительная реакция проявлялась коричневым окрашиванием.

Полуколичественная оценка интенсивности ИГХ-реакции

Интенсивность ИГХ-реакции оценивали в модификации J. Rajcani с соавт. (2013) по следующей шкале: отрицательная — 0 баллов ($<0,1$ % окрашенных клеток); слабо положительная — 1 балл (≤ 10 % окрашенных клеток); средне положительная — 2 балла (11–49 % окрашенных клеток); сильно положительная — 3 балла (50–89 % окрашенных клеток); резко положительная — 4 балла (≥ 90 % окрашенных клеток).

Таблица 1. Оценка интенсивности иммуногистохимической реакции (Rajcani J. et al., 2013)

Балл	Диапазон положительных клеток (%)	Вербальная оценка
4	≥ 90 %	Выраженная позитивная экспрессия
3	50–89 %	Сильная позитивная экспрессия
2	11–49 %	Средняя положительная экспрессия
1	≤ 10 %	Слабая позитивная экспрессия
0	$<0,1$ %	Негативная экспрессия

Дополнительно применяли качественную шкалу интенсивности насыщения ИГХ-окрашивания: «-» — нет ответа; «+» — низкая экспрессия; «++» — слабая экспрессия; «+++» — высокая экспрессия. Данный показатель отражает степень насыщенности цвета при формировании комплекса антиген-антитело; чем темнее окраска, тем выше степень чувствительности к маркеру.

Коэффициент выражения для каждого наблюдения рассчитывали по формуле:

$$K = \Sigma(V \times P) / 100,$$

где V — интенсивность окрашивания в баллах (от 0 до 3); P — доля окрашенных клеток при каждом значении V (от 0 до 100 %).

Оценка плотности иммунокомпетентных клеток в стенке гортани

Плотность клеток для каждого маркера определяли методом подсчёта точек. Не менее двенадцати областей стенки гортани оценивали случайным и систематическим образом с использованием сетки, прикреплённой к окуляру микроскопа. Количество точек, приходящихся на эпителий гортани, соединительную ткань подслизистого слоя и гладкую мышцу, пересчитывали с использованием обратного коэффициента увеличения и переводили в квадратные миллиметры. Количество клеток в каждой области подсчитывали по профилям клеток, не пересекавшимся с сосудами и не затронутым линиями исключения. Для оценки пространственной связи лимфоцитов с повреждённой тканью проводили подсчёт клеток, экспрессирующих CD3 и CD20, в альвеолярной интерстициальной ткани и площади перифиброзных очагов в проксимальной паренхиме.

Результаты

Экспрессия CD3 (Т-лимфоциты). В ходе эксперимента наблюдался последовательный и значимый рост экспрессии маркера CD3, что свидетельствует об активации клеточного иммунитета на протяжении всего периода наблюдения. На 2-м месяце эксперимента доля CD3-позитивных клеток составила $37,1 \pm 2,65$ ‰, что достоверно ($p < 0,001$) превышало показатель контрольной группы ($4,8 \pm 0,41$ ‰) в 7,73 раза. К 3-му месяцу показатель CD3-позитивных клеток достиг максимального значения — $71,3 \pm 5,35$ ‰, что в 13,7 раза выше контроля ($5,2 \pm 0,53$ ‰; $p < 0,001$), и в 1,92 раза выше показателя 2-го месяца. На 4-м месяце уровень CD3-позитивных клеток составил $56,9 \pm 4,72$ ‰ (в 10,16 раза выше контроля — $5,6 \pm 0,56$ ‰; $p < 0,001$), что в 1,53 раза выше показателя 2-го месяца. К 6-му месяцу показатель составил $41,5 \pm 4,08$ ‰, что в 7,03 раза превышало контроль ($5,9 \pm 0,60$ ‰; $p < 0,001$) и в 1,12 раза — показатель 2-го месяца.

Таким образом, экспрессия CD3 достигала максимума к 3-му месяцу эксперимента, после чего к 4-му и 6-му месяцам отмечалось её постепенное снижение при сохранении значительного превышения над контрольными значениями.

Экспрессия CD20 (В-лимфоциты). Экспрессия маркера CD20 также последовательно и значимо возрастала на протяжении эксперимента. На 2-м месяце доля CD20-позитивных клеток составила $17,6 \pm 1,49$ ‰, что статистически значимо ($p < 0,01$) превышало контроль ($2,3 \pm 0,29$ ‰) в 7,65 раза. На 3-м месяце экспрессия CD20 достигла максимума — $44,3 \pm 3,19$ ‰, что в 17,03 раза выше контроля ($2,6 \pm 0,31$ ‰; $p < 0,001$) и в 2,51 раза выше показателя 2-го месяца. К 4-му месяцу показатель составил $36,2 \pm 2,39$ ‰ (в 12,50 раза выше контроля — $2,9 \pm 0,50$ ‰; $p < 0,001$), что в 2,05 раза выше показателя 2-го месяца. На 6-м месяце уровень CD20-позитивных клеток составил $28,5 \pm 1,88$ ‰, что в 8,9 раза превышало контроль ($3,2 \pm 0,50$ ‰; $p < 0,001$) и в 1,62 раза — показатель 2-го месяца.

Высокий уровень окрашивания маркерами CD3 и CD20 в эпителии, базальной мембране гортани и эндотелии сосудов подслизистой оболочки регистрировался к 3-му

месяцу эксперимента, что свидетельствует об активации иммунного ответа в структурах слизистой оболочки гортани в этот срок.

Экспрессия CD168 (RHAMM)

Экспрессия маркера CD168 также демонстрировала последовательное и значительное повышение, отражающее активацию эпителиоцитов слизистой оболочки гортани на протяжении всего периода наблюдения. На раннем сроке эксперимента экспрессия CD168 составила $28,2 \pm 2,2$ %, что статистически значимо превышало контроль ($2,9 \pm 3,01$ %) в 9,72 раза. К 3-му месяцу показатель достиг максимума — $65,6 \pm 4,0$ %, что в 19,9 раза выше контроля ($3,3 \pm 0,40$ %; $p < 0,001$) и в 2,33 раза выше более раннего показателя. На 4-м месяце уровень CD168 составил $63,4 \pm 3,8$ % (в 17,6 раза выше контроля — $3,6 \pm 0,43$ %; $p < 0,001$), что в 2,48 раза выше показателя раннего срока. К 6-му месяцу показатель составил $54,9 \pm 3,21$ %, что в 14,45 раза превышало контроль ($3,8 \pm 0,50$ %; $p < 0,001$) и в 1,95 раза — показатель раннего срока.

Морфологические изменения слизистой оболочки гортани экспериментальных животных — гиперплазия и метаплазия клеток слизистой оболочки — были ассоциированы с высокой экспрессией CD168-позитивных клеток.

Сводные данные

Таблица 2. Сравнительный анализ экспрессии ИГХ-маркеров

ИГХ-маркеры	цы	2 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.
CD3 (Т-лимфоциты)	Контроль	$4,8 \pm 0,41$	$5,2 \pm 0,53$	$5,6 \pm 0,56$	$5,9 \pm 0,60$
CD3 (Т-лимфоциты)	Хр. ларингит	$37,1 \pm 2,65^{***\uparrow}$	$71,3 \pm 5,35^{***\uparrow}$	$56,9 \pm 4,72^{***\uparrow}$	$41,5 \pm 4,08^{***\uparrow}$
CD20 (В-лимфоциты)	Контроль	$2,3 \pm 0,29$	$2,6 \pm 0,31$	$2,9 \pm 0,50$	$3,2 \pm 0,50$
CD20 (В-лимфоциты)	Хр. ларингит	$17,6 \pm 1,49^{**\uparrow}$	$44,3 \pm 3,19^{***\uparrow}$	$36,2 \pm 2,39^{***\uparrow}$	$28,5 \pm 1,88^{***\uparrow}$
CD168 (RHAMM)	Контроль	$2,9 \pm 3,01$	$3,3 \pm 0,40$	$3,6 \pm 0,43$	$3,8 \pm 0,50$
CD168 (RHAMM)	Хр. ларингит	$28,2 \pm 2,2^{***\uparrow}$	$65,6 \pm 4,0^{***\uparrow}$	$63,4 \pm 3,8^{***\uparrow}$	$54,9 \pm 3,21^{***\uparrow}$

Примечание: статистическая значимость различий с контрольной группой: $\backslash^*$ — $p < 0,05$; $\backslash^*\backslash^*$ — $p < 0,01$; $\backslash^*\backslash^*\backslash^*$ — $p < 0,001$.

Обсуждение. Сравнительный анализ экспрессии иммуногистохимических маркеров CD3, CD20 и CD168 при экспериментальном хроническом ларингите по срокам эксперимента показал, что в группе хронического ларингита экспрессия CD3 (Т-лимфоцитов) во все сроки наблюдения была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Наивысший показатель зафиксирован у животных на 3-м месяце эксперимента ($71,3 \pm 5,35$), и, несмотря на некоторое снижение в последующие месяцы, он оставался значительно выше контрольных значений.

Экспрессия CD20 (В-лимфоцитов) также была достоверно повышена при хроническом ларингите по сравнению с контрольной группой, с максимумом в 3-месячный срок эксперимента ($44,3 \pm 3,19$; $p < 0,001$); несмотря на снижение показателя на 4-м и 6-м месяцах, он оставался значительно выше контрольного уровня.

Экспрессия маркера CD168 также достоверно повышалась во все сроки хронического ларингита, максимальный показатель выявлен на 3-м месяце ($65,6 \pm 4,0$; $p < 0,001$); в последующие сроки экспрессия несколько снижалась, однако сохранялась на статистически значимом уровне выше контрольного.

Совпадение сроков максимальной экспрессии всех трёх маркеров (3-й месяц эксперимента) указывает на этот период как на пик комбинированной активации клеточного, гуморального иммунитета и пролиферативно-репаративных процессов в слизистой оболочке гортани при хроническом воспалении. Последующее снижение показателей к 4-му и 6-му месяцам при сохранении их значительного превышения над контролем может отражать адаптацию иммунной системы к длительному воспалительному процессу, что подчёркивает значение Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и CD168-позитивных клеток в поддержании и регуляции хронического иммунного ответа при данной патологии.

Ассоциация высокой экспрессии CD168 с морфологическими признаками гиперплазии и метаплазии эпителия слизистой оболочки гортани согласуется с представлением о CD168 (RHAMM) как о функциональном маркере клеточной подвижности, пролиферации и ремоделирования тканей, участвующем в процессах заживления, фиброза и эпителиально-мезенхимальной трансформации, а также о его роли в качестве рецептора гиалуронана, взаимодействующего с CD44 и активирующего сигнальный путь MAPK/ERK1/2.

Выводы

1. При экспериментальном хроническом ларингите отмечается статистически достоверное ($p < 0,05-0,001$) повышение экспрессии маркеров CD3, CD20 и CD168 в слизистой оболочке гортани во все сроки наблюдения (2, 3, 4 и 6 месяцев) по сравнению с контрольной группой.

2. Максимальные значения экспрессии всех трёх исследованных маркеров — CD3 ($71,3 \pm 5,35 \%$), CD20 ($44,3 \pm 3,19 \%$) и CD168 ($65,6 \pm 4,0 \%$) — регистрируются на 3-м месяце эксперимента, что свидетельствует о совпадении по времени пика клеточного, гуморального иммунного ответа и пролиферативно-репаративной активности эпителия гортани.

3. В последующие сроки (4-й и 6-й месяцы) наблюдается умеренное снижение экспрессии всех маркеров при сохранении их статистически значимого превышения над контрольными показателями, что может отражать адаптацию иммунной системы к хроническому воспалительному процессу.

4. Высокий уровень экспрессии CD168 ассоциирован с морфологическими признаками гиперплазии и метаплазии клеток слизистой оболочки гортани, что подтверждает роль данного маркера в оценке репаративно-пролиферативных процессов при хроническом ларингите.

5. Полученные результаты подтверждают важную роль Т- и В-лимфоцитов, а также CD168-позитивных клеток в развитии и поддержании хронического воспаления слизистой оболочки гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самиева Г. У., Бахранова М. Ш. Морфофункциональный полиморфизм слизистой оболочки при хроническом ларингите // Проблемы биологии и медицины (Biologiya va tibbiyot muammolari). – 2024. – № 2 (152). – С. 360–363.
2. Самиева Г. У., Бахранова М. Ш., Исомадинова Л. К., Собирова Ш. Б. Морфофункциональные особенности изменения слизистой оболочки гортани при хроническом ларингите // O'zbekiston tibbiyot jurnali. – 2025. – № 2. – С. 41–47.
3. Assmann V., Gillett C. E., Poulsom R. et al. The pattern of expression of the microtubule-binding protein RHAMM/IHABP in mammary carcinoma suggests a role in the invasive behaviour of tumour cells // Journal of Pathology. – 2001. – Vol. 195. – P. 191–196.

4. Bakhranova M. Sh. Pathophysiological Mechanisms of Morphofunctional Polymorphism of the Laryngeal Mucosa in Chronic Laryngitis // International Journal of Medical Sciences. – 2025. – Vol. 5, No. 12.
5. Berdiaki A., Thrapsanioti L.-N., Giatagana E.-M. et al. RHAMM/hyaluronan inhibit β -catenin degradation, enhance downstream signaling, and facilitate fibrosarcoma cell growth // Molecular Biology Reports. – 2023. – Vol. 50. – P. 8937–8947.
6. Fujisawa S., Takagi K., Yamaguchi-Tanaka M. et al. Receptor for Hyaluronan Mediated Motility (RHAMM)/Hyaluronan Axis in Breast Cancer Chemoresistance // Cancers. – 2024. – Vol. 16, No. 21. – P. 3600.
7. Gao S., Li M., Kang M. et al. Identification and validation of Osteopontin and receptor for hyaluronan-mediated motility (RHAMM, CD168) for potential immunotherapeutic significance in lung squamous cell carcinoma // International Immunopharmacology. – 2022. – Vol. 107. – 108715.
8. Jetté M. E. et al. Toward an Understanding of the Pathophysiology of Chronic Laryngitis // PubMed-indexed review.
9. Karamitopoulou E., Zlobec I., Panayiotides I. et al. Systematic analysis of proteins from different signaling pathways in the tumor center and the invasive front of colorectal cancer // Human Pathology. – 2011. – Vol. 42. – P. 1888–1896.
10. Rajcani J., Kajo K., Adamkov M. et al. Immunohistochemical characterization of urothelial carcinoma // Bratislavské lekárske listy. – 2013. – Vol. 114, No. 8. – P. 431–438.
11. Samieva G. U., Bakhranova M. Sh., Bakiev Sh. Sh. Morphofunctional Polymorphism of the Mucosa in Chronic Laryngitis // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2024. – Vol. 6, Issue 2. – P. 83–87.
12. Samieva G. U., Sobirova Sh. B., Bakhranova M. Sh. Structural Remodulation and Morphometric Analysis of Tracheal Wall Elements in Its Aseptic Inflammation // Проблемы биологии и медицины (Biologiya va tibbiyot muammolari). – 2025. – № 1 (158). – P. 244–249.
13. Shigeishi H., Biddle A., Gammon L. et al. Maintenance of stem cell self-renewal in head and neck cancers requires actions of GSK3 β influenced by CD44 and RHAMM // Stem Cells. – 2013. – Vol. 31. – P. 2073–2083.
14. Telmer P. G., Tolg C., McCarthy J. B., Turley E. A. How does a protein with dual mitotic spindle and extracellular matrix receptor functions affect tumor susceptibility and progression? // Communicative & Integrative Biology. – 2011. – Vol. 4. – P. 182–185.
15. Verma S. P. et al. Identification and Management of Chronic Laryngitis // Otolaryngologic Clinics of North America. – 2019.