

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.032>
УДК 616.211-008.44-097-076



Коркмазов М.Ю.^{1,2} ✉, Ленгина М.А.², Казачков Е.Л.², Коркмазов А.М.², Попадюк В.И.³,
Учаев Д.А.⁴, Шворак Ю.В.⁵, Саитгалиева А.Э.⁶

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи,
Санкт-Петербург, Россия

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

⁴ Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия

⁵ Челябинское областное патологоанатомическое бюро, Челябинск, Россия

⁶ Городская клиническая больница № 6, Челябинск, Россия

Краткая история иммуногистохимии в дескриптивной и прескриптивной аналитике полипозного риносинусита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов. Коркмазов М.Ю., Казачков Е.Л., Попадюк В.И. – редактирование статьи; Ленгина М.А., Учаев Д.А., Шворак Ю.В. – анализ литературных источников и написание текста; Коркмазов А.М., Саитгалиева А.Э. – поиск и обзор литературы. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Подана: 20.01.2025

Принята: 30.04.2025

Контакты: korkmazov74@gmail.com

Резюме

Полиэтиологичность и многофакторность формирования хронического полипозного риносинусита актуализируют необходимость поиска дополнительных методов диагностики и совершенствования лечебной тактики. В обзоре продемонстрирована история развития иммуногистохимических методов исследования и проведен анализ их применения в прескриптивной аналитике прогноза и адекватной лечебной тактике полипозного риносинусита. Выявленные показатели иммуногистохимии во многих случаях позволяют учитывать особенности ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, осветить отдельные вопросы патогенетических аспектов заболевания, правильно верифицировать диагноз и совершенствовать методы терапии. Как дополнительный метод исследования гистологических препаратов иммуногистохимия имеет большое значение в дескриптивном уточнении клинически важных молекулярных параметров хронического полипозного риносинусита, в определенном смысле позволяет усовершенствовать лечебную тактику и прогнозировать исход заболевания.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, назальные полипы, морфология, иммуногистохимия, ремоделирование слизистой оболочки

Korkmazov M.^{1,2}✉, Lengina M.², Kazachkov E.², Korkmazov A.², Popadyuk V.³, Uchaev D.⁴, Shvorak Yu.⁵, Saitgaleeva A.⁶

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

⁴ South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

⁵ Chelyabinsk Regional Pathology Bureau, Chelyabinsk, Russia

⁶ City Clinical Hospital No. 6, Chelyabinsk, Russia

A Brief History of Immunohistochemistry in the Descriptive and Prescriptive Analysis of Polypous Rhinosinuitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Korkmazov M., Kazachkov E., Popadyuk V. – article editing; Lengina M., Uchaev D., Shvorak Yu. – analysis of literary sources and text writing; Korkmazov A., Saitgaleeva A. – search and review of literature. All authors made substantial contributions to the work conception, acquisition, analysis, and interpretation of data, drafting and editing, final approval of the version to be published, and agreed to be responsible for all aspects of the work.

Submitted: 20.01.2025

Accepted: 30.04.2025

Contacts: korkmazov74@gmail.com

Abstract

The polyethology and multifactorial nature of the formation of chronic polypous rhinosinuitis actualize the need for searching additional diagnostic methods and improving therapeutic tactics.

The review demonstrates the history of immunohistochemical research methods evolution and analyzes their application in prescriptive predictive analytics and adequate therapeutic tactics in polyposis rhinosinuitis. The revealed indicators of immunohistochemistry in many cases make it possible to take into account the features of the remodeling of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses, to highlight certain issues of pathogenetic aspects of the disease, to verify the diagnosis correctly, and to improve therapy methods. As an additional method for histological preparations testing, the immunohistochemistry is important in the descriptive specification of clinically important molecular parameters of chronic polyposis rhinosinuitis, in a certain sense, it allows improving therapeutic tactics and predicting the outcome of the disease.

Keywords: polypous rhinosinuitis, nasal polyps, morphology, immunohistochemistry, mucosal remodeling

В вышедшем приказе Минздрава России «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины до 2025 года» от 24.04.2018 № 186 обозначены приоритетные направления персонализированного подхода в диагностике, лечении заболеваний и прогнозирования отдаленных результатов. Одним из важных и социально значимых патологических состояний в этом контексте

является хронический полипозный риносинусит (ПРС). Вопросы верификации диагноза, знание этиопатогенетических механизмов развития ПРС, выбор оптимальных методов лечения и их прогноз представляют актуальную проблему современной ринологии. В последнее время большую актуальность как наиболее перспективные методы верификации патогенетических механизмов формирования и протекания ПРС приобретают иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования. Это в свою очередь предопределяет необходимость проведения исторического экскурса развития иммуногистохимии и определения перспективных направлений в реабилитации пациентов с ПРС [1].

Основоположником становления и развития методов ИГХ-исследования является американский иммунолог и патологоанатом Albert H. Coons, который в 40-х годах XX века начал разрабатывать концепцию визуализации антител путем их маркировки. Во времена ограниченной информации о свойствах антител, в 1940 году, он во время изучения связи между ревматической лихорадкой и узелками Ашоффа предположил, что «легче найти антиген, чем антитело», для этого «требуется видимый микропреципитат» [2, 3]. Первые опубликованные им работы посвящены описанию иммунологических свойств антител, содержащих флюоресцентную группу, и датируются 1941 годом [4]. В это же время им и учеными-иммунологами и патоморфологами были концептуализированы и впервые введены методики иммунофлюоресценции с использованием антител, меченных флюоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ), основной идеей которых являлась идентификация антигенов пневмококка в инфицированных тканях [5]. Таким образом, именно иммунофлюоресценция стала предшественницей современной иммуногистохимии. Выбор флюоресцеина был обусловлен тем, что в тканях животных отсутствуют зеленые флюоресцирующие цвета, что послужило основой появления в середине прошлого столетия публикаций, указывающих на применение оранжево-красного красителя – родамина, и желтого – диметиламиноафтилсульфокислоты [6]. Основной акцент учеными в то время был сделан на диагностике инфекционных заболеваний, таких как гепатит, эндемический паротит, риккетсиоз, ветряная оспа, опоясывающий лишай, методом маркировки антител [7]. Важным достижением в области маркировки антител стало изобретение органического соединения изотиоцианата вместо изоцианата. Широко используемые в настоящее время такие метки для белков, как изотиоцианаты флюоресцеина и родамина, представляют собой стабильные твердые вещества, которые можно добавлять к разбавленным растворам антител, они вступают в реакцию без использования органических растворителей. Это позволило сделать процедуру маркировки широкодоступной и преодолеть невидимый разрыв «между миром микроскопов и миром иммунологической специфичности» [8]. Середина 60-х годов прошлого столетия была ознаменована бурным скачком развития ИГХ-методов исследования благодаря открытию новых ферментных меток, визуализируемых с помощью специальных гистохимических методов. Появились первые публикации, описывающие возможность применения пероксидазы в качестве ферментной метки [9].

Дальнейшие успехи развития иммуногистохимии были связаны с созданием пероксидаза-антипероксидазного метода (PAP) в 1970 году. Принципиально новым в данной методике, отличающим ее от предыдущих достижений в области визуализации ультраструктур, стало применение немеченых антител. Это в значительной мере позволило повысить чувствительность и специфичность ИГХ-диагностики [10].

Спустя четыре года были опубликованы труды, описывающие достоверные возможности иммунопероксидазного метода для выявления внутриклеточного иммуноглобулина в парафиновых срезах, фиксированных формалином. Основное преимущество данной методики заключалось в потенциальной возможности ретроспективной оценки материала и было подтверждено исследователями, использовавшими микрореагенты, которые хранились несколько лет после обработки [11]. В 1981 году тайваньские ученые в своем труде изложили опыт визуализации антител с использованием авидин-биотинового пероксидазного комплекса. Исследование показало, что преимущества данной методики, в сравнении с PAP, заключались в экономии реагентов, минимальном фоновом окрашивании и повышении чувствительности посредством антигенного связывания нескольких молекул пероксидазы [12].

Большой прорыв в развитии иммуногистохимии произошел в 1975 году, когда удалось получить моноклональные антитела. Ученые в своем исследовании описали методику культивирования гибридом путем слияния селезеночных лимфоцитов иммунизированной мыши с клеточной линией мышиной несекреторной миеломы. Это позволило получить бессмертную клеточную линию, продуцирующую необходимое моноклональное антитело [13]. Так появилась возможность получать большое количество «чистых» популяций иммуноглобулинов как высокочувствительных маркеров онкологических, инфекционных, аутоиммунных и других заболеваний.

В 1994 году австралийские ученые в результате выполненного ретроспективного ИГХ-анализа 20 000 низкодифференцированных новообразований констатировали, что первоначальный гистологический морфологический диагноз (лимфома, рак, саркома, меланома и др.) оказался ошибочным в 50% случаев [14]. Ошибочная постановка диагноза при игнорировании ИГХ-исследования высоковероятна и в настоящее время [15].

Первые отечественные работы, посвященные применению иммунофлюоресценции для визуализации антигенов, датированы 50-ми годами XX века и связаны с такими именами, как Дашкевич И.О. и Михайлов И.О. Первый совместный труд исследователей назывался «Приготовление и исследование иммунофлюоресцентных сывороток» (1957 год) и в последующем нашел активное внедрение в практическую медицину [16, 17]. Авторами были широко изучены возможности внедрения иммунофлюоресцентных сывороток в идентификацию возбудителей кишечных инфекций [17, 18]. Выполнение ИГХ-исследований позволило обнаружить таких кишечных возбудителей, как *Salmonella typhosa* и *Shigella flexneri*, результаты отображены в первых опубликованных работах того времени и во многом позволили усовершенствовать диагностику [19].

Не менее важный вклад в развитие отечественной ИГХ внес Рукосуев В.С., впервые изучивший идентификацию фибрина в амилоидных массах и миозина в поперечнополосатой мускулатуре, провел сравнительное иммуноморфологическое исследование сократительных белков сердца и соматической мускулатуры [20]. В этом контексте имеются работы по подробному изучению вопроса диагностических маркеров рабдомиосаркомы [21].

Существенным вкладом в развитие иммуногистохимии явились первые публикации 70-х годов прошлого столетия, свидетельствующие об использовании поликлональных антител с целью исследования опухолей мягких тканей [22]. В последующее десятилетие появляются исследования, посвященные получению моноклональных

антител. Неотъемлемый вклад в развитие данного направления в СССР активно внесли отечественные ученые, занимающиеся в тот момент получением моноклональных антител в вирусологии, в частности – против вируса гриппа [23]. В те же годы появились работы об использовании моноклональных антител, освещающие проблемные вопросы диагностики рака молочной железы [24]. В 1986 году советские ученые Сидоренко С.П. и Ветрова Е.П. получили моноклональные антитела серии IPO-4 [25]. Неоценимым вкладом стало изучение диагностических критериев злокачественной фиброзной гистиоцитомы, особенностей цитоморфологической верификации злокачественной гемангиоэндотелиомы [26, 27].

Достижения лабораторной диагностики опухолей позволили расширить спектр диагностических возможностей, и в середине 90-х годов в России иммуногистохимия приобрела более широкое распространение благодаря своему практическому применению. Так, появились отечественные методики диагностики опухолей в гинекологии [28], пульмонологии [29], гастроэнтерологии [30], неврологии [31], эндокринологии [32], урологии [33] и других областях медицины. В 1998 году состоялся первый Всероссийский семинар по иммуногистохимической диагностике опухолей [34], который послужил мощным стимулом для распространения иммуногистохимии как одного из ключевых методов верификации онкологических заболеваний.

Специальность «оториноларингология» тоже имеет свою уникальную историю развития ИГХ-исследований. Результаты первых ИГХ-исследований были опубликованы в 1962 году итальянскими учеными, занимавшимися детальным изучением лимфоидных структур глотки [35]. Спустя шесть лет (1968) советские ученые опубликовали исследование, посвященное использованию ИГХ-методов и этиопатогенетическим аспектам аллергического поражения носа и околоносовых пазух [36]. Несомненно, это имело важное значение, так как аллергический ринит и сопряженные с ним коморбидный ХПРС, бронхиальная астма и т. д. значительно снижают качество жизни и социальную активность пациентов [37].

Развитию отиатрии во второй половине XX века способствовали детали ряда выдающихся проведенных исследований. Наиболее значимыми были исследования по изучению экссудата из среднего уха, ИГХ-исследования церуминозных желез, внутреннего уха [38]. Интересны исследовательские работы, посвященные слуховому нерву и ИГХ-диагностике хронического среднего отита и холестеатомы, отосклероза [39]. Наиболее значимой научной работой стало исследование эндолимфатического мешка при болезни Меньера, проведенное в 1988 году Fukati T. с соавторами, что позволило расширить хирургические возможности операционной коррекции гидропса лабиринта [40]. Существенным вкладом в диагностику среднего отита является исследование эпителия евстахиевой трубы (1992) с использованием ИГХ-методов [41]. В наши дни внедрение иммуногистохимического анализа имеет активное продолжение в ИГХ-исследовании наличия TRPC в улитке [42].

Определенный успех в области диагностики фарингоскопических и ларингологических пациентов принесло внедрение ИГХ-метода в определение низкодифференцированных злокачественных новообразований гортани, опубликованы исследовательские работы о функционировании нейроиммунной системы миндалин, роли эластических волокон голосовых связок в процессе голосообразования [43]. В настоящее время, опираясь на данные, полученные благодаря иммуногистохимии,

опубликованы результаты исследования китайских коллег (2023 г.), в которых изложены аспекты ларингофарингеального рефлюкса [44].

Внедрение новых методов изучения патофизиологических процессов в области ринологии позволило оценить возможности диагностики и лечения трудно контролируемых заболеваний носа и околоносовых пазух, одним из которых является полипозный риносинусит (ПРС). Первые иммуногистохимические исследования носовых полипов стали проводиться в 1970-х годах с целью изучения этиологии данного заболевания. Так, итальянские ученые занимались анализом содержания иммуноглобулинов в тканях носовых полипов. Отдельное внимание в работах того времени уделялось уровню IgE в полипозной ткани [45].

В 1990-е годы проводились исследования, посвященные морфометрии ткани полипов, была подтверждена значимая роль эозинофилов в поддержании местной воспалительной реакции, влияющей на частоту рецидивов. Изучение эозинофильной инфильтрации полипозной ткани у пациентов на фоне аспириновой астмы активно проводилось в последующие годы, и в ткани назальных полипов было зарегистрировано множество EG2-позитивных клеток. Было констатировано, что концентрация локализованных на поверхности собственной пластинки внеклеточных включений ЕСР значительно выше концентрации в глубине собственной пластинки [46, 47]. К настоящему времени проведен значительный объем ИГХ-оценки пролиферативной активности эпителиальных клеток полипов.

В результате многочисленных ИГХ-исследований появился большой пласт информации о качественных и количественных характеристиках как клеточного, так и электролитного состава назальных полипов и взаимосвязи с медиаторами воспаления. Было доказано, что повышенное поглощение натрия и проницаемость хлоридов полипозной ткани значительно выше, чем в эпителии носовых раковин. Это послужило стимулом для дальнейшего изучения в конце 90-х годов прошлого столетия (1997) взаимосвязи отклонений анатомической архитектуры полости носа и, как следствие, аэродинамических нарушений при дыхании (изменения турбулентности) в развитии гипертрофических процессов эпителия слизистой оболочки носовой полости. Несколькими годами позже этими же авторами были подтверждены иммуногистохимические изменения слизистой оболочки при искривлении носовой перегородки [48].

Поиск ключевых предикторов в формировании полипозного процесса в носу привел к новым открытиям, например, был зафиксирован повышенный уровень эозинофильного катионного белка при проведении сравнительного ИГХ-исследования слизистой оболочки полости носа пациентов при ХПРС и аллергическом рините. К значительному скачку в понимании патогенетических механизмов ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и формирования полипозного процесса привело доказательство, полученное в ходе масштабных клинических исследований Bachert С. с соавторами, ключевой роли вырабатываемого эозинофилами интерлейкина-5 в патофизиологии эозинофильных носовых полипов [49]. В последующем времени их исследования легли в основу написания Европейских согласительных документов по лечению риносинусита и назальных полипов (EPOS) 2005, 2007, 2012 гг. Ключевые аспекты EPOS-2020 были адаптированы и внесли существенный вклад в разработку и написание Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ПРС.

Современные ИГХ-исследования активно применяются в различных областях медицины и позволяют учитывать особенности изменения строения тканей при наличии того или иного заболевания. В этом контексте наиболее информативным и востребованным стал выход новой версии EPOS-2020, которая, обобщая содержание предыдущих выпусков, явилась закономерным продолжением изыскательских работ, посвященных риносинуситу и полипозам носа. Примечательным в версии EPOS-2020 является то, что в ней на основе применения метода Дельфи для повышения доказательной базы обновлены и предложены новые подходы в реабилитации пациентов как с ПРС, так и с острым течением риносинуситов.

Несомненно, определенную лепту в выход столь значимых документов, таких как EPOS, внесли труды японских патологоанатомов, выдвинувших теорию «аспириновой астмы» как одного из предикторов полипоза носа, предположение швейцарских ученых о значимой патогенетической роли в развитии ПРС повышенного уровня эотаксина в ремоделированных тканях, исследования англичан, подтвердившие патогенетическую взаимосвязь нозологий в повышении тканевых уровней IgE и IgG4 и т. д. [50, 51].

Определенный вклад в понимание этиопатогенетических механизмов в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и носовых пазух и формирования полипоза носа и ПРС внесли теории о патогенетической роли половых гормонов в развитии ПРС, основанные на ИГХ-данных, полученных при исследовании носовых полипов, впервые выявленное (2001) утолщение эпителиальной базальной мембраны и стромальный фиброз в полипозной ткани и предположение, что причиной является результат действия TGF-beta-1 [52]. Через один год японскими учеными была обнаружена экспрессия iNOS в ткани носовых полипов, и одновременно в лаборатории иммуногистохимии в Китае было выявлено повышение регуляции Р-селектина под влиянием цитокина IL-5 и выдвинута гипотеза о возможной роли в патогенезе носовых полипов [53]. Позже это предположение было подтверждено наблюдаемым положительным эффектом в виде уменьшения концентрации специфического профиля медиаторов полипозной ткани в ответ на местную противовоспалительную терапию, включающую интраназальное введение будесонида.

Наиболее существенным вкладом стали исследование по оценке значимой роли участия IL-4 и его опосредованному воздействию на Т-клеточное звено иммунного ответа с участием субъединицы p50 ядерного фактора каппа В (NFκappaB) в развитии ПРС, доказанная роль фактора активации В-клеток семейства ФНО в патогенезе ПРС и выявленные эффекты топических глюкокортикостероидов в отношении циклооксигеназа-1-положительных клеток полипозной ткани в 2009 г. [54, 55].

Не менее значимый акцент многими учеными разных стран за последние десятилетия сделан на доминирующей роли IL-18 в патогенезе формирования ПРС, основные результаты исследований вошли в согласительные документы EPOS-2020 [56].

Дальнейшие исследования были дополнены новыми сведениями, расширившими понимание ключевых аспектов этиопатогенеза полипозного риносинусита, к которым можно отнести, например, выделение в 2014 году стадий морфогенеза стромальной ткани носовых полипов, в 2015 году – патогенетической роли IL-25 в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, а также оценку роли брадикинина, сделанную Meir Warman и соавторами в 2020 году, в патофизиологии назальных полипов путем выявления различий в профиле

экспрессии кининовых рецепторов. Авторами доказано увеличение концентрации В2-рецепторов эпителиальных клеток назальных полипов в сравнении со слизистой оболочкой полости носа, что подтверждает изменения регуляции кининовых рецепторов при ПРС [57]. Интересны исследования по изучению изменений фермента из группы транспортных аденозинтрифосфатаз плазматических мембран Na/K-АТФазы, влияния таргетной терапии моноклональными антителами – бевацизумаба и пропранолола – на течение ПРС и т. д.

Подводя итог краткого обзора литературы по изучению этиопатогенетических механизмов формирования ПРС, необходимо отметить, что ИГХ-анализ как эффективный метод исследования позволяет не только верифицировать диагноз, но и осветить вопросы патогенетических аспектов заболеваний, что в свою очередь является основой для разработки и внедрения новейших методов терапии в современной медицине. Анализ литературных источников по изучению этиопатогенетических механизмов формирования ПРС в последние десятилетия показал, что ИГХ-исследования прочно вошли в оториноларингологическую практику, успешно применяются в изучении патогенеза ПРС, помогают отслеживать результаты лечения и внедрять передовые медикаментозные технологии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов, страдающих хроническими формами риносинуситов, в том числе с полипозом носа, до сих пор является не до конца решенной, актуальной проблемой оториноларингологии. Обусловлено это многими причинами, одной из которых является необходимость широкого внедрения прогрессивных методов диагностики. В этом контексте иммуногистохимия как дополнительный метод исследования гистологических препаратов имеет важное значение в дескриптивном уточнении клинически важных молекулярных параметров полипозного риносинусита, позволяет усовершенствовать лечебную тактику и прескриптивную аналитику заболевания. Краткий обзор литературных источников подтвердил необходимость дальнейшего расширения возможностей иммуногистохимии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Korkmazov M., Kazachkov E., Lengina M. et al. Cause-effect factors of rhinosinusitis poliposa development. *Russian Rhinology*. 2023;31(2):124–130. Available at: <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124> (in Russian)
2. Arthur G. Albert Coons. Harnessing the power of the antibody. *Lancet Respir Med*. 2016;4:181–182.
3. Coons A.H. The urge to find out. *JAMA*. 1962;181:892–893.
4. Coons A.H., Creech H.J., Jones R.N. Immunological Properties of an Antibody Containing a Fluorescent Group. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1941;47:200–202.
5. Coons A.H., Creech H.J., Jones R.N., Berliner E. The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody. *J. Immunol*. 1942;45:159–170.
6. Clayton R.M. Localization of embryonic antigens by antisera labelled with fluorescent dyes. *Nature*. 1954;174(4440):1059.
7. Coffin D.L., Coons A.H., Cabasso V.J. A histological study of infectious canine hepatitis by means of fluorescent antibody. *J Exp Med*. 1953;98(1):13–20.
8. Marshall J.D., Eveland W.C., Smith C.W. Superiority of fluorescein isothiocyanate (Riggs) for fluorescent-antibody technic with a modification of its application. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958;98(4):898–900.
9. Avrameas S., Bouteille M. Ultrastructural localization of antibody by antigen label with peroxidase. *Exp Cell Res*. 1968;53(1):166–176.
10. Sternberger L.A. The unlabeled antibody (PAP) method, introduction. *J Histochem Cytochem*. 1979;27(12):1657.
11. Taylor C.R., Burns J. The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin-containing cells in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues using peroxidase-labelled antibody. *J Clin Pathol*. 1974;27(1):14–20.
12. Hsu S.M., Raine L., Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*. 1981;29(4):577–580.
13. Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495–497.

14. Taylor C.R., Cote R.J. *Immunomicroscopy: a diagnostic tool for surgical pathologist*. Philadelphia, 1994:450.
15. Korkmazov M., Angelovich M., Lengina M. et al. Clinical case of angiosarcoma of ethmoidal labyrinth and frontal sinus, issues of morphological verification of diagnosis. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2022;87(4):102–106. Available at: <https://doi.org/10.17116/otorino202287041102> (in Russian)
16. Dashkevich I., Mikhailov I. Preparation and investigation on fluorescent immune sera. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1957;28(6):66–73. (in Russian)
17. Mikhailov I. Possibility of application of fluorescent sera. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1958;29(8):122–126. (in Russian)
18. Mikhailov I., Lavrent'ev N. On staining of paraagglutinating strains of *Escherichia coli* with fluorescent sera of different specificity. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1961;32:74–78.
19. Dashkevich I., D'akov S. Thio-specific staining of *Shigella flexneri* C with the aid of luminescence antibodies. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1959;30(4):53–57. (in Russian)
20. Rukosuev V. Some data on a comparative immuno-morphological study of myosin of striated and smooth muscles. *Arkh Patol*. 1966;28(2):55–60. (in Russian)
21. Rukosuev V., Probatova N. On the problem of the immunomorphologic diagnosis of rhabdomyosarcoma. *Arkh Patol*. 1967;29(8):21–25. (in Russian)
22. Raikhlin N., Denisov V. Immunomorphologic features of human myogenic tumors. *Vopr Onkol*. 1973;19(9):3–10.
23. Iamnikova S. et al. Use of monoclonal antibodies for the antigenic analysis of the hemagglutinin of influenza viruses (H3N2) isolated in the USSR in 1979–1980. *Voprosy virusologii*. 1980;5:555–558. (in Russian)
24. Litvinov S. et al. Humoral antibodies to the antigens related to the structural protein antigens of the mammary cancer virus (MTV) in breast cancer patients and in healthy donors. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1984;97:600–603. (in Russian)
25. Sidorenko S. et al. Monoclonal antibodies IPO-4 recognizing antigen-activated human T and B lymphocytes. *Eksperimental'naya onkologiya*. 1990;12:21–24. (in Russian)
26. Pozharisskii K., Nikitin A. The ultrastructure and histochemical characteristics of the cells of malignant fibrous histiocytoma in rats. *Eksperimental'naya onkologiya*. 1990;12:25–29. (in Russian)
27. Pozharisskii K., Kyshtoobaeva A. Malignant hemangiomaendothelioma: its microscopic structure, tissue markers and place among the soft-tissue sarcomas. *Voprosy onkologii*. 1991;37:929–937. (in Russian)
28. Raichlin N., Dobrynin V., Petrov S. et al. Immunohistochemical study of cells of invasive cancer of the vaginal part of the cervix uteri. *Vopr Onkol*. 1990;36(3):314–318. (in Russian)
29. Kogan E., Mazurenko N., Iushkov P. et al. The immunohistochemistry of cellular oncogenes in precancer and cancer of the lung. *Arkh Patol*. 1990;52(8):3–11. (in Russian)
30. Pugachev K., Kalashnikov V., Shimbireva I. et al. Immunohistochemical study of the expression of trophoblastic beta-1-globulin in the gastric epithelium of man in stomach cancer. *Biull Eksp Biol Med*. 1991;112(9):330–332. (in Russian)
31. Korshunov A., Smirnov A., Gadzhieva O. et al. Embryonal neuroepithelial tumors of the cerebral hemispheres. *Arkh Patol*. 1995;57(1):44–51. (in Russian)
32. Abrosimov A. Histologic and immunohistochemical characterization of medullary thyroid carcinoma. *Arkh Patol*. 1996;58(4):43–48. (in Russian)
33. Guelstein V., Tchipsheva T., Ermilova V. et al. Immunohistochemical localization of cytokeratin 17 in transitional cell carcinomas of the human urinary tract. *Virchows Arch B. Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1993;64(1):1–5. (in Russian)
34. Khasanov R., Shamsutdinov N. The first All-Russian workshop on immunohistochemical diagnosis of tumors. *Arkh Patol*. 1999;61(1):63–64. (in Russian)
35. Chiappino G., Corbetta L. *Arch Ital Otol Rinol Laringol*. 1962;73:884–894.
36. Gol'dman I., Varshavskii V., Shakhlamov V. Use of some histochemical and immunohistochemical methods in the study of nasal and paranasal sinus allergy. *Vestn Otorinolaringol*. 1968;30(3):57–62. (in Russian)
37. Korkmazov M., Lengina M., Korkmazov A. et al. Effect of post-COVID syndrome on the quality of life of patients with allergic rhinitis and eosinophilic phenotype of chronic polyposis rhinosinusitis. *Russian Medicine*. 2023;29(4):277–290. Available at: <https://doi.org/10.17816/medjr472079> (in Russian)
38. Flock A., Bretscher A., Weber K. Immunohistochemical localization of several cytoskeletal proteins in inner ear sensory and supporting cells. *Hear Res*. 1982;7(1):75–89.
39. Kehonen K., Palva T., Bergroth V. Immunohistochemical identification of inflammatory cells in secretory and chronic otitis media and cholesteatoma using monoclonal antibodies. *Acute laryngitis*. 1984;97(5–6):431–436.
40. Futaki T., Nagao Y., Kikuchi S. Immunohistochemical analysis of the lateral wall of the endolymphatic sac in Ménière's patients. *Adv Otorhinolaryngol*. 1988;42:129–134.
41. Kobayashi K., Yamanaka N., Kataura A. et al. Presence of an 80 kilodalton protein, cross-reacted with monoclonal antibodies to pulmonary surfactant protein A, in the human middle ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101(6):491–495.
42. Englisch C.N., Steinhäuser J., Wemmert S. et al. Immunohistochemistry Reveals TRPC Channels in the Human Hearing Organ-A Novel CT-Guided Approach to the Cochlea. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9290.
43. Ferlito A., Friedmann I. Poorly-differentiated laryngeal malignancies. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1990;52(1):63–64.
44. Xiao S., Li J., Zheng H. et al. Awareness about laryngopharyngeal reflux disease among Chinese otolaryngologists: a nationwide survey. *BMJ Open*. 2022;12(6):e058852. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058852
45. Feltkamp-Vroom T.M., Stallman P.J., Aalberse R.C. et al. Immunofluorescence studies on renal tissue, tonsils, adenoids, nasal polyps, and skin of atopic and nonatopic patients, with special reference to IgE. *Clin Immunol Immunopathol*. 1975;4(3):392–404.
46. Korkmazov M., Kornova N., Lengina M. et al. Effective antibiotic therapy for community-acquired otorhinolaryngological respiratory infection (clinical description). *Medical Council*. 2022;20:73–81. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81> (in Russian)
47. Yoshimi R., Takamura H., Takasaki K. et al. Immunohistological study of eosinophilic infiltration of nasal polyps in aspirin-induced asthma. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 1993;96(11):1922–1925.
48. Piskunov V., Mezentseva O. Functional and morphological changes in nasal mucosa in patients presenting with septal deformation. *Vestn Otorinolaringol*. 2011;1:13–5. (in Russian)
49. Bachert C., Wagenmann M., Hauser U. et al. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt 1):837–842.

50. Ogata Y., Okinaka Y., Takahashi M. Detection of activated eosinophils in nasal polyps of an aspirin-induced asthma patient. *Rhinology*. 1999;37(1):16–20.
51. Caversaccio M., Hartnell A., Calnan D. et al. The role of chemokines in nasal polyps. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000; Suppl 125:92–95.
52. Zhao X.J., McKerr G., Dong Z. et al. Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. *Thorax*. 2001;56(3):205–211.
53. Li H., Xu G., Li Y., Xie M., Xu R. Expression of P-selectin in nasal polyps and its mechanisms. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2002;37(5):356–359. (in Chinese)
54. Li Y., Feng Y., Wang J., Xiao X. Correlative study of nuclear factor-kappa B subunit p50 activity and IL-4 gamma-IFN expression in nasal polyps. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2008;22(5):211–4. (in Chinese)
55. Kato A., Peters A., Suh L. et al. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1385–1392.
56. Okano M., Fujiwara T., Makihara S. et al. Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(3):275–286.
57. Warman M., Lahav Y., Huszar M. et al. Down-Expression of Kinin Receptors in Allergic Nasal Polyps Epithelia: An Immunohistochemistry Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;162(3):375–381.