



УДК: 577. 151. 63: [612. 211 - 002 + 616. 284 – 002. 258

**МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И СРЕДНЕГО УХА****В. А. Невзорова, Е. А. Гилицанов****MATRIX METALLOPROTEINASE IN PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY
REMODELING OF AIR WAYS AND MIDDLE EAR****V. A. Nevzorova, E. A. Gilifanov**

ГОУ ВПО «Владивостокский медицинский университет»

(Ректор – проф. В. Б. Шуматов)

В статье рассматривается биология матриксных металлопротеиназ, их влияние на ремоделирование слизистой оболочки дыхательных путей, среднего уха, обсуждается возможная роль терапии ингибиторами матриксных металлопротеиназ некоторых патологических состояний.

Ключевые слова: слизистая оболочка дыхательных путей, среднее ухо, ремоделирование, матриксные металлопротеиназы.

Библиография: 42 источника.

The article deals with biology of matrix metalloproteinase, their influence on remodeling of air ways mucosa, middle ear. The possible role of therapy by inhibitors of matrix metalloproteinase for some pathological conditions is discussed in this article.

Keywords: air ways mucosa, middle ear, remodeling, matrix metalloproteinase.

Bibliography: 42 sources.

Болезням органов дыхания во всем мире традиционно придается высокое социально-экономическое значение вследствие высокой распространенности среди трудоспособного населения, большой стоимости лечения и реабилитации пациентов [1, 8, 15]. В Российской Федерации, за последнее время, отмечается постоянный и стабильный рост заболеваний дыхательных путей (ДП) [1, 2, 4, 5, 6, 7]. Так, пациенты с хроническими заболеваниями околоносовых пазух, в том числе с полипозным риносинуситом, составляют примерно 52,7% среди госпитализируемых в оториноларингологические отделения [3]. По нашим данным, 52,4% пациентов, находившихся в ЛОР-отделении МУЗ ГКБ №1 г. Владивостока, страдают различными формами как острого, так и хронического синусита [6]. Болезни органов дыхания, с позиции фармакоэкономики, рассматриваются в качестве высоко затратного заболевания [1, 5].

Особое место в развитии ряда патологических процессов, в том числе в слизистой оболочке дыхательных путей, отводится матриксным металлопротеиназам (ММП) [10]. Они играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани в здоровых и поврежденных органах. Считается, что соединительная ткань составляет более 50% общего количества тканей в организме животных и человека. Характерной ее особенностью является наличие, кроме клеток, соединительнотканного, или межклеточного матрикса. Основными компонентами матрикса являются фибриллярные белки (коллаген и эластин) и полисахариды [10]. Современные достижения протеолики показали, что для нормального развития, физиологического обновления, восстановления здоровых тканей ведущими являются две группы белков, а именно, матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы (ТИМП) [41, 42].

ММП – семейство из, по меньшей мере, 25 матриксных энзимов, кальций и цинк зависимых эндопептидаз, которые все вместе способны к деградации почти всех компонентов внеклеточного матрикса и базальной мембраны. ММП делятся на несколько главных подклассов: коллагеназы, желатиназы, стромализины, мембранный тип ММП, матрилизины и другие типы [9, 41, 42]. Так, ММП – 1 (коллагеназа) обладает свойством расщеплять естественные тройные спиралевидные внутритканевые коллагены, однако не влияет на элас-

тин. ММП – 2 (желатиназа А) может разрушать желатины, коллагены 4 типа, эластин и другие матриксные протеины [7]. В свою очередь, ММП – 7 или матрилизин способна разрушать фибронектин, ламинин, желатин, агрекан и эластин, а также стимулировать экспрессию ММП – 9 [31].

Субстратами ММП являются факторы роста, хемокины, протеазы, адгезивные молекулы и компоненты внеклеточного матрикса [7, 35]. Особые белки – факторы транскрипции, контролируют уровень ММП. Большая часть энзимов вырабатывается в форме неактивных проферментов [42]. Синтез металлопротеиназ стимулирует факторы роста, гормоны, цитокины, адгезивные молекулы, компоненты внеклеточного матрикса и активные формы кислорода [7].

Патологическая экспрессия ММП была связана со многими процессами, в том числе с инвазией опухолевыми клетками и ангиогенезом, артритами, атеросклерозом, эмфиземой легких [41, 42]. Считается, что основным источником ММП при воспалении являются нейтрофилы и макрофаги [42]. Как предполагает Y. M. Lee, прямо или косвенно, в синтезе ММП ключевая роль принадлежит тучным клеткам и эозинофилам [20]. При повышенной экспрессии, высокая активность ММП может привести к выраженной воспалительной реакции в нижних дыхательных путях [42].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ являются главными эндогенными ингибиторами ММП в тканях, и имеют центральную функцию в поддержании этого баланса [35, 42]. Они подразделяются на тканевые и плазматические [9]. По мнению R. Pawankar, специфическое взаимодействие между ММП и ТИМП является ключевым моментом регуляции ремоделирования тканей [31]. Белки ММП экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза, участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза, являются единственными протеолитическими ферментами, способными денатурировать фибриллярные коллагены [9]. У млекопитающих существует четыре известных ТИМП, которые ингибируют все ММП в соотношении 1:1, посредством сильной ковалентной связи [14]. ТИМП имеют молекулярные массы в пределах 21 кДа (негликозированные) до 27,5 кДа (гликозированные). ТИМП-1 связываются с С-концевым доменом металлопротеиназ. ТИМП-2 вырабатываются и присоединяются к ММП-2 в фибробластах, а также участвуют в соединении прометаллопротеиназы-2 с поверхностью клетки, где энзим активируется мембранным типом ММП-1. Кроме вышеуказанных свойств, ТИМП способны участвовать в про- и антиапоптотической деятельности, и сокращении роста опухоли [35, 42].

Исследования активности металлопротеиназ при хроническом риносинусите не многочисленны, а полученные данные порой противоречивы [31, 35, 41, 42]. Как считают I. H. Sam и соавторы, в неизменной слизистой оболочке полости носа ММП-2, ММП-7 иммуногистохимическим методом обнаруживаются главным образом в эпителиальных клетках [41]. Схожее мнение существует у E. Lechapt-Zalcman и Y. S. Chen [21, 33]. Согласно их исследованиям, ММП-2 обнаружены как в слизистой оболочке носа при ХРС с полипами, так и в образцах контрольной группы. При этом различий в уровне данной металлопротеиназы не было выявлено, из чего авторы предположили физиологическую роль ММП-2 в слизистой оболочке носа. Противоположное мнение у A. Bhandari, согласно данным которого, ММП-2 может играть определенную роль в ремоделировании носовых полипов [22]. Одним из возможных объяснений этого является тот факт, что ММП-2 может быть вовлечена в процесс перемещения эозинофилов и тучных клеток в ткань носового полипа. Аналогичным свойством, возможно, обладает ММП-9 [20].

Локализация ММП-9 не ограничивается эпителием, ее активность регистрируется в подэпителиальной выстилке и кровеносных сосудах [41]. Схожие данные были получены E. Lechapt-Zalcman и соавторами, которые выявили повышенный уровень ММП-9 в носовых полипах, причем, наибольшая экспрессия фермента была обнаружена в поверхности эпителия, железах и эндотелиальных клетках. При этом уровень ММП-2 в ткани полипа и слизистой оболочке контрольной группы был практически одинаковым [21]. В исследовании, проведенном несколько позже другими исследователями, подтверждаются данные о возможности нахождения ММП-2 и ММП-9 в ткани носового полипа [20].



По данным I. H. Cap [41], в неизменной слизистой оболочке активность ТИМП-1 регистрировалась в эпителии, эндovasкулярных и периваскулярных клетках, сосудистой базальной мембране. У пациентов с носовым полипозом и хроническим риносинуситом, авторы обнаружили отличительные особенности. Так, в ткани носового полипа ММП-2 была распределена в поверхностном эпителии, эндovasкулярных и периваскулярных клетках, сосудистой базальной мембране и матриксе, тогда как при ХРС, были задействованы только эпителиальные клетки. ММП-7 при полипозном риносинусите локализуется ограниченно в эпителиальных клетках, при этом железы, базальная мембрана, внеклеточный матрикс остались интактными. Экспрессия ММП-7 обнаружена вокруг и внутри кровеносных сосудов и сосудистой базальной мембраны, при этом существовала корреляция между степенью воспаления и активностью ММП-7. Авторы работы установили, что содержание ММП-2 значительно увеличено при полипозе носа, тогда как максимальная активность ММП-7 зарегистрирована при ХРС без полипов. Активность ингибитора ТИМП-1 была значительно выше в контроле, чем при обеих разновидностях риносинусита. Полученные результаты позволили предположить наличие связи между видовой специфичностью экспрессии металлопротеиназ и особенностями развития воспалительного процесса. Так, для развития ХРС с полипами характерно повышение ММП-2, ХРС без полипов - ММП-7 [41].

Выяснено, что содержание ММП может служить показателем в оценке тяжести заболевания, а также критерием эффективности проводимой терапии [37, 38, 39]. Так, в исследованиях Y. Куо и B. Wallwork изучалось влияние топических стероидов и низких доз макролидов при аллергическом рините и хроническом риносинусите соответственно. При этом обнаружено снижение уровня ММП *in vivo* и *in vitro* [16, 40]. В работе J. B. Watelet и соавторов выявлена взаимосвязь между показателями ММП-9 и низким уровнем результатов функциональной эндоскопической хирургии после лечения ХРС [30].

В работе, посвященной изучению концентрации ММП в отделяемом из барабанной полости у больных с идиопатическим гематотимпанум и средним отитом с выпотом, обнаружено, что ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9 присутствуют по всех образцах, однако наибольшая концентрация была получена в случаях слизистого отделяемого из среднего уха [12]. Известно, что ушная холестеатома может протекать как с деструкцией кости, так и без нее. Выяснено, что в холестеатоме с деструкцией уровень ММП-2 повышен, по сравнению с холестеатомой без деструкции [28]. В другом схожем исследовании авторы пришли к выводу о перспективности изучения влияния витамина D3 на подавление активности матриксных металлопротеиназ в клетках ушной холестеатомы *in vitro* [39].

ММП играют важную роль в механизмах воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей. В настоящее время развивается концепция взаимодействия различных представителей семейства ММП между собой и субстратами в бронхоальвеолярной жидкости и паренхиме легких. В норме в альвеолярной и бронхиальной жидкости присутствуют ММП-2, ММП-14, а уровень ММП-7, ММП-9 и ММП-12 повышается при патологии [7, 17]. Существует мнение, что ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, опосредованное влиянием чрезмерной экспрессии ММП, способно внести вклад в патогенез деструктивных процессов в легочной ткани, ассоциированных с воспалением и заболеваниями легких [26, 27, 34].

У пациентов с бронхиальной астмой (БА) в бронхоальвеолярной жидкости и мокроте повышено содержание ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8 и ММП-9 [13, 25]. Имеется корреляция между тяжестью заболевания и активностью ММП-9 в бронхоальвеолярной жидкости. В группе контроля и у пациентов с умеренным течением БА, уровень ММП-9 оказался существенно ниже, чем у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы. [36]. Схожего мнения придерживается P. D. Vermeer считая, что ремоделирование при БА может непосредственно регулироваться ММП-9 [24]. При бронхиальной астме регистрируется экспрессия в эпителий, альвеолярные клетки, подслизистый слой бронхов. Степень экспрессии ММП-9 напрямую коррелирует с числом эозинофилов [7].

Данные многочисленных научных исследований, проведенных как на экспериментальных животных, так и на человеке, позволяют предположить, что компоненты матриксных

металлопротеиназ в значительной степени вовлечены в патогенетический процесс хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [7, 11, 27, 42]. Известно, что эластаза нейтрофилов – это сильный эластолический фермент, введение которого в легочную ткань животного вызывает развитие эмфиземы. Курение вызывает увеличение численности нейтрофилов в легочной ткани. У лиц, не страдающих недостаточностью ± 1 -антитрипсина, важная роль в развитии эмфиземы принадлежит альвеолярным макрофагам, которые экспрессируют мощные эластолические ферменты, катепсины L и S и ММП-9 и ММП-12 [11, 23]. Альвеолярные макрофаги способны связывать и переносить эластазу нейтрофилов [11]. По мнению D. Zioга, при патологических условиях происходит изменение экспрессии и активности ММП, что может привести к сильному воспалению в легочной ткани и ее разрушению [42]. Так, фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1 β усиливают экспрессию ММП-9 человеческими макрофагами, не влияя при этом на уровень ее тканевого ингибитора ТИМП-1 [11]. Подобное мнение существует и у других исследователей, считающих, что увеличение продукции металлопротеиназ макрофагами и протеолитических ферментов нейтрофилами, без увеличения уровня эндогенного ингибитора, является ведущей причиной разрушения альвеолярной стенки и формирования эмфиземы при ХОБЛ [18, 23]. Кроме этого обнаружено, что при ХОБЛ существует изменение содержания уровней тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ. У пациентов с ХОБЛ уровни ТИМП-1 и ТИМП-2 в мокроте составили 118,9 и 3,75 нанограм/мл. У здоровых лиц этот показатель оказался ниже и был равен 84,6 и 1,61 нанограм/мл. [42].

В работе N. Louhelainen изучалось сохранение протеазной нагрузки у пациентов с ХОБЛ, отказавшихся от табакокурения. При этом, наблюдалось улучшение симптоматики, однако уровень ММП-8 в мокроте по прошествию трех месяцев, ММП-9 в течение 6 месяцев наблюдения, не изменился. Полученные данные, по мнению исследователей, позволяют соотносить показатели содержания ММП с процессом ремоделирования бронхов, а не активностью воспалительного процесса [19, 32].

Исследование активности ММП в ремоделировании дыхательных путей предполагает поиск новых путей лечения. Наиболее оптимальным подходом, представляется применение ингибиторов ММП, в то же время, использование последних в лечении заболеваний ДП достаточно сложная задача по ряду причин. С одной стороны это связано с разнообразной и недостаточно изученной биологией ММП [7, 20, 21, 29]. Так, установлено, что ММП могут играть диаметрально противоположную роль, при которой низкие физиологические уровни необходимы при тканевом гомеостазе и иммунной защите. Повышенные уровни некоторых ММП могут привести к деструкции ткани и нарушению ее функции. Слишком сильное подавление может препятствовать гомеостатическим и защитным свойствам, при этом существует вероятность уменьшения эффективности, появления нежелательных эффектов и даже ухудшения течения заболевания [35, 41].

Закключение. Исследование функции ММП и их ингибиторов при заболеваниях органов дыхания позволит взглянуть под другим углом на патогенетические процессы, проходящие в слизистой оболочке, оценить результативность и безопасность проводимого медикаментозного лечения, выработать эффективные профилактические мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродская Т. А., Гельцер Б. А., Невзорова В. А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания. Владивосток: Дальнаука, 2008. 248 с.
2. Гилифанов Е. А., Невзорова В. А., Киняйкин М. Ф. Оториноларингологическая заболеваемость и отдельные показатели болезней органов дыхания в Приморском крае за 2004–2008 г. г. // Рос. оторинолар. – 2010. – №1 (приложение) – С. 8–11.
3. Мухина О. Г., Шахов А. В., Шкалова Л. В. Морфологические особенности строения слизистой оболочки околоносовых пазух при различных формах полипозного риносинусита // Там же. – 2009. – №2. (приложение) – С. 236–240.
4. Науменко Н. Н., Привалов С. Ю., Антушева И. А. Ближайшие функциональные результаты эндоскопической хирургии хронических риносинуситов // Там же. – 2008. – №3. – С. 83–86.
5. Пискунов Г. З., Лазаревич И. Л., Алексеевская О. А. По страницам EPOS. // Рос. ринология. – 2008. – №2. – С. 65–79.



6. Показатели заболеваемости госпитализированных оториноларингологических больных (по данным ЛОР-отделения МУЗ ГКБ №1 г. Владивосток) с 2006 по 2008 год / Е. А. Гилифанов [и др.] // Вестн. оторинолар. – 2009. – №5. (приложение) – С. 14–15.
7. Роль матриксных металлопротеиназ при воспалительных заболеваниях легких / Я. Н. Шойхет [и др.] // Проблемы клинич. медицины. – 2008. – №3. – С. 99–101.
8. Рябова М. А., Немых О. В. Хронический ларингит. СПб.: Диалог, 2010. 140 с.
9. Соболева Г. М., Сухих Г. Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль // Акушерство и гинекология. – 2007. – №– С. 5–7.
10. Соловьева Н. И., Рыжакова О. С. Методы определения активности матриксных металлопротеиназ // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №2. – С. 17–21.
11. Abboud R. T., Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema // Int J Tuberc Lung Dis. – 2008 – Vol. 12, №4. – P. 361–367.
12. Activities of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in idiopathic hemotympanum and otitis media with effusion / S. K. Moon [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2008. – Vol. 128, №2. – P. 144–150.
13. Altered lymphocyte trafficking and diminished airway reactivity in transgenic mice expressing human MMP-9 in a mouse model of asthma / D. Mehra [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2010. – Vol. 298, №2. – P. 189–196.
14. Attenuation of dextran sodium sulphate induced colitis in matrix metalloproteinase-9 deficient mice / A. Santana [et al.] // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 28, №12. – P. 6464–6472.
15. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference? / W. Huvenne [et al.] // Curr Allergy Asthma Rep. – 2009. – Vol. 9, №3. – P. 213–220.
16. Clarithromycin and prednisolone inhibit cytokine production in chronic rhinosinusitis / B. Wallwork [et al.] // Laryngoscope. – 2002. – Vol. 112, №10. – P. 1827–1830.
17. Crosby L. M., Waters C. M. Epithelial repair mechanisms in the lung // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2010. – Vol. 298, №6. – P. 715–731.
18. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity // Physiol Pharmacol. – 2008. – Vol. 59, №6. – P. 19–34.
19. Elevation of sputum matrix metalloproteinase-9 persists up to 6 months after smoking cessation: a research study / N. Louhelainen [et al.] // BMC Pulm Med. – 2010. – Vol. 14, №10. – P. 13.
20. Eosinophil inflammation of nasal polyp tissue: relationships with matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta1 / Y. M. Lee [et al.] // J Korean Med Sci. – 2003. – Vol. 18, №1. – P. 97–102.
21. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in nasal polyps / E. Lechapt-Zalcman [et al.] // J Pathol. – 2001. – Vol. 193, №2. – P. 233–241.
22. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in nasal polyps / A. Bhandari [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2004. – Vol. 124, №1. – P. 1165–1170.
23. Matrix metalloproteinase expression by human alveolar macrophages in relation to emphysema / Wallace A. M. [et al.] // COPD. – 2008. – Vol. 5, №1. – P. 13–23.
24. MMP-9 modulates tight junction integrity and cell viability in human airway epithelia. /P. D. Vermeer [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2009. – Vol. 296, №5. – P. 751–762.
25. Matrix metalloproteinases in asthma and COPD / I. K. Demedts [et al.] // Curr Opin Pharmacol. – 2005. – Vol. 5, №3. – P. 257–63.
26. Matrix metalloproteinases in vernal keratoconjunctivitis, nasal polyps and allergic asthma. / A. Leonardi [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2007. – Vol. 37, №6. – P. 872–879.
27. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications / S. Oikonomidi [et al.] // Curr Med Chem. – 2009. – Vol. 16, №10. – P. 1214–1228.
28. Matrix metalloproteinase 2: an important genetic marker for cholesteatomas / D. S. Morales [et al.] // Braz J Otorhinolaryngol. – 2007. – Vol. 73, №1. – P. 51–57.
29. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions / A. B. Rinia [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, №4. – P. 348–358.
30. Neutrophil-derived metalloproteinase-9 predicts healing quality after sinus surgery / J. B. Watelet [et al.] // Laryngoscope. – 2005. – Vol. 115, №1. – P. 56–61.
31. Pawankar R., Nonaka M. Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps // Curr Allergy Asthma Rep. – 2007. – Vol. 7, №3. – P. 202–208.
32. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation / N. Louhelainen [et al.] // BMC Pulm Med. – 2009. – Vol. 27, №9. – P. 25.
33. Relationship between matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and IL-5, IL-8 in nasal polyps / Y. S. Chen [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, №1. – P. 66–72.
34. Role of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in airway diseases / G. Paulissen [et al.] // Respir Res. – 2009. – Vol. 24, №10. – P. 127.
35. Role of matrix metalloproteinases in chronic rhinosinusitis / K. Kostamo [et al.] // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2008. – Vol. 8, №1. – P. 21–27.
36. Subepithelial basement membrane immunoreactivity for matrix metalloproteinase 9: association with asthma severity, neutrophilic inflammation, and wound repair / S. E. Wenzel [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2003. – Vol. 111, №6. – P. 1345–1352.

37. Suppression of matrix metalloproteinase-9 production from neutrophils by a macrolide antibiotic, roxithromycin, in vitro / K. Kanai [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2004. – Vol. 13, №5–6. – P. 313–319.
38. Suppression of matrix metalloproteinase production from nasal fibroblasts by fluticasone propionate in vitro / M. Namba [et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 2004. – Vol. 124, №8. – P. 964–969.
39. Suppressive activity of vitamin D3 on matrix metalloproteinase production from cholesteatoma keratinocytes in vitro / H. Kobayashi [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2005. – Vol. 31, №4. – P. 210–215.
40. Suppressive effect of fluticasone propionate on MMP expression in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients in vivo / Y. Kyo [et al.] // *In Vivo.* – 2006. – Vol. 20, №4. – P. 439–444.
41. The expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and TIMP-1 in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis / I. H. Can [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 139, №P. 211–215.
42. Ziara D., Dworniczak S, Kozielski J. Induced sputum metalloproteinases and their inhibitors in relation to exhaled nitrogen oxide and sputum nitric oxides and other inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J Physiol Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59, №6. – P. 809–817.

Невзорова Вера Афанасьевна, профессор, д. м. н., проректор по научной работе Владивостокского ГМУ; 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, 2; тел. 8 -4232- 45-17-02; E-mail: VG MU. nauka@mail. ru;
Гилицанов Евгений Альбертович, доцент кафедры оториноларингологии Владивостокского ГМУ. 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, 2. Тел.: 8 -4232- 28-37-27, 8-914-705-7610, 8-914-791-6770, E-mail: gilifanov@mail. ru