

ВЛИЯНИЕ ТОПИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ЛОКАЛЬНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ IL-5 И МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ

Афлитонов М.А.^{1,4}, Стрельникова Е.Г.², Безрукова Е.В.²,
Артюшкин С.А.², Варюшина Е.А.³, Моисеева Е.А.^{1,4}

¹ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», г. Калининград, Россия

Резюме. Длительное персистирующее воспаление является основным фактором патогенеза при хроническом полипозном риносинусите (ХПРС). Перспективным вопросом современной клинической оториноларингологии является модификация лекарственных средств, содержащих топические глюкокортикостероиды, для повышения локальной биодоступности, уменьшения концентрации глюкокортикостероидов, снижения локального воспалительного ответа. Целью работы являлась оценка влияния мочевины, сульфата магния, маннита на концентрации мометазона фууроата и IL-5 в полипозной ткани пациентов с ХПРС. В исследование включены 146 пациентов с ХПРС в возрасте от 18 до 62 лет. Биопсии полипозной ткани забирали в процессе полипотомии. В жидкостях, полученных методом микродиализа тканей полипов, определяли концентрации мометазона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Концентрации цитокинов IL-3, IL-4, IL-5 и IL-10 в сыворотке крови и микродиализатах полипозной ткани IL-5 измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Средний возраст пациентов с ХПРС составил $42,9 \pm 7,2$ г, среди них 93 мужчины (63,69%), 53 женщины (36,30%). Клинические показатели тяжести заболевания по шкале SNOT-22 у пациентов с ХПРС значительно превышали таковые в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Результаты биохимического анализа микродиализатов полипозной ткани показали повышение содержания ионов Na^+ при резистентной форме ХПРС по сравнению с чувствительной и зависимой формами ($p < 0,05$). Кривые с уровнем мометазона фууроата получили во всех исследуемых пробах. Было обнаружено, что добавление раствора сульфата магния к мометазону увеличивает Стах мометазона

Адрес для переписки:

Афлитонов Максим Александрович
ГБУЗ «Областная клиническая больница
Калининградской области»
236016, Россия, г. Калининград, ул. Клиническая, 74.
Тел.: 8 (4012) 57-86-63.
Email: maksim-aflitonov@yandex.ru

Address for correspondence:

Maksim A. Aflitonov
Regional Clinical Hospital
of the Kaliningrad Region
74 Klinicheskaya St
Kaliningrad
236041 Russian Federation
Phone: +7 (4012) 57-86-63.
E-mail: maksim-aflitonov@yandex.ru

Образец цитирования:

М.А. Афлитонов, Е.Г. Стрельникова, Е.В. Безрукова,
С.А. Артюшкин, Е.А. Варюшина, Е.А. Моисеева
«Влияние топических лекарственных средств
на локальные концентрации IL-5 и мометазона
фууроата при хроническом полипозном риносинусите»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2.
С. 379-388. doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2646

© Афлитонов М.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.A. Aflitonov, E.G. Strelnikova, E.V. Bezrukova,
S.A. Artyushkin, E.A. Moiseeva "Effect of topical drugs on
the local concentrations of IL-5 and mometasone furoate
in chronic polypous rhinosinusitis", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 2,
pp. 379-388.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2646

© Aflitonov M.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2646

до 154 нг/мл в биологических жидкостях после микродиализа. При добавлении раствора мочевины к мометазону Стах возрастает до 198 нг/мл. В нативном диализате полипозной ткани носа уровни IL-5 составляли $89 \pm 2,01$ пг/мл. Через 2 часа после добавления мометазона фуората происходило снижение концентраций IL-5 до $61 \pm 3,5$ пг/мл, после добавления мочевины до $69 \pm 2,98$ пг/мл ($p \leq 0,01$, по сравнению с контролем без добавления ЛС). Анализ уровней цитокинов в сыворотке крови показал, что у пациентов с ХГРС концентрации IL-5 значительно превышали таковые в контрольной группе ($p \leq 0,05$). При ХГРС наблюдалась тенденция к повышению уровней IL-3 и IL-4 в среднем в два раза и к снижению содержания IL-10 (более чем в 1,5 раза) в сыворотках крови по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты помогут разработать новые клинические подходы для повышения биодоступности тГКС, что позволит повысить эффективность базовой терапии ХГРС и разработать методику профилактики резистентных форм полипоза.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, IL-5, топические глюкокортикостероиды, резистентность к мометазону, высокочувствительная жидкостная хроматография, локальное воспаление

EFFECT OF TOPICAL DRUGS ON THE LOCAL CONCENTRATIONS OF IL-5 AND MOMETASONE FUROATE IN CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Aflitonov M.A.^{a, b}, Strelnikova E.G.^b, Bezrukova E.V.^b, Artyushkin S.A.^b, Moiseeva E.A.^{a, d}

^a I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

^b I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^c A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

^d Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

Abstract. Long-term persistence of inflammation is the main factor of pathogenesis in chronic polypous rhinosinusitis (CRSwNP). Prospectives of current clinical otorhinolaryngology include modification of drugs containing topical glucocorticosteroids in order to increase local bioavailability, reduce the concentration of glucocorticosteroids, and alleviate the local inflammatory response. The aim of our work was to evaluate the effect of urea, magnesium sulfate, and mannitol on the concentrations of mometasone furoate and IL-5 in the polypous tissue of patients with CRSwNP. The study included 146 patients with CRSwNP aged 18 to 62 years. Biopsies of polypous tissue were taken during polypotomy. In the fluid samples obtained by microdialysis of polypous tissues, mometasone concentrations were determined by high-performance liquid chromatography. Concentrations of IL-3, IL-4, IL-5 and IL-10 cytokines in blood serum, and IL-5 in microdialysates of polypous tissue were measured by ELISA technique. The average age of patients with CRSwNP was 42.9 ± 7.2 years, with prevalence of male patients ($n = 93, 63.7\%$) over females ($n = 53, 36.3\%$). Severity parameters of the disease by the SNOT-22 scale were significantly higher in CRSwNP patients than in control group ($p \leq 0.05$). The results of biochemical analysis of microdialysates from polypous tissue showed increased content of Na^+ ions in the resistant clinical cases of CRSwNP compared with the sensitive and dependent clinical forms ($p < 0.05$). Curves with the level of mometasone furoate were obtained in all the studied samples. It was found that the addition of magnesium sulfate solution to mometasone increases the C_{max} of mometasone to 154 ng/mL in biological fluids after microdialysis. When urea solution is added to mometasone, C_{max} increases to 198 ng/mL. In the native nasal polypous tissue dialysate, IL-5 levels were 89 ± 2.01 pg/mL. Two hours after the addition of mometasone furoate, IL-5 concentrations decreased to 61 ± 3.5 pg/mL, upon addition of urea, it changed to 69 ± 2.98 pg/mL ($p \leq 0.01$, compared with the control without the addition of drugs). Analysis of serum cytokine levels showed that IL-5 concentrations in the patients with CRSwNP significantly exceeded (> 3 -fold) those in the control group ($p \leq 0.05$). There was a trend for increase of IL-3 and IL-4 (2-fold) and to decreased IL-10 levels in blood sera (> 1.5 -fold) in patients with CRSwNP compared with controls. These results may be helpful for development of novel clinical approaches, in order to increase bioavailability of topically administered glucocorticosteroids, thus allowing to promote the effectiveness of basic therapy of CRSwNP and to develop therapy for the prevention of resistant forms of polyposis.

Keywords: chronic rhinosinusitis, nasal polyps, topical glucocorticosteroids, mometasone, IL-5, furoate resistance, high-performance liquid chromatography, local inflammation

Список сокращений

ЛС – лекарственное средство; КТ – компьютерная томография; ОНП – околоносовые пазухи; тГКС – топические глюкокортикостероиды; Стах – максимальная (пиковая) концентрация ЛС, которая достигается в определенном компартменте; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ-5 – интерлейкин-5; ИЛ-5R α – рецептор интерлейкина-5; ИЛ-3 – интерлейкин-3; ИЛ-4 – интерлейкин-4; ИЛ-10 – интерлейкин-10; Th2 – Т-хелперы 2-го типа.

Введение

Топические глюкокортикостероиды (тГКС) широко используются оториноларингологами для лечения различных воспалительных заболеваний околоносовых пазух (ОНП). Эмпирически тГКС классифицируются на слабые, средней силы, сильные и очень сильные. Врачам зачастую приходится на основе клинической оценки подбирать наиболее подходящий тГКС, чтобы вызвать ремиссию заболевания. В 29% случаев достигнуть этого не удастся, что объясняется резистентностью воспаленных тканей, тяжестью заболевания и коморбидным фоном пациента [20]. Длительное персистирующее воспаление является основным фактором патогенеза при хроническом полипозном риносинусите (ХПРС). Согласно рекомендациям EPOS ХПРС разделяют по характеру доминирующего эндотипа на Th2- и не-Th2-опосредованные типы иммунного ответа [10]. Th2-тип иммунного ответа при ХПРС характеризуется эозинофильным воспалением, повышением продукции Th2-цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-13), гистамина, а также иммуноглобулина Е (IgE) [13, 17]. Для оценки эффективности лечения дифференцируют контролируруемую, частично контролируемую и неконтролируемую формы течения ХПРС [4]. При неконтролируемой форме течения ХПРС наблюдается резистентность к терапии тГКС, точные причины развития резистентности и неэффективности терапии остаются к настоящему времени невыясненными.

В клинической практике отсутствуют данные о влиянии локального воспаления на концентрацию тГКС, достигших клеток-мишеней. Группы тГКС значительно различаются по своим «липофильным» свойствам, а следовательно, по абсорбции слизистой оболочкой и по способности вызывать локальные клинические эффекты. Низкая эффективность может быть связана как с проблемами при доставке, так и при кинетике лекарственного средства (ЛС). Различные факторы, такие как носитель ЛС, усилители проницаемости, липофильность, разведение раствора, добавки и вспомогательные вещества также влияют на местную активность тГКС и уровень цитоки-

нов. Методика микродиализа нативных тканей является оптимальным методом получения локальных биологических жидкостей, содержащих тГКС и цитокины [1]. Использование данного метода позволяет получить достоверную информацию о концентрации действующего вещества, в частности мометазона фууроата и ИЛ-5, в полипозной ткани пациента. Рядом авторов показана стабильность значений концентрации тГКС и цитокинов, исследованных методом микродиализа нативных тканей. Идеальный тГКС для локального применения должен обладать длительной экспозицией на поверхности слизистой, обеспечивать пролонгированный клинический эффект, характеризоваться высокой концентрацией в интерстициальном пространстве при минимальной дозировке и снижать уровни провоспалительных цитокинов [6]. Интерес вызывает влияние различных добавок, модифицирующих ЛС в целях улучшения биодоступности тГКС и снижения уровня локального воспалительного профиля. Перспективным вопросом современной клинической оториноларингологии является модификация ЛС, содержащих тГКС, для повышения локальной биодоступности, уменьшения концентрации тГКС, снижения местного воспалительного ответа [2, 3, 18]. Локальные концентрации ЛС и цитокинов могут изменяться при применении тГКС в комбинации с усилителями проницаемости и осмотическими средствами. В связи с этим **целью нашего исследования** являлась оценка влияния мочевины, сульфата магния, маннита на концентрации мометазона фууроата и ИЛ-5 в полипозной ткани пациентов с ХПРС.

Материалы и методы

Исследования проведены у 146 пациентов с диагнозом ХПРС в возрасте от 18 до 62 лет. Контрольную группу составили 17 человек без ХПРС. Клиническое обследование пациентов с ХПРС включало в себя проведение компьютерной томографии (КТ) (баллы по шкале Lund-Mackay) пазух носа и оценку тяжести течения ХПРС в баллах по шкале SNOT-22. Для исследований у участников исследования получали венозную кровь и фрагменты полипозной ткани. Концентрации цитокинов в сыворотке крови и локальных уровней ИЛ-5 в биологических жидкостях после микродиализа измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением соответствующих тест-систем в соответствии с инструкциями фирм-производителей: ИЛ-5 (ELH-IL5-1 RayBiotech, США); ИЛ-3 (D3000 R@D Systems); ИЛ-4 (ELH-IL4-1 RayBiotech, США); ИЛ-10 (RT IL-10 SIMPLEX, Thermo Fisher Scientific, США). До аналитического этапа сыво-

ротку хранили в низкотемпературном холодильнике -70°C в пробирках Eppendorf.

Фрагменты полипозной ткани (операционный материал) из полости носа пациентов с ХПРС получали в процессе полипотомии. В качестве контроля использовали фрагменты размерами до 22 мм нижних носовых раковин, полученных в процессе задней конхотомии у участников без ХПРС. Определение концентраций мометазона фууроата и IL-5 в полипозной ткани проводили в тестах *in vitro*. Для этого получали биологические жидкости, содержащие мометазон, согласно методике микродиализа тканей [1]. Концентрации мометазона определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для оценки воздействия различных лекарственных средств на кинетику мометазона в первой группе производилась инсталляция на площадку обмена мометазона фууроата; во второй группе – мочевины и мометазона фууроата; в третьей группе – сульфата магния и мометазона фууроата и в четвертой – маннита и мометазона фууроата. Диализат получали посредством пропускания перфузата сквозь зонды диаметром 0,55 мм и площадками обмена длиной 5 мм. Перфузат пропускали с помощью перистальтического насоса через нативные образцы до получения 1 мл диализата. Полученные пробы (20 мкл) хранили в холодильнике при -40°C в центрифужных пробирках Eppendorf до аналитического этапа. Хроматографический анализ выполняли на жидкостном хроматографе Agilent Technologies 1260 Infinityс диодно-матричным детектором. Условия проведения анализа:

колонка PhenomenexLuna C18 (2), $150 \times 2,00$ мм, 5 мкм при температуре 28°C и предколонка Eclipse XDB-C18 $4,6 \times 12,5$ мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы в режиме градиентного элюирования использовали смесь ацетонитрила в бидистиллированной воде (от 25% до 80% ацетонитрила). Скорость потока подвижной фазы – 0,3 мл/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл. Время хроматографирования: 15 мин. УФ-детектирование проводили при длине волны $254 \pm 1,2$ нм.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, StatSoft Statistica 10.0. При сравнении групп для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок – U-критерий Манна–Уитни, W-критерий Вилкоксона использовался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Колмогорова–Смирнова, для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Клиническая оценка течения ХПРС по шкале Lund-Mackay и SNOT-22

Средний возраст пациентов с ХПРС составил $42,9 \pm 7,2$ г. (от 18 до 62 лет). Среди 146 пациентов было 93 мужчины (63,69%), 53 женщины (36,30%). Результаты клинического обследования пациентов представлены на рисунке 1. В левой

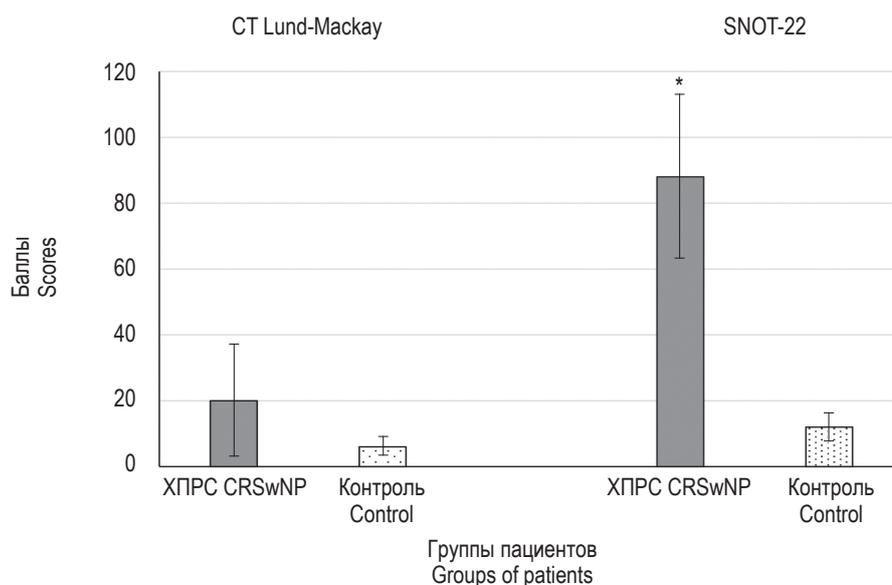


Рисунок 1. Показатели шкал (баллы) Lund-Mackay и SNOT-22 у пациентов с ХПРС

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p \leq 0,05$.

Figure 1. Lund-Mackay, SNOT-22 scores data in patients with CrwNP

Note. *, differences between groups are significant, $p \leq 0.05$.

части гистограммы приведены баллы по шкале Lund-Маскау, полученные на основании данных компьютерной томографии (КТ). В правой части гистограммы отображены результаты оценки тяжести течения ХПРС по шкале SNOT-22. Как следует из приведенных данных, показатели тяжести заболевания по шкале SNOT-22 у пациентов с ХПРС значительно превышали таковые у контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Биохимические показатели микродиализатов ткани полипов

Для оценки метаболизма полипозной ткани при разных формах ХПРС были проанализированы 13 биохимических показателей. Результаты анализа представлены в таблице 1. Как следует из полученных данных, наибольшие различия между группами были обнаружены по содержанию Na^+ в микродиализатах ткани полипов. Было

показано повышение содержания ионов Na^+ при резистентной форме ХПРС по сравнению с чувствительной и зависимой формами ($p < 0,05$). Не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами по остальным изученным показателям.

Оценка влияния ЛС на кинетику мометазона

Для изучения воздействия различных ЛС на содержание мометазона в диализатах полипозной ткани оценивали кинетику мометазона без добавления ЛС и в сочетании с мочевиной, сульфатом магния и маннитом. Учитывались объективные данные на изолированных фрагментах полипозной ткани, которые были получены в течение $6,5 \pm 0,56$ часа. Кривые с уровнем мометазона фууроата получили во всех исследуемых пробах. Профиль мометазона с мочевиной показал Stax (198 нг/мл); профиль мометазона с сульфатом

ТАБЛИЦА 1. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ПОЛИПОЗНОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХПРС, $M \pm m$

TABLE 1. BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE METABOLISM OF POLYPOUS TISSUE IN VARIOUS TYPES CRSwNP, $M \pm m$

Показатель, ммоль/л Parameters, mmol/L	Формы ХПРС Types of CRSwNP		
	Чувствительная Sensitive	Зависимая Dependent	Резистентная Resistant
Na^+	139,00±2,43	140,00±1,93	148,00±1,87*
K^+	4,70±0,23	4,70±0,43	4,70±0,15
Ca^{2+}	2,50±0,12	2,50±0,32	2,50±0,54
Mg^{2+}	0,50±0,23	0,50±0,23	0,50±0,23
Cl^-	115,00±0,32	115,00±0,13	115,00±0,17
HCO_3^-	30,00±1,14	30,00±1,13	30,00±1,23
SO_4^{2-}	1,20±0,42	1,20±0,16	1,20±0,23
PO_4^{2-}	1,00±0,14	1,00±0,11	1,00±0,18
Общий белок, г/л Total protein, g/L	30,00±2,65	30,00±3,54	30,00±0,65
Альбумин Albumin	0,188±0,570	0,188±0,250	0,188±0,430
pH	7,64±0,21	7,64±0,11	7,64±0,13
Глюкоза Glucose	6,05±2,54	6,05±2,15	6,05±0,79
Органическая кислота Organic acid	5,60±0,26	5,60±0,54	5,60±0,78

Примечание. * – различия достоверны между резистентной и чувствительной формами; между резистентной и зависимой формами ХПРС ($p < 0,05$).

Note. *, differences are significant between resistant and sensitive types; between resistant and dependent types of CRSwNP ($p < 0.05$).

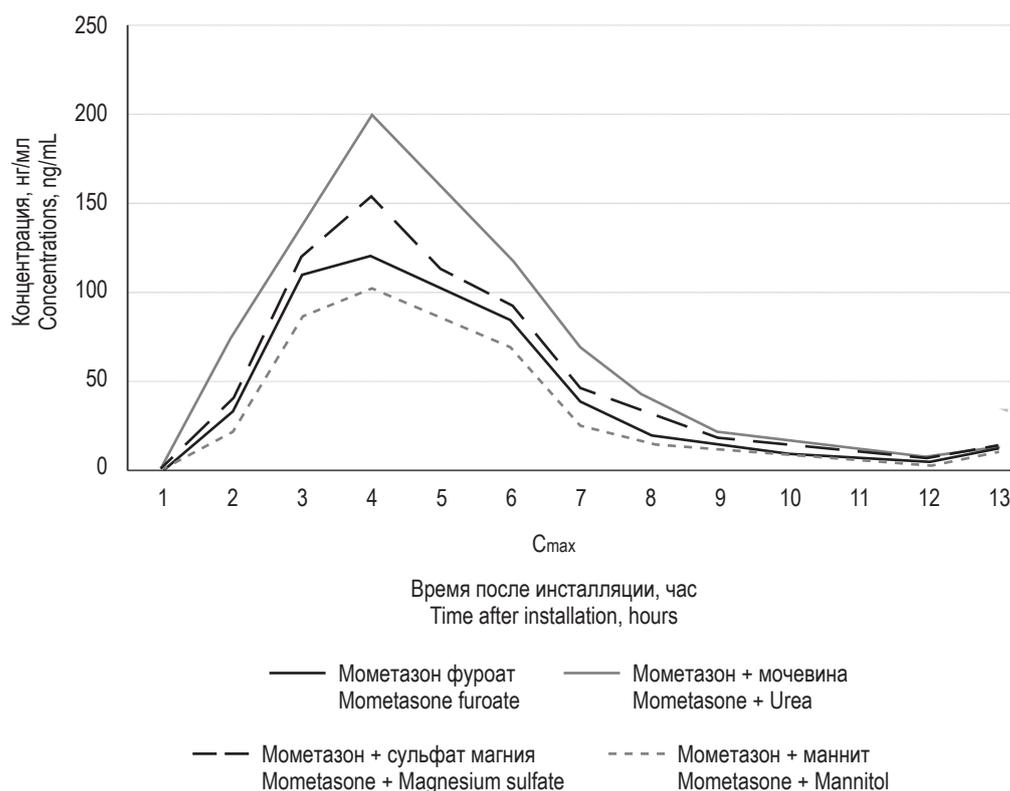


Рисунок 2. Экстраполированные фармакокинетические профили кривых мометазона фуората и мометазона фуората в сочетании с мочевиной, сульфатом магния и маннитом (построенные на основании объективных концентраций мометазона)

Примечание. C_{max} – максимальная (пиковая) концентрация ЛС, которая достигается в определенном компартменте.

Figure 2. Extrapolated pharmacokinetic profiles of mometasone furoate curves and mometasone furoate in combination with urea; magnesium sulfate; mannitol (based on objective mometasone concentrations)

Note. C_{max} , the maximum (peak) concentration of drugs, which is achieved in a certain compartment.

магния C_{max} (154 нг/мл), профиль мометазона с маннитом C_{max} (102 нг/мл), профиль чистого мометазона C_{max} (120 нг/мл). Экстраполированные фармакокинетические профили мометазона фуората представлены на рисунке 2.

Анализ влияния мометазона фуората и ЛС на концентрацию ИЛ-5

В нативном диализате полипозной ткани носа уровни ИЛ-5 составляли $89 \pm 2,01$ пг/мл. Через 2 часа после добавления мометазона фуората происходило снижение концентраций ИЛ-5 до $61 \pm 3,5$ пг/мл, после добавления мочевины – до $69 \pm 2,98$ пг/мл. Данные изменения были статистически достоверными по сравнению с пробами без добавления ЛС с высоким уровнем значимости ($p \leq 0,01$). После внесения сульфата магния и маннита наблюдали незначительное уменьшение концентрации ИЛ-5 до $78 \pm 3,37$ пг/мл и $85 \pm 1,93$ пг/мл соответственно, при этом различия не достигали статистически достоверных уровней. Концентрации ИЛ-5 в диализате поли-

позной ткани после инсталляции различных ЛС представлены на рисунке 3.

Концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови

У пациентов с ХГРС и в контрольной группе была проведена оценка содержания цитокинов ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 в сыворотке крови (рис. 4). Как следует из представленных результатов, у пациентов ХГРС концентрации ИЛ-5 значительно превышали (в среднем более чем в три раза) таковые в контрольной группе, при этом выявленные различия являлись статистически достоверными ($p \leq 0,05$). Уровни ИЛ-3 и ИЛ-4 при ХГРС были повышены по сравнению с таковыми в контрольной группе в среднем в два раза, но данные изменения не были статистически значимыми. У пациентов ХГРС наблюдалась выраженная тенденция к снижению содержания ИЛ-10 в сыворотках крови (более чем в 1,5 раза) по сравнению с контролем, однако различия не достигли статистически значимых величин.

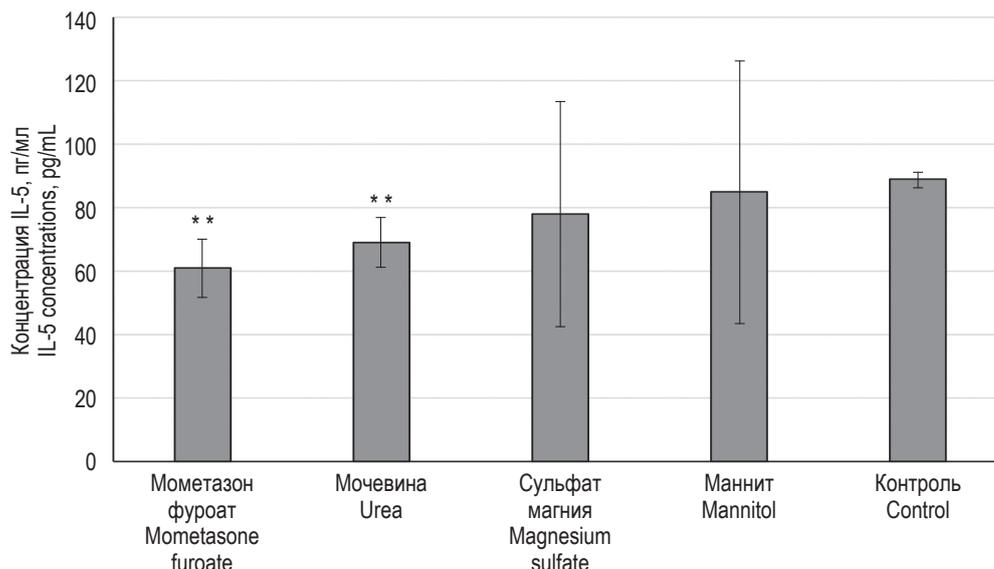


Рисунок 3. Концентрации IL-5 в диализате через 2 часа после инсталляции различных ЛС

Примечание. ** – различия между группами достоверны, $p \leq 0,01$.

Figure 3. Concentrations of IL-5 in dialyzing fluid 2 hours after installation of various medicines

Note. **, differences between groups are significant, $p \leq 0.01$.

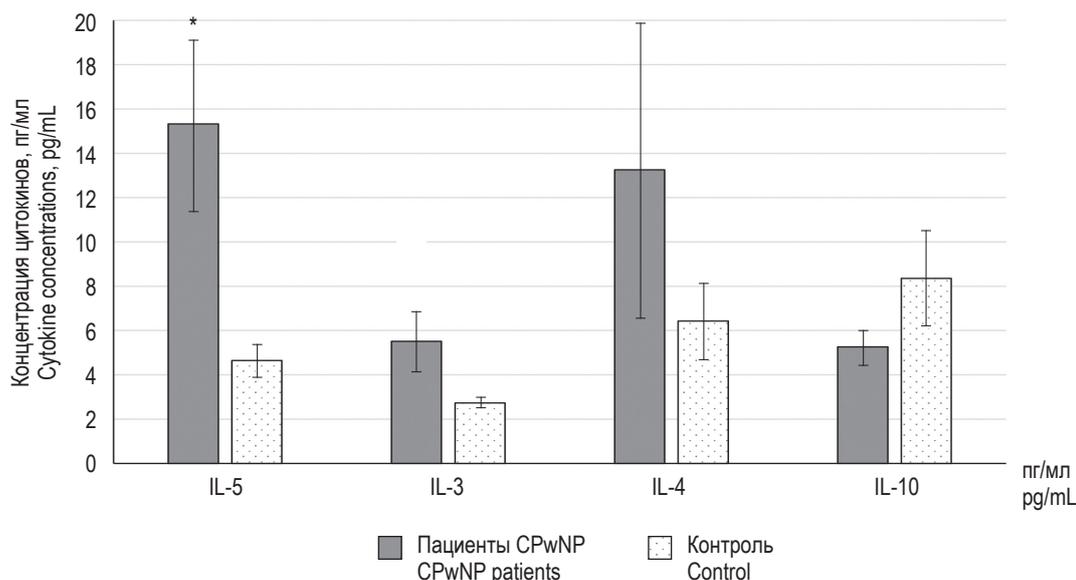


Рисунок 4. Концентрации цитокинов в сыворотках крови пациентов с ХПРС

Примечание. * – различия с контрольной группой достоверны, $p \leq 0,05$.

Figure 4. Cytokine concentrations in sera of patients with CrwNP

Note. *, differences with control group are significant, $p \leq 0.05$.

Обсуждение

Клиническое обследование пациентов с ХПРС, участвовавших в настоящем исследовании, включало в себя проведение компьютерной томографии (КТ) пазух носа и оценку тяжести

течения ХПРС. По данным КТ (по шкале Lund-Mackay) и данным тяжести течения ХПРС (по шкале SNOT-22) у пациентов был выявлен высокий уровень поражения придаточных пазух носа и среднетяжелый уровень снижения качества жизни. Прогрессирующее снижение показателей

качества жизни у пациентов с ХПРС отмечают и другие исследователи [16, 18]. Результаты биохимической оценки микродиализата полипозной ткани свидетельствуют о формировании классического интерстициального отека (сочетание повышенного давления в микрососудах, повышения проницаемости микрососудов, увеличения скорости микрососудистой фильтрации в интерстициальном пространстве) при чувствительной, зависимой и резистентной формах ХПРС. Высокие уровни натрия в интерстициальном пространстве и нарушение второго пути удаления интерстициальной жидкости при ХПРС (серозной трансудации) приводит к значительной задержке жидкости внутри интерстиция и уменьшению объема слизистого отделяемого в полости носа.

С использованием разработанной ранее методики микродиализа полипозной ткани в данной работе были получены локальные биологические жидкости, в которых определяли концентрации мометазона фууроата и IL-5. Во всех изученных образцах полипозной ткани было выявлено содержание мометазона, что подтвердило полученные ранее результаты [1]. Объективные данные на изолированных фрагментах полипозной ткани получали в течении $6,5 \pm 0,56$ часов. На более поздних сроках наблюдалось резкое падение концентрации мометазона фууроата, показателей метаболизма и концентрации IL-5, и данные, полученные после этой временной точки, расценивались как неинформативные. Данный эффект, скорее всего, был связан с прогрессирующим нарушением жизнеспособности тканей [7].

Анализ содержания цитокинов показал, что у пациентов с ХПРС наблюдается повышенная продукция IL-5 как на системном, так и на местном уровне. Так, при ХПРС в сыворотках крови концентрации IL-5 составили $15,32 \pm 3,87$ пг/мл, в нативном диализате полипозной ткани — $89 \pm 2,01$ пг/мл носа. Полученные данные подтверждаются описанными в литературе исследованиями, указывающими на преобладание гипериммунного ответа 2-го типа и повышение уровней IL-5 как в периферической крови, так и в тканях полипов носа при ХПРС [9, 15]. Известно, что ХПРС обычно ассоциируется с эозинофильной инфильтрацией ткани, связанной с Th2-опосредованным иммунным ответом, и характеризуется повышенным уровнем IL-5 и других медиаторов воспаления 2-го типа. Эозинофилы и IL-5 играют важную роль в воспалении при ХПРС. Эозинофилы секретируют многочисленные медиаторы воспаления 2-го типа, включая гранулярные белки, ферменты, цитокины, хемокины, факторы роста, липиды и продукты окисления. IL-5 — гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 40–50 кДа, гемопоэтиче-

ский цитокин, который имеет решающее значение для пролиферации, созревании, миграции и выживания эозинофилов, а также участвует в биологических функциях тучных клеток, базофилов, врожденных лимфоидных клеток, В-клеток и эпителиальных клеток [11]. Эозинофильная инфильтрация и IL-5 могут служить в качестве биомаркеров рецидива полипов при диагностике и оценке тяжести ХПРС. Результаты исследований показали, что блокирование пути IL-5/IL-5R приводит к снижению роста полипов у пациентов с исходно высокими локальными уровнями IL-5 [12]. Таким образом, основываясь на текущих опубликованных данных, можно заключить, что IL-5 представляет собой подходящую и эффективную мишень для лечения пациентов с ХПРС.

В нашей работе было изучено влияние добавления ЛС к тГКС (мометазону) на уровень IL-5 в полипозной ткани. Значительное снижение содержания IL-5 выявлено при добавлении мочевины, что свидетельствует об уменьшении локального воспалительного ответа. Одновременно получен высокий профиль локальной концентрации мометазона при использовании мометазона с мочевиной Стах (198 нг/мл). Это указывает на возможность использования мочевины в качестве усилителя проницаемости при терапии ХПРС [14]. В роли осмотического средства (увеличивающего осмотический градиент на границе слизистой) может выступать профиль с сульфатом магния Стах (154 нг/мл). Очевидно, концентрация мометазона зависит от активности локального воспаления, что подтверждается связью IL-5 и Стах мометазона. Связь может быть обусловлена чувствительностью эозинофилов к IL-5. Данная связь зависит от относительной экспрессии IL-5R α , что, в свою очередь, зависит от состояния активации эозинофилов, их созревания и локализации. Отмечается, что экспрессия IL-5R α в тканях повышена у пациентов с ХПРС и астмой [5].

Характерные паттерны Th2-опосредованного иммунного ответа отмечены у всех пациентов [8]. По данным анализа сыворотки крови гипериммунный вариант цитокинового ответа доминирует при ХПРС. Пропорциональное увеличение провоспалительных цитокинов IL-5, IL-3 выявлено у всех пациентов выборки. Как известно, основными цитокинами Th2-опосредованного иммунного ответа являются IL-4, IL-5 и IL-13. Цитокины IL-3, IL-5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) играют ключевую роль в дифференцировке и активации эозинофилов и формировании назальных полипов. У пациентов с ХПРС наблюдали снижение продукции IL-10 на системном уровне. Ранее было показано важное значение IL-10 в патогенезе ХПРС, нарушение регуляции противовоспалительного цитокина

ИЛ-10 связывают с усиленным иммунопатологическим ответом [19].

Заключение

Полученные результаты помогут разработать новые клинические подходы для повышения био-

доступности тГКС, что позволит повысить эффективность базовой терапии ХПРС и разработать методику профилактики резистентных форм полипоза. Проведенный анализ позволит обосновать создание комплекса реабилитационных мероприятий для пациентов с хроническими формами риносинуситов.

Список литературы / References

1. Афлитонов М.А., Стрельникова Е.Г., Безрукова Е.В., Артюшкин С.А., Воронов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг топических глюкокортикостероидов: использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для обнаружения мометазона фууроата в полипах носа // Оториноларингология. Восточная Европа, 2022. Т. 12, № 3. С. 327-333. [Aflitonov M.A., Strelnikova E.G., Bezrukova E.V., Artyushkin S.A., Voronov A.V. Therapeutic drug monitoring of topical glucocorticosteroids: using high performance liquid chromatography to detect mometasone furoate in nasal polyps. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe*, 2022, Vol. 12, no. 3, pp. 327-333. (In Russ.)]
2. Безрукова Е.В., Хмельницкая Н.М., Афлитонов М.А. Современные аспекты иммунопатогенеза хронического полипозного риносинусита // Российская оториноларингология, 2017. Т. 1, № 3. С. 16-23. [Bezrukova E.V., Khmel'nizkaya N.M., Aflitonov M.A. Modern aspects of immunopathogenesis of chronic polyposis rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2017, Vol. 1, no. 3, pp. 16-23. (In Russ.)]
3. Arancibia C., Langdon C., Mullol J. Lack of additive benefit of oral steroids on short-term postoperative outcomes in nasal polyposis. *Laryngoscope*, 2022, Vol. 130, no. 12, pp. 2742-2747.
4. Bachert C., Han J.K., Wagenmann M., Hosemann W., Lee S.E., Backer V., Mullol J., Gevaert P., Klimek L., Prokopakis E., Knill A., Cavaliere C., Hopkins C., Hellings P. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 147, no. 1, pp. 29-36.
5. Benninger M., Ferguson B., Hadley J. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2003, Vol. 129, no. 1, pp. 1-32.
6. Campbell R.G. Risks and management of long-term corticosteroid use in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2018, Vol. 26, no. 1, pp. 1-7.
7. Dautremont J., Mechor B., Rudmik L. The role of immediate postoperative systemic corticosteroids when utilizing a steroid-eluting spacer following sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2014, Vol. 150, no. 4, pp. 689-695.
8. de Borja F., Martínez-Antón A., Picado C. Corticosteroid treatment regulates mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope*, 2015, Vol. 125, no. 5, pp. 158-167.
9. Derendorf H., Meltzer E. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*, 2008, Vol. 63, no. 1, pp. 1292-1300.
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., Alobid I., Terezinha Anselmo-Lima W., Bachert C., Baroody F., von Buchwald C., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J., de Gaborly L., Desrosiers M., Diamant Z., Douglas R.G., Gevaert P.H., Hafner A., Harvey R.J., Joos G.F., Kalogjera L., Knill A., Kocks J.H., Landis B.N., Limpens J., Lebeer S., Lourenco O., Meco C., Matricardi P.M., O'Mahony L., Philpott C.M., Ryan D., Schlosser R., Senior B., Smith T.L., Teeling T., Tomazic P.V., Wang D.Y., Wang D., Zhang L., Agius A.M., Ahlstrom-Emanuelsson C., Alabri R., Albu S., Alhabash S., Aleksic A., Aloulah M., Al-Qudah M., Alsaleh S., Baban M.A., Baudoin T., Balvers T., Battaglia P., Bedoya J.D., Beule A., Bofares K.M., Braverman I., Brozek-Madry E., Richard B., Callejas C., Carrie S., Caulley L., Chussi D., de Corso E., Coste A., El Hadi U., Elfarouk A., Eloy P.H., Farrokhi S., Felisati G., Ferrari M.D., Fishchuk R., Grayson W., Goncalves P.M., Grdnic B., Grgic V., Hamizan A.W., Heinichen J.V., Husain S., Ping T.I., Ivaska J., Jakimovska F., Jovancevic L., Kakande E., Kamel R., Karpischenko S., Kariyawasam H.H., Kawauchi H., Kjeldsen A., Klimek L., Krzeski A., Kopacheva Barsova G., Kim S.W., Lal D., Letort J.J., Lopatin A., Mahdjoubi A., Mesbahi A., Netkovski J., Nyenbue Tshipukane D., Obando-Valverde A., Okano M., Onerci M., Ong Y.K., Orlandi R., Otori N., Ouennoughy K., Ozkan M., Peric A., Plzak J., Prokopakis E., Prepageran N., Psaltis A., Pugin B., Raftopoulos M., Rombaux P., Riechelmann H., Sahtout S., Sarafoleanu C.-C., Searyoh K., Rhee C.-S., Shi J., Shkoukani M., Shukuryan A.K., Sicak M., Smyth D., Sindvongs K., Soklic Kosak T., Stjarne P., Sutikno B., Steinsvag S., Tantilipikorn P., Thanaviratnanich S., Tran T., Urbancic J., Valiulus A., Vasquez de Aparicio C., Vicheva D., Virkkula P.M., Vicente G., Voegels R., Wagenmann M.M., Wardani R.S., Welge-Lussen A., Witterick I., Wright E., Zabolotny D., Zsolt B., Zwetsloot C.P. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*, 2020, 2020, Vol. 58, Suppl. S29, pp. 1-464.

11. Gevaert P., Han J.H., Smith S.C., Sousa A.R., Howarth P.H., Yancey S.W., Chan R., Bachert C. The roles of eosinophils and interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2022, Vol. 11, pp. 1413-1423.
12. Gevaert P., Lang-Loidolt D., Lackner A., Stammberger H., Staudinger H., van Zele T., Holtappels G., Tavernier J., van Cauwenberge P., Bachert C. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006. Vol. 118, pp. 1133-1141.
13. Heffler E., Malvezzi L., Boita M., Brussino L., de Virgilio A., Ferrando M., Puggioni F., Racca F., Stomeo N., Spriano G.M., Canonica G.W. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps. 2018. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 14, no. 9, pp. 731-737.
14. Kariyawasam H., Scadding G. Chronic rhinosinusitis: therapeutic efficacy of anti-inflammatory and antibiotic approaches. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2011, Vol. 3, no. 1, pp. 226-235.
15. Kramer M., Ostertag P., Pfrogner E. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope*, 2000, Vol. 110, no. 1, pp. 1056-1062.
16. Toma S., Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*, 2016, Vol. 54, no. 2, pp. 129-133.
17. Ryu G., Kim D.W. Th2 inflammatory responses in the development of nasal polyps and chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 20, no. 1, pp. 1-8.
18. van Zele T., Claeys S., Gevaert P. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 1, pp. 1280-1289.
19. Xu J., Han R., Kim D.W., Mo J.-H., Jin Y., Rha K.-S., Kim Y.M. Role of interleukin-10 on nasal polypogenesis in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *PLoS One*, 2016, Vol. 11, no. 9, e0161013. doi: 10.1371/journal.pone.0161013.
20. Zhang Y., Lou H., Wang C. Mechanisms underlying glucocorticoid resistance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2018, Vol. 53, no. 2, pp. 154-160.

Авторы:

Афлитонов М.А. — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», г. Калининград, Россия

Стрельникова Е.Г. — к.х.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хроматографии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Безрукова Е.В. — к.м.н., доцент, ученый секретарь, заведующая учебной частью кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Артюшкин С.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, проректор ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Варюшина Е.А. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории векторных вакцин ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Моисеева Е.А. — ассистент кафедры хирургических болезней ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; врач отделения оториноларингологии ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», г. Калининград, Россия

Authors:

Aflitonov M.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Surgical Diseases, I. Kant Baltic Federal University; Head, Department of Otorhinolaryngology, Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

Strelnikova E.G., PhD (Chemistry), Senior Research Associate, Research Laboratory of Chromatography, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Bezrukova E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Research Department of Otorhinolaryngology Department, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Artyushkin S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Otorhinolaryngology Department, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Varyushina E.A., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Vector Vaccines, A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

Moiseeva E.A., Assistant Professor, Department of Surgical Diseases, Immanuel Kant Baltic Federal University, Physician, Department of Otorhinolaryngology, Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation