

**СПЕЦИФИКА ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ПОЛИПОЗНОМ И
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТАХ**

Лазарева А. М.^{1,2},
Смирнова О. В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН) – обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС).

² Институт фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета.

**SPECIFICITY OF THE IMMUNE RESPONSE IN POLYPOUS AND
HYPERPLASTIC RHINOSINUSITIS**

Lazareva A. M. ^{a, b},
Smirnova O. V. ^{a, b}

^a Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" (FRC KSC SB RAS, KSC SB RAS) - a separate subdivision of the Research Institute for Medical Problems of the North (RIMPS).

^b Institute of Fundamental Biology and Biotechnology of the Siberian Federal University.

Резюме

Актуальность. Хронические риносинуситы (ХРС) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную высокой частотой встречаемости среди населения земного шара. По данным литературы, примерно 5–12% жителей планеты подвержены данному заболеванию. Особо сложными патогенетическими вариантами ХРС являются полипозный риносинусит (ПРС) и хронический гиперпластический риносинусит (ХГРС).

Выраженное снижение качества жизни, длительные периоды нетрудоспособности и распространенность этих патологий актуализируют дальнейшие исследования их патогенеза. Большинство фенотипов ПРС протекает по Т2 типу, однако есть Т1 и Т3 и смешанные варианты. Для ХГРС не установлен доминирующий эндотип.

Полагаем, что у пациентов при ПРС и ХГРС будут отличия в иммунном ответе. Набор цитокинов и особенности иммунного ответа могут различаться, оказывая специфическое влияние на разрастание слизистой оболочки носовой полости и придаточных пазух носа.

Цель работы - изучение особенностей цитокиновой регуляции при полипозном риносинусите и хроническом гиперпластическом риносинусите.

Материалы и методы. Обследовано 68 человек с риносинуситами и 43 здоровых человека. В исследование приняли участие пациенты с полипозным риносинуситом (ПРС, n=33), хроническим гиперпластическом риносинусите (ХГРС, n=35) и группа контроля (n=43), состоящая из практически здоровых. Тип исследования – «случай-контроль» выполнено в лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС. Материалы для исследования – сыворотка крови и назальное отделяемое. Содержание IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17A определяли методом ИФА, используя с реагенты «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и спектрофотометр Muitiskan FC. Статистическая обработка проведена с помощью программы Statistica 10.0. Описание выборки с подсчетом медианы и интерквартильного размаха 25 и 75 перцентилей, критерий Манна–Уитни, уровень значимости гипотезы менее 0,05.

Результаты.

Исследование концентраций цитокинов показало достоверные межгрупповые отличия на местном и системном уровне. У пациентов группы контроля обнаружены низкие значения всех исследуемых цитокинов системно и локально. Определены однонаправленные изменения для каждого фенотипа ХРС. Так, для ПРС локально и системно обнаружены высокие концентрации IL-4, IL-5 и IL-13 относительно группы контроля и группы ХГРС. Для ХГРС локально и системно определено увеличение содержания IFN- γ , IL-2, IL-10, IL-17A, IL-8 и IL-1 β относительно контроля и ПРС.

Выводы.

Для ПРС локально и системно определен Т2 тип иммунного ответа, а для ХГРС локально и системно показан смешанный тип Т1/Т3 иммунного ответа

Ключевые слова: полипозный риносинусит, хронический гиперпластический риносинусит, фенотип, иммунопатогенез, цитокины, тип иммунного ответа.

Abstract

Background. Chronic rhinosinusitis (CRS) is a serious medical and social problem due to its high prevalence worldwide. According to the literature, approximately 5–12% of the world's population is susceptible to this disease. Particularly complex pathogenetic variants of CRS include polypous rhinosinusitis (PRS) and chronic hyperplastic rhinosinusitis (CHRS).

The significant reduction in quality of life, prolonged periods of disability, and the prevalence of these pathologies necessitate further research into their pathogenesis. Most PRS phenotypes follow the T2 type, but there are also T1, T3, and mixed variants. A dominant endotype has not been established for CHRS.

We believe that patients with PRS and CHRS will have different immune responses. Cytokine profiles and immune response characteristics may vary, specifically influencing mucosal proliferation in the nasal cavity and paranasal sinuses.

The aim of this study was to investigate cytokine regulation in polypous rhinosinusitis and chronic hyperplastic rhinosinusitis.

Materials and Methods: 68 individuals with rhinosinusitis and 43 healthy individuals were examined. The study included patients with polypous rhinosinusitis (PRS, n=33), chronic hyperplastic rhinosinusitis (CHRS, n=35), and a control group (n=43) consisting of apparently healthy individuals. This case-control study was conducted in the Clinical Pathophysiology Laboratory of the Research Institute of the Ministry of Railways. Blood serum and nasal secretions were used for the study. Levels of IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, and IL-17A were determined by ELISA using Vector-Best reagents (Novosibirsk) and a Muiltiskan FC spectrophotometer. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0. Sample description included calculation of the median and interquartile range (IQR) at the 25th and 75th percentiles, the Mann-Whitney test, and a significance level of <0.05.

Results.

A study of cytokine concentrations revealed significant intergroup differences at the local and systemic levels. Patients in the control group had low levels of all studied cytokines, both locally and systemically. Consistent changes were identified for each CRS phenotype. Thus, high concentrations of IL-4, IL-5, and IL-13 were detected locally and systemically in PRS compared to the control group and the chronic hyperplastic rhinosinusitis group. For chronic hyperplastic rhinosinusitis, increased levels of IFN- γ , IL-2, IL-10, IL-17A, IL-8, and IL-1 β were detected locally and systemically compared to the control and PRS.

Conclusions.

A T2 immune response was detected locally and systemically in PRS, while a mixed T1/T3 immune response was demonstrated locally and systemically in PRS.

Keywords: polypous rhinosinusitis, chronic hyperplastic rhinosinusitis, phenotype, immunopathogenesis, cytokines, immune response type.

1 **1 Введение**

2 Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой серьезную
3 медико-социальную проблему, обусловленную высокой частотой
4 встречаемости среди населения земного шара. По данным литературы,
5 примерно от 5 до 12 % жителей планеты подвержены данному заболеванию
6 [5].

7 Значимость данной патологии определяется значительным ухудшением
8 качества жизни больных, уменьшением работоспособности, высокими
9 экономическими издержками на проведение лечебных мероприятий.

10 ХРС относится к группе гетерогенных воспалительных состояний,
11 охватывающих полость носа и околоносовые пазухи, проявляющихся
12 схожими клиническими признаками независимо от этиологических агентов,
13 что осложняет процессы фенотипической дифференцировки и негативно
14 сказывается на эффективности терапевтического вмешательства, учитывая
15 зависимость лечебной стратегии от конкретной формы заболевания.

16 Ведущими симптомами ХРС выступают затруднения носового дыхания,
17 ринорея, anosmia, цефалгия, расстройства сна и когнитивной функции,
18 существенно снижая уровень здоровья индивидов. Диагноз хронического
19 риносинусита признается обоснованным, если в течение как минимум
20 двенадцати недель наблюдаются два и более характерных признака: ринорея,
21 заложенность в носу, болевые ощущения либо чувство дискомфорта в области
22 лица, явления anosmia. Указанные субъективные данные могут
23 сопровождаться отеком слизистой оболочки носа, наличием слизистых или
24 гнойных выделений, преимущественно локализованных в средней носовой
25 раковине, визуализации полипозных образований при эндоскопическом
26 исследовании и рентгенографических признаков поражения околоносовых
27 пазух [5,12].

28 Фундаментальной причиной хронизации воспалительной реакции
29 является недостаточность адекватного иммунного ответа организма на
30 инфекционные возбудители и прочие стимулы, приводящая к неполному
31 удалению инфекционных агентов и сохранению активного воспалительного
32 процесса. Следовательно, изменения функциональных характеристик
33 структуры врожденного иммунитета слизистой оболочки носа и
34 околоносовых пазух создают необходимые условия для реализации различных
35 клинических вариантов ХРС.

36 Одними из наиболее сложных клинико-патогенетических вариантов
37 ХРС являются полипозный и гиперпластический риносинуситы.

38 Полипозный риносинусит (ПРС) представляет собой длительно
39 протекающий патофизиологический процесс, характеризующийся
40 изменениями сосудистого русла, усиленной секреторной активностью
41 железистой ткани, образованием рецидивирующих назальных полипов,
42 возникающих вследствие выраженного тканевого отека, сопровождаемого
43 миграцией клеток воспаления (эозинофилы, нейтрофильные гранулоциты,
44 тучные клетки и др.), синтезирующих различные биологически активные

45 вещества, опосредующие передачу сигналов между клеточными элементами
46 [1,9]. Основой иммунопатологического механизма ПРС является Т2-
47 зависимый тип иммунного ответа, однако известны и другие пути (Т1, Т3 и
48 смешанный).

49 Тип иммунного ответа определяется по субпопуляциям Т-хелперов (1,2
50 или 3 типа) или по набору секретируемых ими цитокинов.

51 Th1-тип иммунного ответа — это клеточный тип, который наиболее
52 эффективен для инфекций, вызванных внутриклеточными
53 патогенами (вирусы, листерии, микобактерии).

54 Th1-лимфоциты отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета,
55 участвуют в иммунном воспалении, продуцируют IFN- γ и активируют
56 макрофаги. Основными цитокинами Th1- ответа являются IFN- γ и IL-2.

57 Th2-тип иммунного ответа — это гуморальный тип, который характерен
58 для Т2-ассоциированных воспалительных заболеваний, таких как атопический
59 дерматит, бронхиальная астма, хронический полипозный риносинусит,
60 эозинофильный эзофагит и т.д.

61 В норме иммунный ответ второго типа обуславливает защиту организма
62 от макропаразитов, например, гельминтов, и ядов через выработку
63 специфических иммуноглобулинов. В его рамках активация Th2-клеток,
64 врождённых лимфоидных клеток второго типа и некоторых других клеток
65 иммунной системы приводит к развитию системного воспалительного
66 процесса. В иммунный ответ второго типа вовлечены GATA-3⁺Т-лимфоциты,
67 продуцирующие характерные цитокины —IL-4, IL-10, IL -13 и IL-5, а также
68 некоторые другие клетки иммунной системы — эозинофилы, базофилы и
69 тучные клетки

70 Th3-лимфоциты выполняют регуляторную роль при иммунном
71 ответе. Th3-регуляторные клетки продуцируют преимущественно TGF- β и IL-
72 10, что способствует угнетению иммунного ответа и предупреждают развитие
73 аутоиммунных реакций и заболеваний.

74 Нарушение барьерной функции эпителиальных клеток слизистой
75 оболочки носа способствует проникновению чужеродных веществ, инициируя
76 местное воспаление и повышая риск хронизации патологического процесса.

77 Распространенным вариантом ХРС без полипов является
78 гиперпластический риносинусит (ХГРС), сопровождающийся необратимым
79 разрастанием слизистой оболочки носа и околоносовых пазух вследствие
80 длительного воспаления. Не смотря на схожие механизмы, связанные с
81 нарушением проницаемости входных ворот для антигенов, полипозные
82 разрастания будут отсутствовать.

83 Оба варианта ХРС имеют схожие симптомы, что затрудняет
84 фенотипическую диагностику и, соответственно, негативно сказывается на
85 эффективности лечения. При верификации ХРС помимо стандартного
86 осмотра ЛОР-органов и оценки гематологических показателей, необходимо
87 выполнять эндоскопическое исследование и лучевые современные методы
88 диагностики, такие как магнитно-спиральная или конусно-лучевая

89 томография. Большой объем инструментально-лабораторных исследований и
90 низкие терапевтические эффекты, лежащие в основе хронизации при
91 риносинуситах, указывают на необходимость дальнейшего изучения
92 патогенеза ХРС. Основным регуляторами межклеточных взаимодействий
93 выступают вещества белковой природы-цитокины. Определение ведущих
94 цитокинов для каждого из ХРС как основы иммунопатогенеза может быть
95 залогом точной и ранней дифференциальной диагностики ХРС и
96 эффективного лечения, в частности, за счет использования таргетной терапии.
97 Полагаем, что при ПРС и ХРС без полипов будут отличия в вариантах
98 иммунного ответа.

99 Описанные в литературе исследования по сравнению цитокинового
100 профиля у пациентов с ПРС и ХГРС не позволили установить
101 однонаправленных тенденций и определить характерные маркеры для
102 каждого фенотипа ХРС. Это еще раз указывает на сложные механизмы
103 возникновения ХРС и обуславливает актуальность дальнейших исследований.
104

105 **Цель работы:** изучить содержание цитокинов IL-1 β , IFN- γ , IL-2, IL-4,
106 IL-5, IL-10, IL-8, IL-13, IL-17A в сыворотке крови и назальном отделяемом для
107 определения типа иммунного ответа при хроническом риносинусите с
108 полипами и без полипов.

109 2 Материалы и методы

110 Настоящее исследование представляет собой сравнительный
111 анализ цитокиновой регуляции у пациентов с различными формами
112 хронического риносинусита (ХРС): полипозным риносинуситом (ПРС, n=33)
113 и хроническим гиперпластическим риносинуситом (ХГРС, n=35). В
114 исследовании приняли участие 68 пациентов с диагнозом ХРС,
115 подтвержденным соответствующими методами диагностики и 43 практически
116 здоровых добровольца, составивших контрольную группу. **Все пациенты
117 сопоставимы по полу и возрасту (табл.1).**

118 **Таблица 1. Общая характеристика групп исследования**

119

Соста в группы	Группы пациентов			Достовер ность
	Конт роль	Полипо зный риносинусит	Хрониче ский гиперпластиче ский риносинусит	
Всего пациентов	43	33	35	P=0,076
Мужч ины	24	17	17	P=0,083
Женщ ины	19	16	18	P=0,079
Средн ий возраст, лет	39,5± 5,5	46,4±5, 4	41,3±4,6	P=0,081

121 Все участники дали письменное информированное согласие на участие
122 в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом
123 Федерального исследовательского центра Красноярского научного центра
124 Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ КНЦ СО РАН)
125 протокол № 1 от 12 марта 2023 г. Диагноз ХРС устанавливался в соответствии
126 с федеральными клиническими рекомендациями Минздрава РФ
127 ("Риносинуситы", 2024; "Полипозный риносинусит", 2022).
128 Стандартизованная визуализация ЛОР-органов проводилась с использованием
129 жестких эндоскопов с углом обзора 0° и 30°. Оценка распространения
130 процесса осуществлялась путем мультиспиральной компьютерной
131 томографии (МСКТ) придаточных пазух носа. Группа ПРС характеризовалась
132 наличием множественных полипов в полости носа и поражением
133 верхнечелюстных, этмоидальных и решетчатых пазух (100%). Пациенты с
134 ХГРС имели выраженную гиперплазию придаточных пазух носа по
135 результатам МСКТ. Контрольная группа не имела признаков нарушений со
136 стороны носовой полости и околоносовых пазух.

137 3 Методы сбора материала

138 Для анализа использовались образцы венозной крови и назального
139 отделяемого. Венозная кровь бралась из локтевой вены. Назальное отделяемое
140 собирали стерильным ватным тампоном, затем растворяли в физиологическом
141 растворе и центрифугировали для выделения надосадочной жидкости.
142 Измерение концентрации белков и цитокинов и содержания общего белка в
143 назальном секрете производилось биуретовым методом. Уровень цитокинов

144 (интерлейкины IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17A, IFN- γ) в
145 сыворотке крови больных и здоровых лиц определяли иммуноферментным
146 анализом на анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific Inc., USA) с
147 применением коммерческих тест-наборов производства ЗАО "Вектор-Бест"
148 (Новосибирск).

149 **Статистическая обработка данных**

150 Статистические расчеты выполнялись с использованием программного
151 пакета Statistica 10.0. Результаты представлены как медиана (Me) и
152 межквартильный размах (Q25-Q75). Проверка нормальности распределения
153 проведена с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Межгрупповые различия
154 сравнивались с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни. При
155 уровне значимости $p < 0,05$ различия считались достоверными.

156 **4 Результаты**

157 **На первом этапе оценили концентрации цитокинов в** 158 **периферической крови**

159 Медиана IFN- γ в сыворотке крови пациентов с ПРС была в 3 раза выше
160 относительно группы контроля и была в 3,32 раза ниже относительно группы
161 ХГРС (табл. 1).

162 В нашем исследовании медиана IL-2 в сыворотке крови пациентов с ПРС
163 в 79 раз достоверно превышала показатель группы контроля и была в 2 раза
164 ниже относительно лиц с ХГРС (табл. 1).

165 Медиана IL-10 при ПРС в сыворотке крови в 3 раза достоверно выше,
166 чем у здоровых лиц и в 1,6 раза ниже относительно пациентов с ХГРС (табл.
167 1).

168 Нами определено, что медиана IL-4 была в 179 раз достоверно выше при
169 ПРС относительно группы здоровых и в 1,7 выше относительно пациентов с
170 ХГРС (табл. 1).

171 В нашем исследовании медиана IL-5 при ПРС в сыворотке крови в 21,4
172 раза достоверно выше, чем у здоровых лиц и в 2 раза выше относительно
173 пациентов с ХГРС (табл. 1).

174 В нашем исследовании медиана IL-13 при ПРС в сыворотке крови в 16
175 раз достоверно выше, чем у здоровых лиц и в 3 раза выше относительно
176 пациентов с ХГРС (табл. 1).

177 В нашем исследовании медиана IL-17 при ПРС в сыворотке крови в 4,4
178 достоверно раза выше, чем у здоровых лиц и в 4,34 раза ниже относительно
179 пациентов с ХГРС (табл. 1).

180 В нашем исследовании медиана IL-1 β в сыворотке крови пациентов с
181 ПРС в 7,88 раза достоверно превышала показатель группы контроля и была в
182 3,8 раза ниже относительно лиц с ХГРС (табл. 1).

183 В нашем исследовании медиана IL-8 при ПРС в сыворотке крови в 48
184 раз статистически значимо выше, чем у здоровых лиц и в 1,2 раза ниже
185 относительно пациентов с ХГРС (табл. 1).

186 **На втором этапе определили содержание цитокинов в назальном** 187 **секрете**

188 У пациентов с ПРС медиана IFN- γ в 4,92 раза достоверно выше, чем у
189 здоровых лиц и в 5 раз ниже относительно пациентов с ХГРС (табл. 2).

190 Медиана IL-2 в 2,91 раза достоверно выше при ПРС относительно
191 здоровых и в 6,25 раза ниже относительно ХРС без полипов (табл. 2).

192 В группе пациентов с ПРС медиана IL-10 в 3,56 раз выше, чем у
193 здоровых и в 5,1 раз ниже относительно ХГРС (табл. 2).

194 Уровень IL-4 при ПРС в назальных смывах в 259 раз выше относительно
195 группы контроля и в 5,75 раз выше относительно ХГРС (табл. 2).

196 Уровень IL-5 при ПРС в 39,34 раза превышает медиану IL-5 у здоровых
197 и в 3,65 раз выше, чем в группе ХГРС (табл. 2).

198 Медиана IL-13 в назальном секрете при ПРС в 13,6 раз выше
199 относительно группы контроля и в 2,43 раза выше относительно группы
200 ХГРС (табл. 2).

201 Уровень IL-17A при ПРС в 3,5 раза превышает медиану этого цитокина
202 у здоровых и в 6,1 раз меньше, чем в группе ХГРС (табл. 2).

203 В нашем исследовании медиана IL-1 β в назальном секрете в 5,9 раз
204 достоверно выше при ПРС относительно здоровых и в 1,42 раза ниже
205 относительно ХГРС (табл. 2).

206 Медиана IL-8 при ПРС в назальных смывах в 37 раз выше относительно
207 группы контроля и в 1,84 раза ниже относительно ХГРС (табл. 2).

208 **5 Обсуждение**

209 Исследования концентрации различных цитокинов при хронических
210 риносинуситах могут выявить характерные особенности для каждого
211 фенотипа. Эти данные помогают установить характер иммунной реакции
212 организма, что имеет ключевое значение для понимания патогенеза болезни и
213 выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии.

214 Особенное внимание уделяется исследованию уровня IFN- γ , поскольку
215 именно этот цитокин является главным маркером активации адаптивного
216 иммунитета 1-го типа. Он регулирует множество процессов, включая контроль
217 над пролиферацией и дифференцировкой клеток.

218 Продукция IFN- γ осуществляется различными клеточными элементами
219 иммунной системы. Основными его источниками являются активированные
220 Т-лимфоциты, играющие центральную роль в регуляции приобретенного
221 иммунитета. Также следует отметить участие В-лимфоцитов, НК-клеток,
222 макрофагов и антигенпредставляющих дендритных клеток, способных
223 продуцировать данный цитокин [6, 13]. Мы получили высокую концентрацию
224 IFN- γ при ХГРС относительно ПРС в сыворотке крови и в назальном
225 отделяемом. Уровень данного цитокина может быть повышен как при ПРС,
226 так и ХРС без полипов. Однако, многие авторы утверждают, что для ПРС
227 характерны низкие концентрации IFN- γ ввиду доминирующего Th2 эндотипа
228 в связи с высоким содержанием цитокинов IL-4 и IL-5 [13, 14].

229 IL-2 – один из основных интерлейкинов Th1 типа иммунного ответа. Он
230 вырабатывается преимущественно активированными CD4⁺ (Т-)
231 лимфоцитами, а также натуральными киллерами. Этот цитокин способен

232 вызывать специфическую антиген-зависимую пролиферацию различных
233 субпопуляций Т-лимфоцитов и стимулировать всех виды клеток-киллеров [2].

234 Кроме того, совместные действия IFN- γ и IL-2 значительно усиливают
235 продукцию антител классов IgM и IgG путем стимуляции плазматических
236 клеткок. Взаимодействие этих двух цитокинов оказывает значительное
237 влияние на эффективность гуморального иммунного ответа организма.

238 Механизм действия IL-2 включает активацию внутриклеточных
239 сигнальных путей, таких как JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR и Ras/MAPK. Эти
240 пути регулируют процессы транскрипции генов, необходимых для роста,
241 дифференцировки и выживания лимфоидных клеток. Кроме того, IL-2
242 способствует индукции экспрессии рецепторов для других важных цитокинов,
243 что дополнительно поддерживает гомеостаз лимфоидных клеток [8].

244 Таким образом, IL-2 выполняет важную роль в поддержании
245 оптимального уровня активности адаптивного иммунитета, обеспечивая
246 эффективную защиту организма против патогенов и опухолевых клеток.
247 Однако избыточная продукция IL-2 может привести к развитию заболеваний
248 и воспалительных процессов, поэтому важно поддерживать баланс между
249 продукцией и потреблением этого важного цитокина [7]. Мы обнаружили
250 однотипные (системно и локально) изменения в виде высокого содержания
251 этого цитокина при ХГРС относительно группы ПРС.

252 Низкие уровни цитокинов IFN- γ и IL-2 при ПРС могут указывать на
253 слабую интенсивность воспалительного ответа относительно ХРС без полипов
254 в нашем исследовании. Помимо этого, для ПРС характерен Th2 тип
255 иммунного ответа, где преобладает IL-4, антагонист IL-2. В другой работе
256 сравнение этих параметров установило высокие концентрации IFN- γ и IL-2 в
257 группе с кистами в околоносовых пазухах относительно пациентов с
258 отечными изменениями в пазухах [7].

259 IL-10 представляет собой ключевой регуляторный цитокин, играющий
260 важную роль в иммунной системе организма. Его действие характеризуется
261 ярко выраженной плеiotропностью. Основной функцией IL-10 является
262 подавление активации и функционирования Т-хелперных клеток первого типа
263 (Th1). Однако чрезмерная активность Th1-клеток может привести к развитию
264 аутоиммунных заболеваний и хронических воспалений.

265 IL-10 эффективно ингибирует продукцию провоспалительных
266 цитокинов, таких как IFN- γ . Кроме того, он уменьшает активность
267 макрофагов, снижая тем самым общий уровень воспаления в организме.
268 Важно отметить, что IL-10 также способен уменьшать экспрессию молекул
269 МНС-II, что приводит к снижению способности антиген-презентирующих
270 клеток стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов. Таким образом, IL-10
271 играет важнейшую роль в поддержании баланса между воспалением и
272 иммуносупрессией, предотвращая развитие патологических состояний,
273 связанных с избыточной активацией иммунной системы [4, 13]. Высокий
274 уровень IL-10 при ХГРС относительно ПРС показан нами на обоих
275 исследуемых уровнях. IL-10 является кофактором IL-2 и IL-17, синергистом

276 IL-4, стимулирует пролиферацию В-клеток, угнетает их апоптоз, стимулирует
277 синтез IgM и IgA [6, 13]. Таким образом IL-10 участвует во всех типах
278 иммунного ответа. Вероятно, при высоком уровне IL-4, это будет T2 тип. При
279 доминировании интерлейкинов IL-2 или IL-17, IL-10 будет усиливать Th1 или
280 Th3 тип, соответственно [1, 3]

281 IL-4 играет важную роль в регуляции иммунного ответа организма Th2
282 типа. Его действие проявляется в стимуляции синтеза специфических антител
283 класса IgE, необходимых для активации аллергических реакций и защиты
284 против паразитов. Кроме того, IL-4 стимулирует экспрессию молекул MHC-II,
285 обеспечивающих презентацию антигенов и активацию Th2. Однако влияние
286 IL-4 не ограничивается лишь стимулирующим действием на иммунную
287 систему. Он активно подавляет продукцию IFN- γ , ослабляя реакцию Th1-
288 подобных лимфоцитов, моноцитов и макрофагов. Такое антагонистическое
289 взаимодействие с IFN- γ обеспечивает баланс между гуморальным и
290 клеточным иммунитетом, предотвращая чрезмерную активацию
291 воспалительных процессов [6, 13].

292 Кроме того, IL-4 оказывает мощное воздействие на пролиферацию
293 различных клеток иммунной системы, включая дендритные клетки и
294 мононуклеары, способствуя снижению интенсивности воспаления. Таким
295 образом, основная биологическая роль IL-4 состоит в обеспечении настройки
296 иммунной реакции путем поддержания равновесия между различными типами
297 иммунных клеток и их взаимодействием. Это позволяет организму
298 эффективно справляться с инфекциями и патогенами, избегая избыточных
299 повреждений тканей вследствие чрезмерного воспаления [2, 14]. Нами
300 определено, что содержание IL-4 достоверно выше при ПРС относительно
301 пациентов с ХГРС. Полученные нами данные относительно высокого
302 содержания IL-4 на системном и местном уровне совпадают с данными
303 мировой литературы о доминирующем Th2 типе воспаления у пациентов с
304 ПРС [9, 11]. Для ХРС без полипов уровень IL-4 может быть в пределах
305 нормальных значений [7].

306 Аналогично действию IL-4 проявляют себя IL-5 и IL-13. IL-5 оказывает
307 воздействие на процессы, сопряжённые с развитием аллергических состояний
308 и респираторной гиперреактивности. Данный цитокин продуцируется
309 преимущественно антигенстимулированными Т-хелперными клетками
310 субпопуляции Th2 типа CD4+, часто совместно с другим важнейшим
311 регуляторным фактором — IL-4 [2,15].

312 Одним из важнейших аспектов биологической роли IL-5 является его
313 способность модулировать рост, дифференцировку и функциональное
314 состояние эозинофильных гранулоцитов. Стимуляция IL-5 вызывает
315 пролиферацию и созревание предшественников эозинофилов в костном мозге,
316 повышение выживаемости циркулирующих клеток и стимуляцию миграции
317 эозинофилов через эндотелий сосудов в очаг воспаления [4,15].

318 В результате происходит усиление локального накопления эозинофилов
319 в поражённых тканях, инициирование высвобождения ими

320 провоспалительных медиаторов и обеспечение прогрессирования
321 воспалительных изменений в слизистой оболочке носа [15]. В нашем
322 исследовании содержание IL-5 при ПРС системно и локально выше, чем у
323 пациентов с ХГРС. Полученные нами данные согласуются с результатами
324 некоторых исследований, где указывают на высокие концентрации IL-5 при
325 ПРС [9, 14]. Для группы ХРС без полипов концентрации IL-5 бывают как
326 высокие, так и низкие [7, 9].

327 Как упоминалось выше, IL-13 представляет собой цитокин, играющий
328 важную роль в иммунной системе организма. Он участвует в регуляции
329 воспалительных процессов, аллергических реакций и восстановлении тканей.
330 IL-13 продуцируется преимущественно Th2 лимфоцитами и другими
331 клетками, такими как эозинофилы и базофилы и угнетает продукцию
332 провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IFN- γ , синтез коллагена и
333 ремоделирование соединительной ткани. Он вызывает дифференцировку В-
334 клеток и продукцию антител класса IgE и стимулирует экспрессию молекул
335 адгезии на поверхности клеток эндотелия сосудов [14]. Эти свойства делают
336 IL-13 важным регулятором иммунного ответа и восстановления тканей после
337 повреждения. Для IL-13 нами показан факт высоких концентраций в
338 сыворотке крови и назальном отделяемом при ПРС относительно ХГРС, что
339 совпадает с мировой теорией Th2 ответа при ПРС.

340 IL-17A является представителем семейства провоспалительных
341 цитокинов и занимает важное место в работе адаптивного иммунитета. Синтез
342 данного белка осуществляется преимущественно Т-хелперными лимфоцитами
343 субпопуляции Th17, активируемыми специфическими
344 антигенпредставляющими клетками и стимулирующими каскад реакций,
345 направленных на элиминацию инфекционных агентов бактериальной и
346 грибковой природы. Биологическая функция IL-17A состоит в индукции
347 синтеза множества медиаторов воспалительного процесса — факторов
348 клеточного роста, хемотаксических белков, пептидов острофазового ответа,
349 стимулирующих миграцию гранулоцитов, моноцитов и макрофагов к очагу
350 поражения. Этот механизм является важным компонентом каскада реакций
351 макроорганизма для защиты от патогенных воздействий антигенов и
352 последующего ремоделирования повреждённых тканей [6].

353 Помимо защитного воздействия, гиперактивация сигнального пути IL-
354 17 способна провоцировать тяжёлые аутоиммунные заболевания, например,
355 псориаз, ревматоидный артрит и болезнь Крона [2,3]. Следовательно,
356 поддержание адекватного уровня IL-17 лежит в основе профилактики
357 деструктивных последствий избыточного воспаления.

358 Экспериментальные данные свидетельствуют о перспективности
359 фармакологической нейтрализации активности IL-17 в лечении хронических
360 воспалительных процессов [6, 10]. Высокое содержание IL-17 определено в
361 сыворотке крови и назальном отделяемом при ХГРС относительно больных с
362 ПРС. В литературе есть данные, демонстрирующие высокое содержание IL-17
363 при ХРС без полипов [12]. Это характерно для инфекционных процессов на

364 слизистой оболочке носа и околоносовых пазух. Однако, большие
365 концентрации IL-17 могут встречаться и при нейтрофильном типе ПРС,
366 характерным для стран Азии [10].

367 IL-1 β представляет собой полипептидный цитокин, обладающий
368 фундаментальной функцией в реализации и регуляции процессов острого и
369 хронического воспаления. Синтез данного интерлейкина осуществляется
370 преимущественно резидентными и мигрирующими клеточными элементами
371 иммунной системы — макрофагами, моноцитами, дендритическими клетками
372 и эпителиальными структурами слизистых оболочек. Интерлейкин-1 β
373 характеризуется многообразием биологических свойств, важнейшими из
374 которых являются иммуностимулирующее действие: IL-1 β инициирует каскад
375 сигнализационных событий, приводящих к увеличению экспрессии
376 рецепторов Toll-подобного типа, индуцирующих активацию
377 транскрипционного фактора NF- κ B, который, в свою очередь, запускает
378 продукцию цитокинов, таких как TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-17 и другие
379 [1,11]. Высокое содержание IL-1 β зафиксировано в сыворотке крови и
380 назальном отделяемом при ХГРС относительно группы ПРС. Полученные
381 нами данные согласуются с данными литературы, указывающими на высокие
382 содержания этого провоспалительного цитокина при ХРС без полипов и
383 низкое содержание при ПРС [9,12].

384 IL-8 представляет собой цитокин, вырабатываемый различными
385 клетками организма, включая макрофаги, лимфоциты и эндотелиальные
386 клетки. IL-8, как и описанный выше IL-1 β , играет ключевую роль в регуляции
387 воспалительных процессов, привлекая нейтрофилы и стимулируя их
388 активацию. Механизм действия IL-8 заключается в связывании с рецепторами
389 CXCR1 и CXCR2 на поверхности клеток-мишеней, что способствует
390 миграции нейтрофилов к месту воспаления и усилению их фагоцитоза и
391 продукции активных форм кислорода. Кроме того, IL-8 участвует в процессах
392 ангиогенеза и ремоделирования тканей, способствуя росту новых сосудов и
393 восстановлению поврежденных тканей. Его уровень повышается при
394 различных патологических состояниях, сопровождающихся гиперплазией
395 тканей [7,12]. Высокое содержание IL-8 зафиксировано в сыворотке крови и
396 назальном отделяемом при ХГРС относительно группы ПРС. Схожие данные
397 о высоких концентрациях IL-8 при ХРС без полипов описаны в литературе.
398 При ПРС уровень IL-8 был выше при смешанном эндотипе [4,11].

399 **6 Выводы**

400 В группе ПРС и ХГРС определены высокие уровни исследуемых
401 интерлейкинов относительно группы здоровых.

402 Для ПРС локально и системно определен Th2 тип иммунного ответа за
403 счет высоких концентраций IL-4, IL-5 и IL-13 относительно пациентов группы
404 контроля и группы ХГРС.

405 Для ХГРС локально и системно показан смешанный тип Th1/Th3
406 иммунного ответа из-за высокого содержания IFN- γ , IL-2, IL-10, IL-17A, IL-8
407 и IL-1 β относительно контроля и ПРС.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Общая характеристика групп исследования

Соста в группы	Группы пациентов			Достовер ность
	Конт роль	Полипо зный риносинусит	Хрониче ский гиперпластиче ский риносинусит	
Всего пациентов	43	33	35	P=0,076
Мужч ины	24	17	17	P=0,083
Женщ ины	19	16	18	P=0,079
Средн ий возраст, лет	39,5± 5,5	46,4±5, 4	41,3±4,6	P=0,081

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови при ПРС и ХРС без полипов, Ме (C₂₅-C₇₅).

Table 1. Concentrations of cytokines in blood serum in PRS and CRS without polyps, Me (C₂₅-C₇₅).

Цитокины пг/мл Indicators (pg/ml)	Контроль, Healthy (n=43) 1	Полипозный риносинусит, Polypous rhinosinusitis (n=33) 2	Хронический гиперпластический риносинусит, Chronic hyperplastic rhinosinusitis (n=35) 3
Цитокины 1 типа Cytokines type 1			
IFN-γ	0,7 (0-0,4)	2,32 (1,1-3,9) P ₁ <0,001	7,1 (3,7-5,4) P _{1,2} <0,001
IL-2	0,1 (0-0,2)	7,9 (3,1-5,8)	14,5 (8,45-10,1)

		$P_1 < 0,001$	$P_{1,2} < 0,001$
IL-10	0,96 (0,4-3,6)	2,8 (0,5-4,3) $P_1 < 0,001$	4,5 (2,8-6,2) $P_{1,2} < 0,001$
Цитокины 2 типа Cytokines type 2			
IL-4	0,1 (0-0,0)	17,9 (8,1-19,8) $P_1 < 0,001$	4,5 (3,45-8,1) $P_{1,2} < 0,001$
IL-5	0,5 (0,1-,1)	10,7 (7,1-15,6) $P_1 < 0,001$	5,4 (3,9-8,7) $P_{1,2} < 0,001$
IL-13	0,7 (0,2-1,75)	11,3 (9,1-19,4) $P_1 < 0,001$	3,9 (1,4-4,5) $P_{1,2} < 0,001$
Цитокины 3 типа Cytokines type 3			
IL-17A	0,6 (0,3-0,5)	2,56 (1,67-3,78) $P_1 < 0,001$	10,9 (7,4-11,73) $P_{1,2} < 0,001$
IL-1 β	0,5 (0,1-3,1)	3,9 (2,1-4,2) $P_1 < 0,001$	14,6 (7,0-15,2) $P_{1,2} < 0,001$
IL-8	0,0 (0-0)	4,8 (2,2-5,1) $P_1 < 0,001$	5,8 (5,7-6,2) $P_1 < 0,001$

Примечания: статистически достоверные различия: P_1 - с группой контроля; P_2 - с группой полипозного риносинусита.

Notes: statistically significant differences: p_1 - with the control group; p_2 - with the PRS group.

Таблица 2. Содержание цитокинов в назальных смывах при ПРС и ХРС без полипов, Ме (C₂₅-C₇₅).

Table 2. Cytokine concentrations in nasal washes in PRS and CRS without polyps, Me (C₂₅-C₇₅).

Цитокины пг/мл Indicators (pg/ml)	Контроль, Healthy (n=43) 1	Полипозный риносинусит, Polypous rhinosinusitis (n=33) 2	Хронический гиперпластический риносинусит, Chronic hyperplastic rhinosinusitis (n=35) 3
Цитокины 1 типа Cytokines type 1			
IFN- γ	0,6 (0-0,7)	2,46 (0,6-3,9) P ₁ <0,001	12,1 (6,7-9,4) P _{1,2} <0,001
IL-2	0,96 (0,4-3,6)	2,8 (0,5-4,3)	17,5 (9,8-11,2) P _{1,2} <0.001
IL-10	0,79 (0,2-1,4)	2,82 (1,5-5,7) P ₁ <0,001	14,2 (8,9-15,2) P _{1,2} <0,001
Цитокины 2 типа Cytokines type 3			
IL-4	0,1 (0-0,0)	25,9 (9,1-21,8) P ₁ <0,001	4,5 (1,45-8,1) P _{1,2} <0,001
IL-5	0,5 (0,1-,1)	19,7 (13,1-25,6) P ₁ <0,001	5,4 (3,9-8,7) P _{1,2} <0,001
IL-13	0,7 (0,2-1,75)	9,5 (8,3-11,4) P ₁ <0,001	3,9 (1,4.0-2,5) P _{1,2} <0,001
Цитокины 3 типа Cytokines type 3			
IL-17A	0,6 (0,3-0,9)	2,1 (1,67-3,78)	12,9 (8,4-15,7) P _{1,2} <0,001

IL-1 β	0,8 (0,1-3,1)	4,7 (3,1-5,8) P ₁ <0.001	6,7 (5,0-7,6) P _{1,2} <0,001
IL-8	0,1 (0,1-0,3)	3,7 (2,4-4,9)	6,8 (4,5-9,1) P _{1,2} <0,001

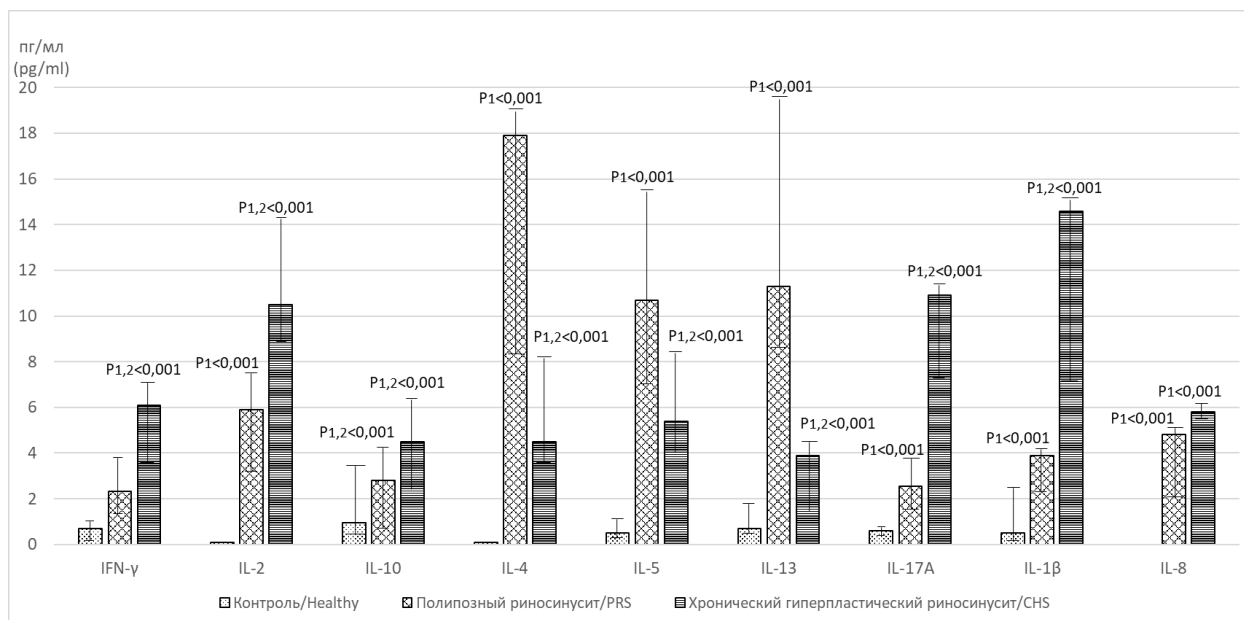
Примечания: статистически достоверные различия: P₁- с группой контроля; P₂ - с группой полипозного риносинусита.

Notes: statistically significant differences: p₁ - with the control group; p₂ - with the PRS group.

РИСУНОК

Рисунок 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови при ПРС и ХРС без полипов, Me (C₂₅-C₇₅).

Figure 1. Concentrations of cytokines in blood serum in PRS and CRS without polyps, Me (C₂₅-C₇₅).

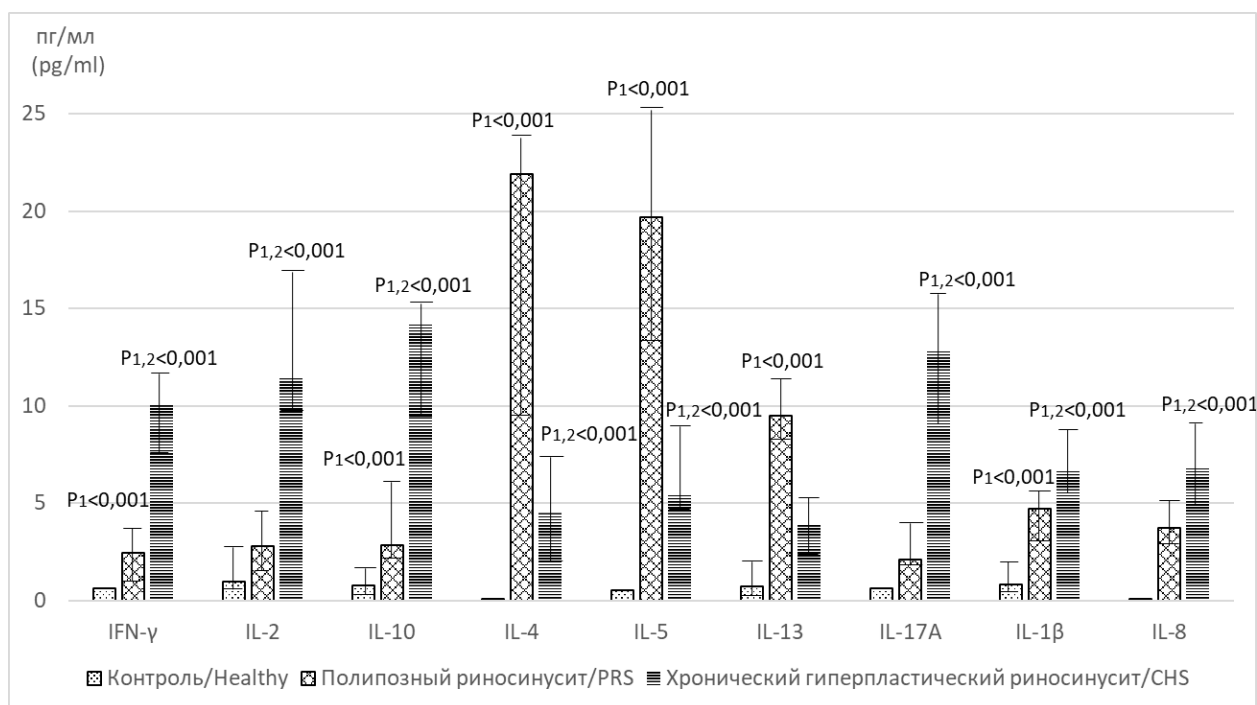


Примечание: статистически достоверные различия: P₁- с группой контроля; P₂ - с группой полипозного риносинусита.

Note: statistically significant differences: p₁ - with the control group; p₂ - with the PRS group

Рисунок 2. Содержание цитокинов в назальных смывах при ПРС и ХРС без полипов, Me (C₂₅-C₇₅).

Figure 2. Cytokine concentrations in nasal washes in PRS and CRS without polyps, Me (C₂₅-C₇₅).



Примечание: статистически достоверные различия: P₁- с группой контроля; P₂ - с группой полипозного риносинусита.

Note: statistically significant differences: p₁ - with the control group; p₂ - with the PRS group

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Лазарева Анна Михайловна,

к.м.н., 1. старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН) - обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС);

2. доцент кафедры медицинской биологии института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета;

адрес: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г;

телефон: 8(913)030-60-98;

e-mail: a.m.lazareva88@gmail.com

Lazareva Anna Mikhailovna,

PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" (FRC KSC SB RAS, KSC SB RAS) - a separate division of the Research Institute for Medical Problems of the North (RIMPS);

- Associate Professor, Department of Medical Biology, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University;

address: University, 660041, Russia, Krasnoyarsk, Svobodny Ave., 79;

телефон: 8(913)030-60-98;

e-mail: a.m.lazareva88@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна,

1. д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН) - обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС);

2. заведующий кафедрой медицинской биологии института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета

Smirnova Olga Valentinovna,

- MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" (FRC KSC SB RAS, KSC SB RAS) - a separate division of the Research Institute of Medical Problems of the North (RIMPS);

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ РИНОСИНУСИТАХ
CYTOKINE PROFILE IN RHINOSINUSITIS

10.15789/1563-0625-SOT-3279

**- Head of the Department of Medical Biology of the Institute of Fundamental
Biology and Biotechnology of the Siberian Federal University**

Блок 3. Метаданные статьи

СПЕЦИФИКА ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ПОЛИПОЗНОМ И
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТАХ
SPECIFICITY OF THE IMMUNE RESPONSE IN POLYPOUS AND
HYPERPLASTIC RHINOSINUSITIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ РИНОСИНУСИТАХ
CYTOKINE PROFILE IN RHINOSINUSITIS

Ключевые слова: полипозный риносинусит, хронический гиперпластический риносинусит, фенотип, иммунопатогенез, цитокины, тип иммунного ответа.

Keywords: polypous rhinosinusitis, chronic hyperplastic rhinosinusitis, phenotype, immunopathogenesis, cytokines, immune response type.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

04.08.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.	Астафьева Н.Г. Риниты: иммунные и неиммунные основы гетерогенного синдрома / Н.Г. Астафьева // Вестник терапевта. – 2019. – № 2. – С. 38.	Astaf`eva, N.G. Rinity` : immunny`e i neimmunny`e osnovy` geterogennogo sindroma / N.G. Astaf`eva // Vestnik terapevta, 2019, Vol. 2,pp. 38.	URL: https://journal.therapy.school/statyi/rinity-immunnye-i-neimmunnye-osnovy-geterogennogo-sindroma/
2.	Исаев П.Ю. Цитокины "кожного окна" при бронхиальной астме в сочетании с пищевой аллергией / П.Ю. Исаев, В.В. Климов, В.С. Свиридова // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 317–320.	Isaev, P.Yu. Citokiny` "kozhnogo okna" pri bronxial`noj astme v sochetanii s pishhevoj allergiej / P.Yu. Isaev, V.V. Klimov, V.S. Sviridova // Rossijskij immunologicheskij zhurnal, 2018, Vol.12, no. 3, pp. 317–320.	URL: https://rusimmun.ru/jour/issue/view/17
3.	Трушина Е.Ю. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина,	Trushina, E.Yu. Rol` citokinov kak molekulyarny`x markerov vospaleniya	https://science-education.ru/ru/article/view?id=27799

	Н.И. Баранова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С.179	pri neallergicheskoj bronxial`noj astme / E.Yu. Trushina, E.M. Kostina, N.I. Baranova // Sovremenny`e problemy` nauki i obrazovaniya, 2018, Vol. 4, pp. 79.	
4.	Boita M., Bucca C., Riva, G., Heffler E. Release of Type 2 Cytokines by Epithelial Cells of Nasal Polyps. J. Immunol. Res., 2016, no. 2016, pp. 264-287.	-	https://doi.org/10.1155/2016/2643297
5.	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. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology, 2020, no. 58, pp. 1-464.	-	https://doi.org/10.4193/Rhin20.600 .
6.	Jiao J., Duan S., Meng N., Li Y., Fan E. Role of IFN-gamma, IL-13, and IL-17 on mucociliary differentiation of nasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Clin. Exp. Allergy, 2016, no. 46, pp. 449-460.	-	https://doi.org/10.1111/cea.12644 .

7.	Klingler A.I., Stevens W.W., Tan B.K., Peters A.T., Poposki J.A., Grammer L.C., Welch K.C., Smith S.S., Conley D.B., Kern R.C. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. J. Allergy Clin. Immunol., 2021, no. 147, pp. 1306-1317.	-	https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395 .
8.	Meng J., Zhou P., Liu Y., Liu F., Yi X., Liu S., Holtappels G., Bachert C., Zhang N. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. Braz. j. otorhinolaryngol., 2013, no 1, pp. 3-39.	-	https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.01.007
9.	Mueller S.K., Wendler O., Nocera A., Grundtner P. Escalation in mucus cystatin 2, pappalysin-A, and periostin levels over time predict need for recurrent surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int. Forum Allergy Rhinol., 2019, no. 9, 1212-219.	-	https://doi.org/10.1002/alr.22407 .
10.	Nagarkar D.R., Poposki J.A., Tan B.K. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. J. Allergy Clin. Immunol, 2013, no. 132, pp. 593-600	-	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.005

11	Park S.K., Jin Y.D., Park Y.K., Yeon S.H., Xu J., Han R.N., Rha K.S. IL-25-induced activation of nasal fibroblast and its association with the remodeling of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. PLoS ONE 2017, 12, e0181806.	-	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181806
12	Soler Z.M., Yoo, F., Schlosser, R.J.; Mulligan, J., Ramakrishnan V.R., Beswick D.M., Alt J.A.; Mattos, J.L. Correlation of mucus inflammatory proteins and olfaction in chronic rhinosinusitis. Int. Forum Allergy Rhinol, 2020, no. 10, pp. 343-355.	-	https://doi.org/doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.021
13	Soyka M.B., Wawrzyniak P., Eiwegger T., Holzmann D., Treis A., Wanke K. Effective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. J. Allergy Clin. Immunol, 2012, no. 130, pp. 1087-1096.	-	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.052 .
14	Wise S.K., Laury A.M., Katz E.H., Den Beste, K.A. Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. Int. Forum	-	https://doi.org/10.1002/alr.21298 .

	Allergy Rhinol., 2014, no. 4, pp. 361-370.		
15 .	Yan B., Lou H., Wang, Y., Li, Y., Meng Y., Qi, S. Epithelium-derived cystatin SN enhances eosinophil activation and infiltration through IL-5 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J. Allergy Clin. Immunol., 2019, no. 144, pp. 455-469.	-	https://doi.org/doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.026