Коллектив авторов, 2020

Хаитов М.Р.¹, Дынева М.Е.¹, Савлевич Е.Л.², Кудлай Д.А.¹,
Гайсина А.Р.¹, Никольский А.А.¹, Шиловский И.П.¹,
Курбачева О.М.¹

Бронхиальная астма в сочетании с полипозным риносинуситом: клиническая характеристика и анализ локальной экспрессии гена *IL37*

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Бронхиальная астма (БА) в сочетании с полипозным риносинуситом (ПРС) считается одним из самых сложных фенотипов астмы, недостаточно охарактеризованным с точки зрения этиопатогенеза, а противоречивые данные многочисленных исследований создают трудности при составлении рекомендаций по диагностике и лечению данного состояния.

Цель исследования – анализ уровня локальной экспрессии гена *IL37* и Th1-, Th2-, Th17-цитокинов у пациентов с БА в сочетании с ПРС.

Материал и методы. В исследование включили 48 добровольцев, которых разделили на 4 группы: «Здоровые добровольцы», «Неаллергическая БА + ПРС» (нБА + ПРС), «Аллергическая БА + ПРС» (аБА + ПРС), «ПРС без БА». У всех участников исследования проведено клиничко-лабораторное, инструментальное, гистологическое исследование, оценка локальной экспрессии генов *IL37*, а также *IFNG*, *IL1B*, *IL4*, *IL5*, *IL13*, *IL17F* в полученном биопсийном материале (полипозная ткань) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Полученные результаты подтвердили взаимовлияние БА и ПРС, а, согласно опросникам SNOT-22 и ACQ-7, сочетание данных заболеваний приводило к более тяжелому и неконтролируемому течению и БА, и ПРС. Эти результаты коррелировали с повышением абсолютного и относительного количества эозинофилов в периферической крови ($p = 0,05$), выраженной эозинофильно-клеточной инфильтрацией стромы носовых полипов в группе «нБА + ПРС». Также мы установили, что локальная дисрегуляция Th1-, Th2-, Th17-иммунного ответа лежит в основе развития ПРС у пациентов с БА. Более того, высокая экспрессия гена *IL37* у пациентов с БА в сочетании с ПРС, особенно у пациентов с нБА + ПРС, возможно, говорит о включении компенсаторного механизма.

Заключение. ИЛ-37 можно рассматривать в качестве будущего молекулярного биомаркера выраженности воспаления при БА и ПРС. Дальнейшее изучение патогенеза БА и ПРС поможет понять механизмы, связывающие эти заболевания, и рассмотреть возможные молекулы мишени для биологической терапии.

Ключевые слова: ген *IL37*; бронхиальная астма; полипозный риносинусит; цитокины; воспаление; экспрессия генов

Статья поступила 29.10.2019. Принята в печать 16.12.2019.

Для цитирования: Хаитов М.Р., Дынева М.Е., Савлевич Е.Л., Кудлай Д.А., Гайсина А.Р., Никольский А.А., Шиловский И.П., Курбачева О.М. Бронхиальная астма в сочетании с полипозным риносинуситом: клиническая характеристика и анализ локальной экспрессии гена *IL37*. Иммунология. 2020; 41 (1): 54–63. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-54-63

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке граната Российского научного фонда № 19-15-00272.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Иммунология ■ Том 41 ■ № 1 ■ 2020

Для корреспонденции
Дынева Мирангуль Есенгельдыевна –
аспирант,
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России, Москва,
Российская Федерация
E-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

Khaitov M.R.¹, Dyneva M.E.¹, Savlevich E.L.², Kudlay D.A.¹, Gaysina A.R.¹,
Nikolsky A.A.¹, Shilovsky I.P.¹, Kurbacheva O.M.¹

Asthma associated with nasal polyps: clinical characteristics and analysis of local expression of *IL37* gene

¹ National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Asthma associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is considered to be one of the most complex phenotypes of asthma, not sufficiently characterized in terms of etiopathogenesis. Conflicting data from numerous studies create difficulties in making recommendations for the diagnosis and treatment of this condition.

The aim of our study was to analyze the level of local expression of the *IL37* gene and Th1-, Th2-, Th17-cytokines in patients with asthma associated with CRSwNP.

Material and methods. 48 volunteers were included and divided into 4 groups: «Healthy volunteers», «Atopic asthma + CRSwNP», «Not-atopic asthma + CRSwNP», «CRSwNP without asthma». All participants in the study underwent clinical, laboratory, instrumental, histological examination, assessment of local expression of *IL37* gene, as well as *IFNG*, *IL1B*, *IL4*, *IL5*, *IL13*, *IL17F* in the obtained biopsy material (polypous tissue) using RT-PCR.

Results. Our results confirmed the mutual influence of asthma and CRSwNP, and according to the SNOT-22 and ACQ-7 questionnaires, a combination of these diseases led to a more severe and uncontrolled course of both asthma and CRSwNP. These results correlated with an increase in the absolute and relative number of eosinophils in peripheral blood ($p = 0.05$) and by eosinophilic cell infiltration of nasal polyp stroma in the not-atopic asthma associated CRSwNP. We also found that local dysregulation of the Th1-, Th2-, Th17-immune response underly the development of CRSwNP in patients with asthma. Moreover, the high expression of *IL37* gene in patients with asthma associated with CRSwNP, and especially in patients with not-atopic asthma associated with CRSwNP, probably indicates the inclusion of the compensatory mechanism.

Conclusion. *IL37* can be considered as the future molecular biomarker of the severity of inflammation in asthma and CRSwNP. Further study of the pathogenesis of asthma and CRSwNP will help to understand the mechanisms that bind these diseases and consider possible target molecules for biological therapy.

Keywords: *IL37* gene; bronchial asthma; chronic rhinosinusitis with nasal polyps; cytokines; inflammation; gene expression

Received 29.10.2019. Accepted 16.12.2019.

For citation: Khaitov M.R., Dyneva M.E., Savlevich E.L., Kudlay D.A., Gaysina A.R., Nikolsky A.A., Shilovsky I.P., Kurbacheva O.M. Asthma associated with nasal polyps: clinical characteristics and analysis of local expression of *IL37* gene, *Immunologiya*. 2020; 41 (1): 54–63. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-54-63 (in Russian)

Acknowledgements. Work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-15-00272.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Бронхиальная астма (БА) и полипозный риносинусит (ПРС) представляют собой распространенные воспалительные заболевания органов дыхания, часто сочетающиеся между собой [1]. В мире от БА страдают от 4 до 18 % населения; в России заболеваемость находится в пределах 5–8 % [2, 3]. По данным различных эпидемиологических исследований, среди больных ПРС астму диагностируют значительно чаще, чем в общей популяции, – у 45–76 %, из них у 14 % пациентов выявляется непереносимость нестероидных противо-

воспалительных препаратов [4]. Обнаружена четкая связь развития ПРС у больных БА по мере увеличения возраста. Установлено, что у больных БА старше 40 лет ПРС встречается в 4 раза чаще, чем у пациентов до 40 лет (12,4 против 3,1 %) [5]. Кроме того, сочетание у женщин ПРС и БА встречается значительно чаще, чем у мужчин (66 против 46 %). Следует отметить, что течение ПРС у женщин было более тяжелым и требовало большего количества оперативных вмешательств по сравнению с мужчинами [6]. Указанные заболева-

For correspondence
Miramgul E. Dyneva –
Junior Researcher,
NRC Institute of Immunology,
FMBA of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

ния традиционно рассматриваются как независимые, однако в последние годы появляются публикации, доказывающие обратное [4, 7]. Вгусе и соавт. выявили повышенную частоту встречаемости полипов у пациентов с БА, которая составила 31,4 % при легкой форме БА, а в группе пациентов со средней и тяжелой формой БА – 48,3 и 94,4 % [8]. Yacoub и соавт. обнаружили, что 53 % пациентов с ПРС имели БА, которая способствовала рецидивирующему формированию полипов [7]. Российские исследователи также подтвердили взаимосвязь БА и ПРС, продемонстрировав в своем исследовании повышенную встречаемость полипов у пациентов со средне-тяжелым (47,9 %) и тяжелым (41,2 %) течением БА [4]. По всей видимости, воспаление в верхних дыхательных путях поддерживает воспаление нижних дыхательных путей, и наоборот.

В связи с продолжающимся ростом заболеваемости БА и ПРС, недостаточностью существующей терапии тяжелых форм БА, особенно при сочетании с ПРС, главной задачей является поиск новых подходов для их диагностики и терапии, которая на сегодняшний день остается наиболее актуальной. В то же время разработка новых средств лечения и поиск биомаркеров невозможны без детального понимания молекулярных и клеточных механизмов патогенеза БА и ПРС.

Недавние успехи молекулярной иммунологии позволили установить, что в инициации и поддержании БА и ПРС непосредственное участие принимают эозинофилы и нейтрофилы, а также Th1-, Th2- и Th17-клетки, продуцирующие такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-22. В результате формируются основные признаки заболеваний: развитие гиперчувствительности дыхательных

путей, инфильтрация провоспалительных клеток (нейтрофилов и эозинофилов) в зону воспаления (ткань легких при БА и слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух при ПРС) и ремоделирование респираторного тракта. Центральную роль при воспалении различного генеза, а в первую очередь при БА и ПРС, играют цитокины семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1). Семейство ИЛ-1 включает 7 лигандов, выполняющих функцию агонистов (ИЛ-1 α и β , ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-36 α , β и γ), 3 лиганда – антагониста рецепторов (ИЛ-1Ra, ИЛ-36Ra, ИЛ-38) и один противовоспалительный цитокин (ИЛ-37) [9, 10]. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли ИЛ-37 в патогенезе БА и ПРС, поскольку рецептор для данного цитокина локализуется на различных клетках иммунной системы, вовлеченных в патогенез как БА, так и ПРС, что говорит о его возможном участии в развитии этих заболеваний. В литературе часто упоминается, что ИЛ-37 является негативным регулятором воспалительного процесса при хронических воспалительных заболеваниях, который он проявляет путем прямого воздействия на эозинофилы, Т- и эпителиальные клетки [11]. Однако данные о его системной и локальной активности, которые мы получаем из многочисленных исследований, оказываются противоречивыми, порождая множество других вопросов.

В данном исследовании мы дали клинко-диагностическую характеристику пациентов, оценили степень эозинофильно-клеточной инфильтрации полипозной ткани, изучили уровень экспрессии гена *IL37* и Th1-, Th2-, Th17-цитокинов в ткани полипа и проанализировали изменения баланса Th2/Th1 (*IL13/IFNG*), Th2/Th17 (*IL13/IL17F*), Th17/Th1 (*IL17/IFNG*).

Рис. 1. Степень выраженности лейкоцитарной воспалительной инфильтрации стромы полипов полости носа. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Таблица 1. Последовательности праймеров и их зондов после проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени

Ген	Название праймера/зонда	Последовательности
<i>IFNG</i>	Прямой	5'-CATCACCATTGGCAATGAG-3'
	Обратный	5'-TGAGGCTAATGCAAAGAAGAT-3'
	Зонд	(FAM) GGTCTGGACTCTGGGAATCTCATAGCAG (BHQ1)
<i>IL1B</i>	Прямой	5'-TGTACAAGGAGAAGAAAGTAATGAC-3'
	Обратный	5'-TCTTGTGAAGACAAATCGC-3'
	Зонд	(ROX) CCTGCGTGTGAAAGATGATAAGCC (RTQ2)
<i>IL4</i>	Прямой	5'-TGATCCGATTCTGAAACG-3'
	Обратный	5'-TTCCAACGTACTCTGGTTGG-3'
	Зонд	(ROX) CCTGGCGGGCTTGAATTCCTGTC (RTQ2)
<i>IL5</i>	Прямой	5'-CACCAACTGTGCACTGAAG-3'
	Обратный	5'-GTCAATGTATTTCTTTATTAAGGACAAG-3'
	Зонд	(ROX) CACACTGGAGAGTCAAAGTGTGCAAGG (RTQ2)
<i>IL13</i>	Прямой	5'-TGACCACGGTCATTGCTCTCAC-3'
	Обратный	5'-TCTGGTTCTGGGTGATGTTGACC-3'
	Зонд	TCTACAGCCCTCAGGGAGCTCATTGA
<i>IL17F</i>	Прямой	5'-CAGGAGGTAGTATGAAGCTTGAC-3'
	Обратный	5'-CAAGTGACAGTGAATTCCAGG-3'
	Зонд	(ROX) CAGCGCGTTTCCATGTCACGTAAC (RTQ2)
<i>IL37</i>	Прямой	5'-GTCCAAAGGTGAAGAACTTAAAC-3'
	Обратный	5'-TGAGGCTAATGCAAAGAAGAT-3'
	Зонд	(FAM) GGTCTGGACTCTGGGAATCTCATAGCAG (BHQ1)

Материал и методы

Пациенты. Были отобраны 48 взрослых добровольцев, которые на основании критериев включения/исключения распределены на 4 группы. 1-я группа: здоровые добровольцы, 2-я группа: пациенты с неаллергической БА + ПРС (нБА + ПРС), 3-я группа: пациенты с аллергической БА + ПРС (аБА + ПРС), 4-я группа: пациенты с ПРС без БА. Исследование предварительно было одобрено в локальном этическом комитете, в дальнейшем у каждого добровольца было взято информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Во всех исследуемых группах проводилось клинико-лабораторное, инструментальное и аллергологическое обследование, включающее клинический анализ крови, спирометрию, сбор аллергологического анамнеза и постановку кожных прик-тестов с использованием диагностических водно-солевых растворов аллергенов компании АО «Биомед» им. И.И. Мечникова: аллерген из домашней пыли, библиотечной пыли, пера подушек, аллерген эпидермальный из шерсти кошки и собаки, аллерген *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, которые имели концентрацию $10\,000 \pm 2500$ PNU/мл. Также использовались водно-солевые растворы аллергенов АО «НПО «Микроген»: микст-аллерген из пыльцы деревьев, луговых и сорных трав, которые имели концентрацию $10\,000$ PNU/мл. Помимо водно-солевых растворов аллергенов, использовали тест-контрольную жидкость компании АО «НПО Микроген» и раствор гистамина 0,1 % компании ТОО «Бурли». При отсутствии в анамнезе БА, но наличии жалоб и нормальных показателей функции внешнего дыхания для подтверж-

дения наличия БА проводили пробу с бронхолитиком (сальбутамол в дозе 400 мкг однократно). Оценка состояния контроля БА основывалась на опроснике ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire – опросник контроля астмы).

Наличие двустороннего ПРС было подтверждено эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии околоносовых пазух (ОНП). При эндоскопическом осмотре полости носа устанавливали степень распространенности полипозных вегетаций по рекомендациям EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis) 2012 г. [12]. Пациентов с изолированными антрохоанальными или односторонними полипами носа не включали в исследование. Оценку состояния контроля ПРС проводили с использованием опросника SNOT-22 (Sino-nasal outcome nest – 22 questions – опросник контроля исхода болезней носа и околоносовых пазух). Всем пациентам проведена эндоскопическая полипотомия, а у группы здоровых добровольцев осуществлялся хирургический забор фрагментов слизистой оболочки задних концов нижних носовых раковин при проведении плановой конхотомии.

Гистологическое исследование. Операционный материал фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине при pH 7,2–7,4 на протяжении 12–24 ч. Проводку материала, заключение в парафин, приготовление гистологических препаратов и окраску гематоксилином и эозином проводили по общепринятой методике. Для микротомии использовали ротационный микротом с ручным приводом Leica RM2235 (Германия). Исследование проводили на микроскопе Zeiss

Таблица 2. Демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Здоровые добровольцы	нБА + ПРС	аБА + ПРС	ПРС без БА
Количество субъектов	12	12	12	12
Пол (женщины/мужчины, n, %)	7/5 (58,33 %/ 41,67 %)	8/4 (66,67 %/ 33,33 %)	10/2 (83,33 %/ 16,67 %)	4/8 (33,33 %/ 66,67 %)
Возраст, годы	34,4 ± 4,64	49,5 ± 4,56	49,33 ± 4,11	52,83 ± 3,15
Продолжительность БА, годы		7,92 ± 2,28	12,17 ± 2,53	
Продолжительность ПРС, годы		7,42 ± 1,90	11,17 ± 2,87	14,17 ± 3,75
<i>Обострения БА в течение последних 12 мес</i>				
1 раз, %		58,33	91,67	
2 раза, %		16,67	8,33	
3 раза, %		8,33		
<i>Госпитализации по поводу БА в течение последних 12 мес</i>				
1 раз, %		58,33	91,67	
2 раза, %		8,33	8,33	
Курсы системными и/или пероральными глюкокортикоидами, %		41,67	33,33	0
Эндоскопическая полипотомия носа >4 раз за весь период болезни, %		58,33	33,33	25,0
Непереносимость НПВС, %		50	41,7	8,3
<i>Тип сенсibilизации</i>				
Круглогодичные аллергены, %			50	
Круглогодичные и пыльцевые аллергены, %			33	
Пыльцевые аллергены, %			17	

Примечание. * – статистически значимо отличается от группы «Здоровые добровольцы», $p < 0,05$; ** – статистически значимо отличается от группы «ПРС», $p < 0,05$; ° – статистически значимо отличается от группы «аБА + ПРС», $p < 0,05$. Здесь и в табл. 3, 4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

AxioScore A1 (Германия) при увеличениях $\times 100$, $\times 400$. Оценивали эпителиальную выстилку полипа или его фрагментов, состояние желез, выраженность отека и фибрирования стромы, а также плотность и состав воспалительной инфильтрации, которые определяли не менее чем в 10 репрезентативных полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$. Для установления плотности инфильтрата проводили подсчет эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов, тучных клеток с последующим вычислением среднего арифметического значения. В зависимости от величины последнего условно выделяли 3 степени выраженности лейкоцитарной воспалительной инфильтрации: слабую (I степень), умеренную (II степень) и значительную (III степень). К I степени относили случаи, в которых рассчитанное на 10 полей зрения среднее арифметическое значение не превышало 200 клеток, при II степени среднее арифметическое варьировало от 201 до 400 клеток, при III степени среднее арифметическое превышало 400 клеток (рис. 1).

По количественным показателям числа эозинофилов и нейтрофилов в воспалительном инфильтрате определяли эозинофильно-нейтрофильный индекс (ЭНИ), равный отношению среднего арифметического числа эозинофилов к среднему арифметическому числу нейтрофилов в 10 учтенных полях зрения. Ниже приведена формула вычисления:

$$\text{ЭНИ} = \frac{\text{Среднее арифметическое число эозинофилов в 10 полях зрения}}{\text{Среднее арифметическое число нейтрофилов в 10 полях зрения}}$$

Подготовка образцов для проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Замороженные образцы тканей разрезали на маленькие кусочки и помещали в специальные пробирки для гомогенизации, содержащие лизирующий буфер; в дальнейшем их гомогенизировали при 45 000 об/мин. Пробирки с гомогенатами центрифугировали и отбирали надосадочную жидкость, из которой выделяли РНК с помощью набора для выделения нуклеиновых кислот QIAGEN (Германия). Далее при помощи реагентов для проведения обратной транскрипции (OT-01 «СИНТОЛ», Россия) была выделена кДНК для проведения ПЦР-РВ.

ПЦР-РВ проводили с использованием прибора ICycler iQ5 (Bio-Rad, США). Последовательности праймеров представлены в табл. 1.

Статистическая обработка полученных данных.

Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ Statistica 12.0. Данные приводили в виде средней арифметической $\pm$ стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Статистическую значимость различий определяли с помощью непараметрического критерия – U-теста Манна–Уитни. Различия

считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа связи двух числовых показателей использовали ранговую корреляцию Спирмена. Корреляция считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

У всех пациентов, включенных в исследование, собирали подробный анамнез жизни, заболевания, а также аллергологический анамнез. Данные представлены в табл. 2.

Во всех исследуемых группах преобладали женщины, но в группе «ПРС без БА» соотношение женщин и мужчин составило 33,33 и 66,67 %, достоверных отличий между данными группами не было ($p = 0,965$) (см. табл. 2). Средняя продолжительность БА была $7,9 \pm 2,50$ года для 2-й группы и $12,2 \pm 2,77$ года для 3-й группы, статистически значимых различий не наблюдалось. Продолжительность ПРС во 2-й группе – $7,4 \pm 2,09$ года, в 3-й группе – $11,2 \pm 3,14$ года, в 4-й группе – $14,2 \pm 4,12$ без статистически значимых различий между этими группами. В данном исследовании мы также анализировали частоту обострений и случаев госпитализации по поводу БА, хирургических вмешательств (эндовидеоскопическая полипотомия носа) по поводу ПРС за весь период болезни, как предлагает Европейский ринологический исследовательский форум (www.rhinologyresearch.eu), организованный EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases). Выявлено, что больший процент (91,67 %) госпитализаций приходится на группу «аБА + ПРС» по сравнению с группой «нБА + ПРС» (58,33 %), но статистически значимых различий между ними не наблюдалось ($p = 0,214$) (см. табл. 2). Однако частота обострений по поводу БА превалировала именно в группе «нБА + ПРС», где пациенты отличались более тяжелым течением БА, что приводило к увеличению объема лечения системными и/или пероральными глюкокортикоидами. Что касается частоты хирургических вмешательств, из данных, приведенных в табл. 2, следует, что наибольший процент полипотомий, проводившихся более 4 раз, был в группе

«нБА + ПРС» по сравнению с группами «аБА + ПРС» и «ПРС без БА», но статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,312$ и $p = 0,175$ соответственно).

В процессе аллергологического обследования выявлено преобладание сенсибилизации к круглогодичным аллергенам – 50 и 33 % как к круглогодичным, так и к пыльцевым аллергенам, а вот сенсибилизация только к пыльцевым аллергенам составила всего 17 %. При сборе анамнеза также учитывалась лекарственная непереносимость нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которая часто встречается при ПРС и БА. В когорте больных, вошедших в наше исследование, непереносимость НПВС преобладала в группе «нБА + ПРС» с выявленной достоверной разницей по сравнению с группой «ПРС без БА» ($p = 0,031$, см. табл. 2). Поэтому необходимо рассматривать лекарственную непереносимость НПВС как один из признаков выраженности эозинофильного воспаления при сочетании БА и ПРС.

Согласно данным опросника ACQ-7, БА была неконтролируемой как в группе «нБА + ПРС», так и в группе «аБА + ПРС», что подтверждается снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – $2,13 \pm 0,68$ л ($p = 0,0006$) и $2,5 \pm 0,21$ л ($p = 0,006$) соответственно по сравнению с группой «Здоровые добровольцы» ($3,3 \pm 0,16$ л). При сравнении пациентов с нБА и аБА в сочетании с ПРС и пациентов с ПРС без БА ($3,35 \pm 0,28$ л) имелись статистически значимые отличия ($p = 0,03$ и $0,002$ соответственно), но при сравнении между группой «нБА + ПРС» и «аБА + ПРС» статистически значимых различий не наблюдалось ($p = 0,12$). В группе «ПРС без БА» статистически значимых отличий ($p = 0,91$) ОФВ₁ от группы «Здоровые добровольцы» не установлено. При оценке ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированной жизненной емкостью легких) выявлено снижение в группах «нБА + ПРС» ($63,8 \pm 3,06$ %; $p = 0,0001$), «аБА + ПРС» ($66,1 \pm 2,96$ %; $p = 0,003$), «ПРС без БА» ($77,3 \pm 2,20$ %; $p = 0,02$) по сравнению с группой «Здоровые добровольцы» ($82,1 \pm 1,85$ %), но также имеется статистически значимое снижение данного показателя у пациентов с нБА и аБА в сочетании с ПРС по сравнению с пациентами с ПРС без БА ($p = 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3. Данные лабораторно-инструментального обследования пациентов

Характеристика	Здоровые добровольцы	нБА + ПРС	аБА + ПРС	ПРС без БА
ОФВ ₁ , л	$3,30 \pm 0,16$	$2,07 \pm 0,19^{* **}$	$2,48 \pm 0,12^{* **}$	$3,35 \pm 0,28$
ОФВ ₁ , % должных величин	$107,4 \pm 2,95$	$74,25 \pm 5,09^{* **}$	$81,09 \pm 5,68^{* **}$	$103,75 \pm 5,25$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % должных величин	$82,99 \pm 1,69$	$63,73 \pm 2,79^{* **}$	$66,11 \pm 2,82^{* **}$	$77,25 \pm 2,01^{*}$
АСQ-7, баллы		$2,09 \pm 0,22$	$2,09 \pm 0,12$	
SNOT-22, баллы		$47,25 \pm 6,55$	$53,33 \pm 5,06^{* **}$	$38,08 \pm 4,24$
Эозинофилы крови, абсолютное количество $\times 10^9$	$0,08 \pm 0,01$	$1,06 \pm 0,19^{* ** \circ}$	$0,48 \pm 0,12^{*}$	$0,25 \pm 0,04^{*}$
Эозинофилы крови, относительное количество, %	$1,45 \pm 0,24$	$12,58 \pm 2,08^{* ** \circ}$	$6,33 \pm 1,26^{*}$	$4,08 \pm 0,61^{*}$
ЭНИ		$14,94 \pm 6,29$	$6,58 \pm 2,21$	$17,35 \pm 6,23$

Примечание. * – статистически значимо отличается от группы «Здоровые добровольцы», $p < 0,05$; ** – статистически значимо отличается от группы «ПРС», $p < 0,05$; $\circ$ – статистически значимо отличается от группы «аБА + ПРС», $p < 0,05$.

При оценке выраженности симптомов риносинусита по опроснику SNOT-22, где тяжесть состояния прямо пропорциональна количеству набранных баллов, статистически значимые изменения были выявлены в группе «аБА + ПРС» ($p = 0,02$) по сравнению с группой «ПРС без БА».

В периферической крови при подсчете эозинофилов у пациентов с ПРС без БА их абсолютное и относительное количество было достоверно выше по сравнению с группой «Здоровые добровольцы» ($0,08 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л, абсолютное количество и $1,45 \pm 0,24$ %, относительное количество) и составило $0,25 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л и $4,08 \pm 0,61$ % соответственно ($p = 0,004$) (см. табл. 3). Максимальное повышение абсолютного и относительного числа эозинофилов наблюдалось в группе «нБА + ПРС» ($1,06 \pm 0,17 \times 10^9$ кл/л, абсолютное, $12,58 \pm 2,08$ %, относительное количество, $p = 0,00005$) по сравнению с группой «ПРС без БА» и пациентами с аБА в сочетании с ПРС ($0,48 \pm 0,12 \times 10^9$ кл/л, абсолютное, $6,33 \pm 1,26$ %, относительное количество, $p = 0,002$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют об утяжелении течения как БА, так и ПРС, что подтверждается данными не только опросников, но и лабораторных и инструментальных методов обследования.

При выполнении патоморфологического исследования ткани полипов в зависимости от преобладания клеток все полипы были разделены на эозинофильные, нейтрофильные и, в случае равного количества соотношения эозинофилов и нейтрофилов, смешанные. В группе «нБА + ПРС» диагностировано 58,33 % эозинофильных, 16,67 % нейтрофильных и 8,33 % смешанных полипов, в группе «аБА + ПРС» 66,67 % эозинофильных полипов, а полипов с преобладанием нейтрофилов не обнаружено. В группе «ПРС без БА» выявлено 50 % эозинофильных, 16,67 % нейтрофильных и 16,67 % смешанных полипов. При изучении соотношения эозинофилов и нейтрофилов в полипозной ткани выявлено, что в группах «нБА + ПРС» ($14,94 \pm 6,29$, $p = 0,436$) и «ПРС без БА» ($17,35 \pm 6,23$, $p = 0,403$) ЭНИ был самым высоким по сравнению с группой «аБА + ПРС» (табл. 3), без статистически значимых различий. Корреляционный анализ с расчетом ранговой корреляции Спирмена не выявил достоверной корреляции между абсолютными или относительными значениями эозинофилов периферической крови и эозинофильной инфильтрацией ткани полипов ($p = 0,116$). Степень клеточной инфильтрации,

характеризующая интенсивность местной воспалительной реакции, представлена на рис. 2.

Преобладание Th2- и Th17-механизмов у пациентов с неаллергической и аллергической бронхиальной астмой в сочетании с полипозным риносинуситом

Во всех исследуемых группах наблюдалось статистически значимое повышение экспрессии генов *IL13* и *IL1B*, которые составили $2,13 \pm 0,14$ ($p = 0,0001$) и $1,77 \pm 0,13$ ($p = 0,001$) для пациентов из группы «нБА + ПРС», $2,03 \pm 0,17$ ($p = 0,0001$) и $1,78 \pm 0,12$ ($p = 0,001$) – из группы «аБА + ПРС», $1,53 \pm 0,09$ ($p = 0,005$) и $1,75 \pm 0,24$ ($p = 0,012$) – из группы «ПРС без БА» соответственно по сравнению с группой «Здоровые добровольцы» ($1,01 \pm 0,12$ и $0,99 \pm 0,14$) (рис. 3). Однако были отмечены статистически значимые ($p = 0,001$) изменения уровня гена *IL13*, выражающиеся в более высокой экспрессии данного цитокина у пациентов с неаллергической и аллергической БА в сочетании с ПРС по сравнению с группой пациентов с ПРС без БА, при этом ген *IL4* не детектировался во время исследования. Экспрессия гена *IFNG* была также статистически значимо повышена во всех исследуемых группах и составила $1,73 \pm 0,08$ ($p = 0,0003$) для группы «нБА + ПРС», $1,65 \pm 0,09$ ($p = 0,0005$) – для группы «аБА+ПРС», $1,49 \pm 0,05$ ($p = 0,002$) – для группы «ПРС без БА» по сравнению с группой «Здоровые добровольцы» ($0,99 \pm 0,12$). При сравнении данных экспрессии гена *IFNG* между группами «нБА+ПРС», «нБА+ПРС» и «ПРС без БА» статистически значимое повышение выявлено только в группе «нБА + ПРС» ($p = 0,05$). При рассмотрении уровня экспрессии гена *IL5* установлена следующая тенденция: наиболее высокая экспрессия наблюдалась в группе «нБА + ПРС» ($2,13 \pm 0,14$, $p = 0,0001$) как по сравнению с группой «Здоровые добровольцы», так и по сравнению с группой «аБА + ПРС» и «ПРС без БА» ($p = 0,014$). Уровень экспрессии *IL17F* для групп «нБА + ПРС» ($1,60 \pm 0,09$, $p = 0,0008$) и «аБА + ПРС» ($1,63 \pm 0,10$, $p = 0,001$) был статистически значимо выше как по сравнению с группой «Здоровые добровольцы» ($0,99 \pm 0,13$), так и по сравнению с пациентами группы «ПРС без БА» ($1,24 \pm 0,07$, $p = 0,005$ и $p = 0,001$ соответственно) (см. рис. 3).

На основе данных об экспрессии вышеуказанных цитокинов мы оценили изменения баланса Th1-, Th2- и Th17-иммунного ответа и отметили преобладание Th2- и Th17-механизмов при развитии полипов у пациентов с нБА и аБА (рис. 4).

Повышение локальной экспрессии гена *IL37* у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с полипозным риносинуситом

Экспрессия гена *IL37* была статистически значимо повышена в группе «нБА + ПРС» ($3,82 \pm 0,54$; $p = 0,0001$), «аБА + ПРС» ($1,99 \pm 0,23$; $p = 0,003$) и в группе «ПРС без БА» ($2,38 \pm 0,38$; $p = 0,001$) по сравнению с группой «Здоровые добровольцы» ($0,99 \pm 0,16$). Однако у пациентов с нБА в сочетании с ПРС экспрессия гена *IL37* была более выражена по сравнению с группой «ПРС без БА» ($p = 0,03$). Необходимо отме-

Рис. 2. Степень клеточной инфильтрации полипозной ткани

Рис. 3. Экспрессия генов цитокинов в полипозной ткани

Здесь и на рис. 4: * – статистически значимо отличается от группы «Здоровые добровольцы», $p < 0,05$; ** – статистически значимо отличается от группы «ПРС без БА», $p < 0,05$; 0 – статистически значимо отличается от группы «аБА + ПРС», $p < 0,05$.

тить, что в группе «нБА + ПРС» выявлена самая высокая экспрессия *IL37* – в 1,9 раза (см. рис. 3) по сравнению с группой «аБА + ПРС» ($p = 0,009$). Проведен корреляционный анализ с расчетом ранговой корреляции Спирмена для изучения взаимосвязи экспрессии генов *IL37* и *IFNG*, *IL1B*, *IL5*, *IL13*, *IL17F* в полипозной ткани пациентов с нБА и аБА в сочетании с ПРС и ПРС без БА. В ходе статистического анализа выявлены статистически значимые ($p = 0,05$) прямые связи между экспрессией данных цитокинов. При анализе полученных данных отмечена более сильная связь между генами *IL37* и *IFNG*, *IL13*, *IL17F*, что говорит о взаимосвязи активности данных цитокинов.

Обсуждение

Концепция единства дыхательных путей лежит в основе множества исследований, которые изучали взаимовлияние БА и ПРС, показав их общие черты в формировании воспаления и ремоделирования. В процессе обработки полученных данных мы получили результаты, которые свидетельствовали о неконтролируемом течении БА при сочетании с ПРС, подтверждающиеся данными ACQ-7, статистически значимым снижением $ОФВ_1$ и соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ как по сравнению с группой «Здоровые добровольцы», так и с группой «ПРС без БА». Тем временем, согласно опроснику SNOT-22, где отмечалось статистически значимое повышение в группе «аБА + ПРС» по сравнению с другими группами, БА осложняет течение ПРС, что также подтверждается данными эндовидеоскопической полипотомии носа. Согласно рекомендациям EUFORIA, течение ПРС можно считать агрессивным при проведении полипотомии носа более 4 раз за весь период болезни, а последующие полипотомии у данной категории пациентов неэффективны. Пациенты с нБА и аБА в сочетании с ПРС имели больший процент полипотомий, проведенных более 4 раз, что говорит

о более тяжелом и агрессивном течении ПРС. Если посмотреть на особенности течения БА, можно увидеть, что пациенты с нБА в сочетании с ПРС характеризовались более тяжелым течением БА, так как они имели не только низкие показатели $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, но и существенные изменения клеточного состава крови и полипозной ткани по сравнению с другими исследуемыми группами, что проявлялось в наиболее выраженном отклонении от нормы относительного и абсолютного числа эозинофилов крови и выраженной эозинофильно-клеточной инфильтрацией полипозной ткани. Данный факт опровергает предубеждение о выраженном эозинофильном процессе только при наличии аллергии. Безусловно, в этом случае эозинофилия объясняется активацией воспаления, развивающегося с участием ИЛС 2-го типа, которые, в свою очередь, при посредничестве ИЛ-5 привлекают эозинофилы в зону локальной реакции, способствуют их выживаемости и повышенной активности. БА в сочетании с ПРС характеризуется более агрессивным течением. Так, по данным многих авторов, преобладание эозинофильного типа воспаления имеет прогностически более тяжелое течение и резистентность к проводимой терапии. В данном случае у пациентов с нБА течение заболевания было более тяжелым и неконтролируемым, что требовало применения большего объема системных глюкокортикоидов. Согласно литературным данным, степень тяжести течения БА имеет прямые корреляционные связи с тяжестью течения ПРС. Также группа «нБА + ПРС» отличалась высокой частотой обострений БА по сравнению с группой «аБА + ПРС», соответственно объем лечения с использованием системных глюкокортикоидов был выше, что соответствует литературным источникам [7, 13]. В нашем исследовании показано, что ПРС является ключевым предиктором нарастания тяжести БА. Стоит отметить, что при корреляционном анализе у пациентов с нБА и аБА в сочетании

Рис. 4. Баланс цитокинов

с ПРС, а также у пациентов с ПРС без БА не обнаружено достоверных данных, свидетельствующих о взаимосвязи содержания эозинофилов в строме полипов и периферической крови. Полученные результаты говорят о преобладании локального воспалительного процесса, поддерживающегося дисрегуляцией Th1-, Th2-, Th17-иммунного ответа, что подтверждается данными ПЦР-РВ и гистологического исследования. Учитывая результаты наших предшествующих исследований состояния системного клеточного иммунитета при ПРС [14], это еще раз подтверждает необходимость изучать именно показатели местного воспалительного ответа на уровне слизистой оболочки верхних дыхательных путей, состояние которой является наиболее значимым диагностическим критерием при сочетании БА и ПРС.

В патогенезе БА и ПРС многочисленные про- и противовоспалительные цитокины играют определенную роль, а баланс цитокинов определяет тяжесть их течения. В исследовании Yeganeh отмечено повышение ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-17А у пациентов с БА [15]. Также в работе Raedler и соавт. показано, что пациенты с нБА характеризовались увеличением уровня ИЛ-1β, количества нейтрофилов и сдвигом иммунного ответа в сторону Th17, на этом фоне у пациентов был повышен уровень ИЛ-37 [11]. Эти данные подтверждает и наше исследование, где экспрессия генов *IL1B*, *IL17F* и *IL5* была статистически значимо повышена у пациентов с нБА и аБА в сочетании с ПРС. У пациентов с ПРС без БА экспрессия гена *IL1B* также была повышена относительно нормы. Наблюдалось статистически значимое повышение экспрессии гена *IL37* во всех исследуемых группах по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако Cheng и соавт. в 2014 г. описали снижение уровня мРНК ИЛ-37 и его белка в полипозной ткани по сравнению с контрольной группой [16, 17]. Клетки, выделенные из полипозной ткани, демонстрировали снижение продукции Th2-цитокинов в ответ на введение ИЛ-37. В нашем исследовании у пациентов с нБА экспрессия гена *IL37* была высокой, что, возможно, объясняется более тяжелым течением БА у данной категории пациентов. Из этого вытекает предположение, что ИЛ-37 может быть частью цепочки обратных связей, которые контролируют воспалительный процесс, являясь компенсаторным механизмом. Для дальнейшего изучения

потенциальных противовоспалительных свойств ИЛ-37 мы оценили корреляционную зависимость между генами *IL37* и *IFNG*, *IL1B*, *IL5*, *IL13*, *IL17F* у пациентов с БА в сочетании с ПРС и ПРС без БА. Наши результаты показали статистически значимые прямые положительные связи между экспрессией генов данных цитокинов. J. Milonski и соавт. привели данные, где уровень экспрессии генов *IL4* и *IL13* был выше у пациентов с ПРС, однако экспрессия гена *IL13* в данном случае была наиболее выражена по сравнению с геном *IL4*. Исходя из этого авторы выдвинули предположение, что именно ИЛ-13 в большей степени отвечает за развитие ПРС. В нашем исследовании более сильная связь была обнаружена между генами *IL37* и *IFNG*, *IL13*, *IL17F* у пациентов с БА в сочетании с ПРС по сравнению с ПРС без БА. Это говорит о том, что повышение экспрессии гена *IL37* приводит к увеличению экспрессии генов *IFNG*, *IL13*, *IL17F* [9, 18, 19]. Полученные результаты согласуются с литературными данными и опровергают гипотезу о том, что снижение экспрессии гена *IL37*, наблюдаемое при БА, способствует развитию воспаления [20].

С чем связаны данные противоречия, пока не ясно. БА является гетерогенным заболеванием, включающим множество фенотипов, которые развиваются по различным молекулярным механизмам. По всей видимости, мы мало знаем не только о роли ИЛ-37 при сочетании БА и ПРС, но и о его месте в цитокиновой сети, поэтому для понимания изменений уровня ИЛ-37 в зависимости от коморбидной патологии необходимо разобраться, какие факторы выполняют решающую роль в экспрессии данного цитокина, а какие играют роль второго плана, отвечая за дальнейшее поддержание экспрессии гена *IL37*.

Заключение

Проведенное нами исследование подтвердило взаимодействие БА и ПРС, показывая необходимость более детальной диагностики, лечения и дальнейшего ведения этой когорты пациентов. В процессе обработки данных мы отметили, что выраженное воспаление было у пациентов с БА в сочетании с ПРС, при этом пациенты с нБА в сочетании с ПРС имели признаки более выраженного эозинофильного воспаления, что является неблагоприятным прогностическим фактором. Безусловно, полученные нами результаты говорят о нарушении Th1-, Th2-, Th17-иммунного ответа при аБА и нБА в сочетании с ПРС, а высокая экспрессия гена *IL37* и его положительная корреляция с провоспалительными цитокинами у пациентов с БА в сочетании с ПРС, особенно у пациентов с нБА в сочетании с ПРС, возможно, говорит о включении компенсаторного противовоспалительного механизма. Необходимо также понимать, что данная категория пациентов требует пристального внимания со стороны как лечащего врача, так и системы здравоохранения в целом, так как лечение таких пациентов в первую очередь будет основываться именно на понимании особенностей патогенеза. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов воспаления и особенностей ремоделирования будет следующим этапом нашего исследования.

■ Литература

1. Chaaban M.R., Walsh E.M., Erika M., Woodworth B.A. et al. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013; 27 (6): 473–8.
2. Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E. et al. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin. Mol. Allergy*. 2016; 14 (1): 1–14.
3. Курбачева О.М., Павлова К.С. Возможно ли улучшение контроля бронхиальной астмы без увеличения доз глюкокортикостероидов? *Практ. пульмонология*. 2017; 2: 14–21.
4. Чичкова Н. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных. *Астма и аллергия*. 2015; 1: 19–22.
5. Kowalski M.L., Asero R., Bavbek S., Blanca M. et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013; 68 (10): 1219–32.
6. Stevens W.W., Peters A.T., Suh L., Norton J.E. et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immun. Inflamm. Dis*. 2015; 3 (1): 14–22.
7. Yacoub M.R., Trimarchi M., Cremona G., Dal Farra S. et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clin. Mol. Allergy*. 2015; 13 (1): 1–6.
8. Tan B.K., Chandra R.K., Pollak J., Kato A. et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. 131 (5): 1350–60.
9. Charrad R., Berraies A., Hamdi B., Ammar J. et al. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children. *Immunobiology*. 2016; 221 (2): 182–7.
10. Саидов М.З., Давудова Б.Х., Османов А.О., Климова С.В. и др. Экспрессия TOLL-рецепторов в носовых полипах и клетках периферической крови у больных полипозным риносинуситом. *Иммунология*. 2009; 5: 272–8.

■ References

1. Chaaban M.R., Walsh E.M., Erika M., Woodworth B.A., et al. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013; 27 (6): 473–8.
2. Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., et al. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin. Mol. Allergy*. 2016; 14 (1): 1–14.
3. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Is it possible to improve control of asthma without increasing doses of glucocorticosteroids? *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2017; 2: 14–21. (in Russian)
4. Chichkova N. Bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis: features of the clinical course and management tactics of patients. *Astma i allergiya*. 2015; 1: 19–22. (in Russian)
5. Kowalski M.L., Asero R., Bavbek S., Blanca M., et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013; 68 (10): 1219–32.
6. Stevens W.W., Peters A.T., Suh L., Norton J.E., et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immun. Inflamm. Dis*. 2015; 3 (1): 14–22.
7. Yacoub M.R., Trimarchi M., Cremona G., Dal Farra S., et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clin. Mol. Allergy*. 2015; 13 (1): 1–6.
8. Tan B.K., Chandra R.K., Pollak J., Kato A., et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. 131 (5): 1350–60.
9. Charrad R., Berraies A., Hamdi B., Ammar J., et al. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children. *Immunobiology*. 2016; 221 (2): 182–7.
10. Saidov M.Z., Davudova B. Kh., Osmanov A.O., Klimova S.V., et al. Expression of toll-receptors in nasal polyps and peripheral blood cells from patients with polypous rhinosinusitis. *Immunologiya*. 2009; 5: 272–8. (in Russian)

11. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E., Böck A. et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91.
12. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol. Suppl.* 2012; 23 (3): 1–298.
13. Pearlman A.N., Chandra R.K., Chang D., Conley D.B. et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2009; 23 (2): 145–8.
14. Савлевич Е.Л., Хайдуков С.В., Курбачева О.М., Бондарева Г.П. и др. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. *Мед. иммунология*. 2017; 19 (6): 731–8.
15. Yeganeh C., Xia H., Movassagh C., Koziol-White Chang Y. et al. Emerging mediators of airway smooth muscle dysfunction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 105–11.
16. Cheng J., Ouyang H., Du J. Expression and regulation of interleukin-37 in pathogenesis of nasal polyps. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 66 (4): 401–6.
17. Саидов М.З., Давудова Б.Х., Климова С.В., Будихина А.С. и др. Клиническая значимость взаимосвязей показателей системного и местного адаптивного и врожденного иммунитета на примере полипозного риносинусита. *Иммунология*. 2010; 1: 101–7.
18. Хаитов М.Р., Акимов В.С. Генетическая предрасположенность к развитию бронхиальной астмы и атопии, подходы к идентификации новых генов, ассоциированных с развитием бронхиальной астмы и атопии. *Рос. аллергол. журн.* 2004; 3: 67–74.
19. Желтикова Т.М., Протасов П.Г., Антропова А.Б., Глушкова А.М. и др. *Иммунология*. 2014; 35 (2): 73–6.
20. Milonski J., Zielinska-Blizniewska H., Majsterek I., Przybylowska-Sygut K. Expression of POSTN, IL-4 and IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *DNA Cell Biol.* 2015; 34 (5): 342–9.

11. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E., Böck A., et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91.
12. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol. Suppl.* 2012; 23 (3): 1–298.
13. Pearlman A.N., Chandra R.K., Chang D., Conley D.B., et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2009; 23 (2): 145–8.
14. Savlevich E.L., Khaydukov S.V., Kurbacheva O.M., Bondareva G.P., et al. Characteristics of cellular immune status in the patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditinskaya immunologiya*. 2017; 19 (6): 731–8. (in Russian)
15. Yeganeh C., Xia H., Movassagh C., Koziol-White Chang Y., et al. Emerging mediators of airway smooth muscle dysfunction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 105–11.
16. Cheng J., Ouyang H., Du J. Expression and regulation of interleukin-37 in pathogenesis of nasal polyps. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 66 (4): 401–6.
17. Saidov M.Z., Davudova B.Kh., Klimova S.V., Budikhina A.S., et al. Clinical significance of the relationship between parameters of systemic and local adaptive and congenital immunity exemplified by polypous rhinosinusitis. *Immunologiya*. 2010; 1: 101–7. (in Russian)
18. Khaïtov M.R., Akimov V.S. Genetic predisposition to development of asthma and atopy, approaches to identifying new genes associated with the development of asthma and atopy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2004; 3: 67–74. (in Russian)
19. Zheltikova T.M., Protasov P.G., Antropova A.B., Glushkova A.M., et al. Galactomannan in polyp tissue as a diagnostic marker of fungal component in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Immunologiya*. 2014; 35 (2): 73–6. (in Russian)
20. Milonski J., Zielinska-Blizniewska H., Majsterek I., Przybylowska-Sygut K. Expression of POSTN, IL-4 and IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *DNA Cell Biol.* 2015; 34 (5): 342–9.