

Katarzyna Mrówka-Kata¹,
Łukasz B. Pilarz¹, Jadwiga
Iwańska², Eugeniusz Czecior¹

¹ Katedra i Oddział Kliniczny Otorinolaryngologii
i Onkologii Laryngologicznej, Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
² Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II,
Sosnowiec

Rola interleukiny-5 i eotaksyny-2 w powstawaniu nacieków eozynofilowych w tkance polipów nosa

The role of interleukin-5 and eotaxin-2 in the origin of
eosinophilic infiltrations in nasal polyps tissue

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono problem etiopatogenezy polipów błony śluzowej nosa. Przedstawiono rolę nacieków eozynofilowych w ich genezie oraz zaprezentowano obecnie obowiązujący ich podział. Omówiono znaczenie czynnika wzmagającego proliferację komórek zapalnych, to jest interleukiny-5, oraz czynnika pobudzającego ich chemotaksję, to jest eotaksyny-2, w powstawaniu polipów nosa.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 5, 248–253

Słowa kluczowe: polipy nosa, cytokiny, eotaksyna-2, interleukina-5, zapalenie eozynofilowe

ABSTRACT

The paper presents the problem of etiopathogenesis of nasal polyps, presentation the role of eosinophilic infiltration in nasal polyps genesis as well as description of the current partition of them. The paper also presents the discussion on the role of polyps' factor creation, which causes the increase of inflammatory cells proliferation — interleukin-5 as well as stimulation of their chemotaxis — eotaxin-2.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 5, 248–253

Key words: nasal polyps, cytokines, eotaxin-2, interleukin-5, eosinophilic inflammation

Adres do korespondencji:
dr n. med. Katarzyna Mrówka-Kata
Katedra i Oddział Kliniczny Otorinolaryngologii
i Onkologii Laryngologicznej, Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach
ul. M. Skłodowskiej-Curie 10, 41–800 Zabrze
tel.: (+48 32) 373–23–95, (+48 32) 271 74 20
e-mail: mrowkakata@wp.pl

Polipy nosa to przewlekłe schorzenie, rozwijające się na podłożu przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Według *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps* 2008 (EPOS; Europejskie Wytyczne Dotyczące

Przewlekłego Zapalenia Zatok i Polipów Nosa) są one podgrupą w zbiorze przewlekłych zapaleń zatok przynosowych [1]. Zgodnie z tą definicją nie traktuje się polipów nosa jako odrębnego schorzenia, ale jako objaw przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Przewlekłe

zapalenie zatok przynosowych może występować z polipami nosa lub bez nich, a zatem należy przyjąć, że towarzyszą one jednej z postaci klinicznych przewlekłego zapalenia zatok przynosowych [2]. W obrazie histopatologicznym obserwuje się obrzęk i włóknienie, redukcję unaczynienia, redukcję liczby gruczołów i zakończeń nerwowych oraz obecność uszkodzeń nabłonka [3–7]. Zmiany zapalne zachodzą zarówno w podścielisku, jak i w nabłonku polipów. Jest to swoisty remodeling tych struktur [1, 5, 8].

Polipy nosa ze względu na rodzaj nacieków komórkowych dzieli się na:

1. eozynofilowe 75–85% przypadków,
2. nieeozynofilowe 15–25%,
 - a) neutrofilowe,
 - b) limfocyтарно- plazmocyтарowe [1, 3].

Ze względu na obraz histopatologiczny polipy nosa możemy podzielić na (według Hellquist):

1. typ eozynofilowy — występuje najczęściej (86%), charakteryzuje się obrzękiem podścieliska, obecnością nacieków zapalnych złożonych z eozynofiliów i mastocytów, pogrubieniem podstawnej błony śluzowej z obecnością w błonie śluzowej licznych komórek kubkowych;
2. typ włóknisto-zapalny — występuje rzadziej (< 10%), charakteryzuje się brakiem obrzęku podścieliska, mniejszą liczbą komórek kubkowych, ale znaczną liczbą fibroblastów i elementów włóknistych oraz masywnymi naciekami zapalnymi złożonymi głównie z limfocytów i mniej licznych eozynofiliów, z metaplastją nabłonka;
3. typ gruczołowy surowiczno-śluzowy — występuje rzadko (< 5%), charakteryzuje się znaczną liczbą gruczołów surowiczno-śluzowych w obrzękowym podścielisku ubogim w inne komórki;
4. typ z atypią podścieliska — spotykany rzadko, charakteryzuje się obecnością nietypowych komórek w podścielisku, głównie pobudzonych fibroblastów; brak figur podziału odróżnia ten obraz od zmian nowotworowych [1, 4].

Równowaga pomiędzy procesami proliferacji i eliminacji komórek zapewnia zachowanie prawidłowej homeostazy ustrojowej. Zaburzenie równowagi tych procesów może być jedną z przyczyn tworzenia się polipów nosa [5]. Obecnie wiadomo, że każda komórka może być eliminowana na drodze martwicy — nekrozy lub apoptozy. W przeciwieństwie do nekrozy apoptoza oznacza śmierć komórki kontrolowaną przez jej własne mechanizmy wewnątrzkomórkowe i związaną ze stopniowym samostrawieniem. Opóźnienie apoptozy zostało wskazane jako ważny mechanizm w procesie akumulacji eozynofiliów [3, 7].

Patomechanizm powstawania polipów nosa nie został dotychczas dokładnie wyjaśniony. Wiemy, że wyrastają one na podłożu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych wraz z towarzyszącymi zaburzeniami układu immunologicznego [1, 9]. W wyniku oddziaływania komórek nabłonkowych i komórek strukturalnych, na przykład fibroblastów, oraz napływowych komórek eozynofilowych dochodzi do rozwoju zapalenia, co w konsekwencji prowadzi do rozrostu polipów nosa. Wiele badań potwierdziło udział mastocytów, eozynofiliów i limfocytów Th2 w patomechanizmie zapalenia, jednak szczególną rolę przypisuje się eozynofilom, których nacieki dominują w tkance polipów nosa [1, 3]. Ich obecność w tkance polipów jest wynikiem nadmiernej proliferacji oraz przedłużonego czasu przeżycia. W zmienionej zapalnie błonie śluzowej nosa i zatok stwierdza się obecność licznych komórek układu immunologicznego i wydzielanych przez nie cytokin [3, 10]. Badania nad cytokinami rozszerzyły zrozumienie procesów zapalnych, jakie zachodzą w polipach nosa.

CY TOKINY I ICH ROLA

Cytokiny są glikoproteinami, rozpuszczalnymi mediatorami, których masa cząsteczkowa waha się między kilkoma a kilkudziesięcioma kDa [9]. Należą do nich interferony, interleukiny, czynniki martwicy nowotworów, czyn-

niki wzrostu oraz czynniki chemotaktyczne (chemokiny) [1, 10].

Oprócz cytokin aktywowane eozynofile wydzielają również inne mediatory stanu zapalnego, jak transformujący czynnik wzrostu (TGF, *transforming growth factor*), mediatory lipidowe [leukotrieny cysteinyłowe Cys-Let, prostaglandyna PGE1, tromboksan TXB2, czynnik aktywujący płytki krwi (PAF, *platelet-activating factor*)], a także aktywne rodniki tlenowe. Silnymi chemoatraktantami dla samych eozynofiliów są leukotrieny cysteinyłowe [1]. Cytokiny wpływają na odpowiedź naturalną i na wszystkie formy swoistej odpowiedzi zarówno humoralnej, jak i komórkowej, poprzez regulację proliferacji, różnicowania oraz aktywacji limfocytów T, B, NKT, komórek NK (*natural killer cells*), makrofagów, leukocytów wielojądrowych. Główną rolę wydzielanych cytokin jest podtrzymywanie stanu zapalnego przez działanie na eozynofile oraz inne komórki efektorowe, polegające na stymulacji ich uwalniania ze szpiku kostnego oraz nasilenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych zlokalizowanych na powierzchni komórek śródbłonna naczyń (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) i chemotaksji do ogniska zapalnego [1, 11].

Działają one na wrażliwe komórki poprzez swoiste receptory powierzchniowe, które zalicza się do pięciu grup:

- nadrodzina immunoglobulin (wiąże interleukinę-1, czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*),
- rodzina receptorów cytokin typu I (wiążą cytokiny IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21),
- rodzina receptorów cytokin typu II (wiążą cytokiny IL-10, interferon- α , - β , - γ),
- rodzina receptorów TNF (*tumor necrosis factor*; czynnik martwicy nowotworów),
- rodzina receptorów chemokin [11, 12].

Ważną funkcją cytokin jest pobudzanie czynności makrofagów oraz ułatwianie akty-

wacji, proliferacji oraz różnicowania limfocytów Th, Tc oraz limfocytów B. Na podstawie profilu cytokinowego wyróżnia się trzy subpopulacje limfocytów Th, to jest limfocyty Tho stanowiące formę pierwotną, limfocyty Th1 i Th2. W wyniku działania antygeny oraz licznych czynników, głównie cytokin, dochodzi do różnicowania limfocytów Tho w jeden z podtypów [10]. Zjawisko to nosi nazwę polaryzacji immunologicznej istotnej dla regulacji odpowiedzi immunologicznej. Kierunek różnicowania się limfocytów zależy też od czynników genetycznych i mikrośrodowiskowych.

Związkami wytwarzanymi przez limfocyty Th1 są cytokiny: IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α . Limfocyty Th2 wytwarzają IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13. Substancje należące do profilu Th1 sprzyjają powstawaniu odpowiedzi typu komórkowego, w którym elementami efektorowymi są limfocyty cytotoksyczne i makrofagi, hamują natomiast odpowiedzi typu humoralnego, szczególnie z udziałem IgE. Cytokiny należące do profilu Th2 nasilają produkcję przeciwciał oraz proliferację i aktywację komórek tucznych i eozynofiliów, a wywołują efekt hamujący na rozwój odpowiedzi cytotosycycznych z udziałem limfocytów i makrofagów [10]. Eozynofilia związana jest z nadmierną aktywacją limfocytów subpopulacji Th2 i wydzielania przez nie cytokin. Zwiększają one nie tylko migrację eozynofiliów do miejsca zapalenia, ale także wydłużają okres ich przeżycia [7].

INTERLEUKINA-5

Interleukina-5 jest wytwarzana głównie przez pobudzone antygenem limfocyty Th2, a także przez komórki tuczne, bazoofile, eozynofile oraz komórki podścieliska szpiku kostnego [8, 13]. Największe stężenie interleukiny-5 zostało stwierdzone u pacjentów z polipami nosa i niealergiczną astmą oraz nadwrażliwością na aspirynę z towarzyszącą eozynofilią. Produkcja interleukiny-5 może również być stymulowana obecnością superantygenów, na przykład superantygenów

gronkowcowych. Stwierdzono, że stymulacja limfocytów T przez enterotoksyny gronkowcowe, a także grzybicze może powodować produkcję cytokin, w tym interleukiny-5, najsilniejszej cytokiny indukującej rozwój zapalenia eozynofilowego [1, 14]. Receptor interleukiny-5 należy do rodziny receptorów cytokin typu I i jest heterodimerem złożonym z dwóch polipeptydowych łańcuchów α i β . Podjednostka α wiąże IL-5 i wpływa na swoistość receptora cytokinowego, natomiast podjednostka β jest odpowiedzialna za przetwarzanie sygnału i zawiera kilka obszarów sygnalizacji wewnątrzkomórkowej.

Interleukina-5, działając synergistycznie z IL-3 i GM-CSF, wpływa na różnicowanie się i dojrzewanie komórek prekursorowych w szpiku w kierunku granulocytów kwasochłonnych [15]. Zapobiega także apoptozie tych komórek i tym samym przedłuża przeżycie eozynofili, co ma istotne znaczenie w rozwoju zapalenia. Interleukina-5 może również wpływać na limfocyty B, wspomagając produkcję przeciwciał IgM i IgA [1].

Wiele badań dowodzi, że rekrutacja eozynofili w naciekach zapalnych jest regulowana przez prozapalne cytokiny Th2, wśród których najsilniejsze działanie wykazuje interleukina-5 [15]. Limfocyt Th2 wytwarza IL-5, która odpowiedzialna jest za uwalnianie eozynofili ze szpiku do krwi obwodowej oraz IL-4 i IL-13 odpowiedzialne za indukowanie syntezy eotaksyny. Eotaksyna z kolei ukierunkowuje taksję eozynofili z krwi do tkanek oraz w mniejszym stopniu wpływa na dojrzewanie i uwalnianie eozynofili ze szpiku [1, 11, 15].

EOTAKSYNA

Eotaksyna należy do grupy chemokin, które są bardziej specyficznymi aktywatorami selektywnej migracji komórek zapalnych w stosunku do pozostałych cytokin. Pełnią one funkcje chemoatraktantów (cytokiny chemowabiące). Są one niskocząsteczkowymi białkami, których aktywność jest związana z pobudzeniem

specyficznych dla nich receptorów błonowych [11, 16]. Profil ekspresji tych receptorów decyduje o wrażliwości komórek na bodziec chemotaktyczny. Wytwarzane są one przez liczne komórki w narządach limfatycznych, a jako formy indukowane cytokinami TNF, IL-1 są wytwarzane w ogniskach zapalnych przez leukocyty, fibroblasty, monocyty, limfocyty T, komórki endotelialne i nabłonkowe. Regulują one ruchliwość leukocytów w ustroju, w tym krążenie limfocytów oraz migrację neutrofilów i makrofagów do ognisk zapalenia [12].

Wyróżniamy cztery klasy chemokin: CXC, CC, C, CXXXC. Jedną z grup chemokin CC to rodzina eotaksyn. Oprócz eotaksyny do grupy CC-chemokin zalicza się również RANTES (CCL5), MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MIP-1 α , MIP-1 β [12, 16].

Najsilniejszym i najbardziej specyficznym chemoatraktantem jest eotaksyna. Produkowana jest przez komórki nabłonka dróg oddechowych, grasicy, limfocyty, makrofagi, eozynofile, fibroblasty oraz mięśnie gładkie dróg oddechowych [11]. Dotychczas opisano trzy ludzkie eotaksyny, nazwane kolejno 1, 2 i 3. Ludzka eotaksyna-1 (CCL11) jest białkiem o masie 8,4 kDa, składającym się z 74 aminokwasów. W jej cząsteczce nie ma miejsc N-glikozylacji, znajdują się natomiast obszary mogące podlegać O-glikozylacji. Proteina ta ma cechy odmienne w stosunku do innych chemokin. Wykazuje delecję aminokwasów w 5 i 6 pozycji, posiada triplet lizyn w pobliżu C-końca oraz nie ma N-terminalnie umiejscowionej glutaminy. W 1997 roku odkryto kolejne dwie ludzkie CC-chemokiny. Pomimo wyraźnych różnic strukturalnych, ze względu na analogiczne do eotaksyny-1 działanie zostały nazwane kolejno eotaksyną-2 (CCL24) i eotaksyną-3 (CCL26). Eotaksyna-2 wykazuje podobieństwo do eotaksyny-1 jedynie w 39% swojej struktury pierwszorzędowej i różni się niemal całkowicie sekwencją N-końca cząsteczki. Eotaksyna-3 wykazuje jedynie w 36% i 32% zgodności strukturalnej odpowiednio z eotaksyną-1 i eotaksyną-2 [11]. W tkance

polipów nosa najwyższa jest koncentracja eotaksyny-2, następnie eotaksyny-3, a najniższa eotaksyny-1 [9]. Badania wykazują, że tkankowa eozynofilia nie jest zdeterminowana przez indywidualne chemokiny, ale jest raczej efektem kompleksowego oddziaływania licznych chemokin oraz ich receptorów i komórek. Eotaksyna-1 jest najsilniejszym czynnikiem chemotaktycznym dla granulocytów kwasochłonnych. Eotaksyna-2 oprócz działania na eozynofile wpływa też na bazofile — jest substancją chemotaktyczną i indukuje uwalnianie histaminy i leukotrienu C4 z pobudzonych przez interleukinę-3 bazofilów. Wpływ eotaksyny-3 na eozynofile jest analogiczny do poprzednich białek, jest to jednak białko o dziesięciokrotnie mniejszej sile działania. Ze względu na swój wielopostaciowy wpływ na eozynofile eotaksyny uznaje się za jeden z głównych mediatorów powstawania nacieków eozynofilowych i rozwoju zapalenia alergicznego [14].

Eotaksyna, współdziałając z interleukiną-5, zwiększa liczebność dojrzałych eozynofiliów we krwi, czym przyczynia się do powstania obwodowej i tkankowej eozynofilii [5, 10]. Dodatkowo wydaje się ona być odpowiedzialna za opóźnienie apoptozy granulocytów kwasochłonnych poza naczyniami krwionośnymi. Jednocześnie połączenie chemokiny z receptorem zapoczątkowuje wiele przemian wewnątrzkomórkowych, prowadzących do aktywacji i degranulacji eozynofila [1].

Rodzina ta ma szczególne właściwości w aktywacji drogi eozynofilowej poprzez pojedynczy CC receptor chemokinowy — CCR3, który jest prawdopodobnie jedynym receptorem wiążącym wszystkie trzy eotaksyny, pomimo ich strukturalnych różnic [9]. Początkowo uważano, że CCR3 jest receptorem wyłącznie dla eotaksyny, jednak wyniki nowszych badań wykazują, że ligandem dla tego receptora są też eotaksyna-2, eotaksyna-3, RANTES, MCP-3, MCP-4 [12, 14]. Sam receptor obecny jest na różnych typach komórek, jednak największą ekspresję obserwuje się na eozy-

nofilach, gdzie występuje z bardzo dużą gęstością około 30 000 receptorów/komórkę. Jest to białko składające się z 355 aminokwasów. Zbudowany jest z siedmiu domen transmembranowych funkcjonalnie połączonych białkiem G. Po połączeniu eotaksyny z receptorem CCR3 kompleks eotaksyna-receptor indukuje uwolnienie przez podjednostkę α białka G związanego z nią GDP i tym samym umożliwia przyłączenie przez nią wysokoenergetycznego GTP. Następnie podjednostka α -GTP odłącza się od podjednostek β i γ białka G i bierze udział w aktywacji fosfolipazy C. Związanie eotaksyny z receptorem powoduje także aktywację białka Rho, prawdopodobnie przez zwiększenie stężenia jonów wapnia. Białko Rho należy do rodziny białek G i aktywuje kinazę białkową zależną od Rho, która jest odpowiedzialna za fosforylację łańcuchów lekkich miozyny. Aktywacja kinazy białkowej zależnej od białka Rho zapoczątkowuje wiele przemian biochemicznych, co prowadzi do zmiany organizacji włókien aktyny i miozyny, a w konsekwencji umożliwia kontrolowaną migrację komórek i przypuszczalnie przyspiesza degranulację eozynofiliów [14]. Funkcja receptora CCR3 nie jest dokładnie jeszcze znana i nadal jest przedmiotem wnikliwych badań. Dzięki poznaniu budowy eotaksyny i jej receptora możliwe wydaje się zastosowanie przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorowi CCR3 lub neutralizacji eotaksyny przez zastosowanie krążącej rozpuszczalnej formy CCR3 [12]. W Japonii opatentowano związek o roboczym kodzie UCB35625, który skutecznie wiąże się z CCR3 i CCR1, równocześnie blokując te receptory [14]. Możliwość zablokowania eotaksyny lub jej receptora może stać się nową drogą do terapii schorzeń przebiegających z eozynofilią tkankową.

Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem antagonisty interleukiny-5 w leczeniu polipów nosa [11]. Pacjenci z obustronnymi polipami nosa poddani badaniu przez miesiąc przed leczeniem nie przyjmowali żadnych leków (kortykostero-

idów, antyhistaminików, antybiotyków czy kromoglikanów). Pacjenci ci otrzymali pojedynczą dożylną dawkę humanizowanego monoklonalnego przeciwciała — antyinterleukiny-5 (reslizumab) [13, 17]. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. Oceniano wielkość polipów nosa za pomocą endoskopii, obwodową i miejscową eozynofilię, poziom interleukiny-5 i eotaksyny. Po czterech tygodniach u połowy pacjentów stwierdzono znaczący spadek eozynofilii we krwi obwodowej oraz w wydzielinie z nosa, obniżenie poziomu interleukiny-5, a ponadto nastąpiła redukcja rozmiarów polipów nosa. Rozmiar polipów oceniono za pomocą endoskopii. Badanie to

dowodzi, że zwiększenie liczby eozynofilów w przebiegu polipów nosa u połowy chorych zależy od stężenia IL-5, natomiast u pozostałych chorych eozynofilia jest związana z działaniem innych czynników, na przykład eotaksyny [17]. Wyniki tego badania są zachęcające i dają nadzieję na wykorzystanie antyinterleukiny-5 w potencjalnej farmakoterapii polipów nosa, gdyż obecnie podstawową metodą leczenia polipów błony śluzowej nosa jest nadal zabieg chirurgiczny oraz steroidoterapia. Dokładne zrozumienie patomechanizmów powstawania polipów nosa pozwoli na wytyczenie nowych terapeutycznych strategii w ich prewencji i leczeniu.

PIŚMIENNICTWO

1. Pods R., Ross D., van Hulst S. i wsp. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy* 2003; 58: 1165–1170.
2. Gevaert P., Bachert C., Holtappels G. i wsp. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy* 2003; 58: 371–379.
3. Gromek I., Krzeski A. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa. *Magazyn Otolaryngologiczny*; wydanie specjalne; styczeń 2009.
4. Gevaert P., Hellman C., Lunblad L. i wsp. Differential expression of the interleukin 5 receptor α isoforms in blood and tissue eosinophils of nasal polyp patients. *Allergy* 2009; 64: 725–732.
5. Fan G.K., Wang H., Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Acta Oto-Laryngologica* 2007; 127: 521–526.
6. Schaefer D., Meyer J.E., Pods R. i wsp. Endothelial and Epithelial Expression of Eotaxin-2 (CCL24) in Nasal Polyps. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006; 140: 205–214.
7. Bachert C., Zhang N., Patou J., van Zele T., Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 8: 34–8.
8. Guilemany J.M., Roca-Ferrer J., Mullol J. Cyclooxygenases and the pathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2008; 8: 219–226.
9. Olze H., Forster U., Zuberbier T., Morawietz L., Luger E.O. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of Eotaxin, Eotaxin-2 and Eotaxin-3. *Rhinology* 2006; 44: 145–150.
10. Gevaert P., Lang-Loidolt D., Lackner A. i wsp. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 1133–41.
11. Chen Y., Sun H., Liu H., Chen X. Inflammatory cytokine expression in recurrent nasal polyps by antibody chips. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009; 34: 1086–90.
12. Li J.Y., Fang S.Y. Allergic profiles in unilateral nasal polyps of bilateral chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol.* 2008; 22: 111–114.
13. Yao T., Kojima Y., Koyanagi A. i wsp. Eotaxin-1, -2, -3 Immunoreactivity and protein concentration in nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope* 2009; 119: 1053–1059.
14. Woodworth B.A., Joseph K., Kaplan A.P., Schlosser R.J. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004; 131: 585–9.
15. Crosara P.F.T.B., Vasconcelos A.C., Guimaraes R.E.S. i wsp. Effect of mitomycin on the secretion of granulocyte macrophages colonies stimulating factor and interleukin-5 in eosinophilic nasal polyps stromal culture. *Revista Brasileira Otorrinolaringologia* 2005; 71: 459–63.
16. Sun D.I., Joo Y.H., Auo H.J., Kang J.M. Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009; 266: 981–986.
17. Voegels R.L., Melo Padua F.G. Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 132: 613–616.