

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА НА ОСНОВЕ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ IL-1 β И IL-1ra В НОСОВЫХ СЕКРЕТАХ

**Безрукова Е.В.¹, Воробейчиков Е.В.², Конусова В.Г.²,
Симбирцев А.С.³**

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»,
Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА
России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В работе представлена оценка распределения концентраций цитокинов (CIL-1 β) и (CIL-1ra) в носовых секретах пациентов с различными формами хронического полипозного риносинусита. Контрольная группа (№ 1) состояла из практически здоровых пациентов, группа № 2 состояла из пациентов с диагнозом «хронический полипозный риносинусит без гнойного воспаления в околоносовых пазухах и бронхиальной астмы», группа № 3 – пациенты с диагнозом «хронический полипозно-гнойный риносинусит», группа № 4 – пациенты с диагнозом «хронический полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой». Секрет из носа собирали при помощи стерильного поролонового тампона, вводимого в полость носа на 15-20 мин. Затем турунды помещали в пробирку и центрифугировали 15 мин со скоростью 1000 об/мин. Полученный носовой секрет замораживали до -18,0 °С для дальнейшего определения концентраций цитокинов. Во всех группах пациентов концентрации цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установлено, что при различных формах хронического полипозного процесса локальная продукция концентраций этих цитокинов статистически достоверно отличается от группы практически здоровых людей ($p < 0,05$). Выявлено увеличение значений концентрации IL-1 β в группе больных с ХПРС (№ 2) в 5 раз, в группе больных с ХПРС (№ 3) – в 15,5 раза, в группе больных с ХПРС + БА (№ 4) – в 13 раз по сравнению с практически здоровыми людьми. Концентрация IL-1ra в группе практически здоровых людей (№ 1) составляет 1825,64+463,70 пг/мл. При развитии ХПРС (группа № 2) происходит увеличение его значений до 3646,21±263,39 пг/мл. При развитии ХПРС (группа № 3) отмечается увеличение его значений до 2305,33±282,86 пг/мл, а при ХПРС + БА наблюдается снижение его значений до 956,15±213,02 пг/мл.

Однако разнонаправленный характер изменений концентраций этих цитокинов не позволяет их использовать в качестве индикатора тяжести течения полипозного процесса. Оценка концентраций цитокинов в виде соотношения CIL-1ra/CIL-1 β в носовых секретах пациентов групп № 1, № 2, № 3

Адрес для переписки:

Безрукова Евгения Валерьевна
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47.
Тел.: 8 (921) 759-07-88.
E-mail: ban_@mail.ru

Address for correspondence:

Bezrukova Eugenia V.
North-Western State I. Mechnikov Medical University
690002, Russian Federation, St. Petersburg,
Piskarevsky ave., 47.
Phone: 7 (921) 759-07-88.
E-mail: ban_@mail.ru

Образец цитирования:

Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков, В.Г. Конусова,
А.С. Симбирцев «Оценка тяжести хронического
полипозного риносинусита на основе изменений
концентрации цитокинов IL-1 β и IL-1ra в носовых
секретах» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21,
№ 6. С. 1155-1162.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1155-1162

© Безрукова Е.В. и соавт., 2019

For citation:

E.V. Bezrukova, E.V. Vorobeychikov, V.G. Konusova,
A.S. Simbirtsev "Severity evaluation of chronic polypous
rhinosinusitis based on changes of IL-1 β cytokine and IL-1ra
concentrations in nasal secretions", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 6,
pp. 1155-1162.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1155-1162

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1155-1162

и № 4 на основе проекции двумерного пространственного распределения значений $C_2IL-1ra$ и $C_1IL-1\beta$ позволяет дифференцировать исследуемые группы пациентов. Соотношения $CIL-1ra/CIL-1\beta$ в носовых секретах пациентов изучаемых групп снижаются при увеличении тяжести хронического полипозного процесса и статистически достоверны ($p < 0,001$), что позволяет использовать этот показатель в качестве индикатора тяжести течения патологического процесса. Полученные 95% доверительные интервалы значений соотношений цитокинов демонстрируют целесообразность их использования в виде показателя эффективности иммунокорректирующих средств лечения.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, $IL-1\beta$, $IL-1ra$, цитокины, хронический риносинусит, интерлейкины

SEVERITY EVALUATION OF CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS BASED ON CHANGES OF $IL-1\beta$ CYTOKINE AND $IL-1ra$ CONCENTRATIONS IN NASAL SECRETIONS

Bezrukova E.V.^a, Vorobeychikov E.V.^b, Konusova V.G.^b, Simbirtsev A.S.^c

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

^b Polifarm LLC, St. Petersburg, Russian Federation

^c State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. We provide the data on distribution of $IL-1\beta$ and $IL-1ra$ cytokine concentrations in nasal secretions from the patients with different forms of chronic polypous rhinosinusitis. The control group (group 1) included healthy persons. The second group consisted of patients exhibiting chronic polypous rhinosinusitis (CRS-NP), free of clinical signs of purulent inflammation in paranasal sinuses and/or bronchial asthma. The patients of group 3 were diagnosed with chronic purulent polypous rhinosinusitis (CPRS-NP). Group 4 consisted of the patients with chronic polypoid rhinosinusitis complicated by bronchial asthma (CRS-NP + BA). Cytokine concentration was determined by means of ELISA tests for all the patient groups. We have found that the local concentrations of $IL-1ra$ and $IL-1\beta$ cytokines were significantly different ($p < 0.05$) from the group of healthy individuals, dependent on the clinical forms of chronic polyposis. $IL-1\beta$ concentrations in the group of patients with CRS-NP (No. 2) were increased 5-fold, for group of CPRS-NP patients (No. 3), these levels showed a 15.5-fold increase. In the group of patients with CRS-NP + BA (No. 4), the $IL-1$ levels were 13-fold higher in comparison with healthy controls. The $IL-1ra$ concentration in the group of healthy people (No. 1) was 1825.64 ± 463.70 pg/ml. Upon development of CRS-NP (No. 2), an increase in its values up to 3646.21 ± 263.39 pg/ml was registered. Upon development of CPRS-NP (No. 3), an increase in appropriate values up to 2305.33 ± 282.86 pg/ml was noted, and, in cases of CRS-NP + BA, a decrease in its values to 956.15 ± 213.02 pg/ml was observed.

Meanwhile, a conflicting character was revealed for the changes in these cytokines, thus preventing their usage as an indicator of polyposis severity. At the same time, estimation of the $CIL-1ra/CIL-1\beta$ ratio in nasal secretions of the patients in groups 1, 2, 3 and 4 based on two-dimensional projection of the spatial $CIL-1ra/CIL-1\beta$ distribution provides a basis for discrimination of the patient groups. The $CIL-1ra/CIL-1\beta$ ratio as assessed for nasal secretions of patients belonging to groups 1, 2, 3, and 4 shows a general, statistically significant decrease with increasing severity of chronic polyposis ($p < 0.001$), thus making this parameter indifformative for intensity of the pathological process. The resulting 95% confidence intervals confirm that the cytokine ratios are promising parameter in order to estimate the efficiency of immune therapy.

Keywords: chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, $IL-1\beta$, $IL-1ra$, cytokines, chronic rhinosinusitis, interleukins

Введение

В структуре ЛОР-заболеваемости хронический полипозный риносинусит (ХПРС) занимает около 30% [8, 9] и рассматривается как хронический воспалительный процесс, сопровождающийся полипообразным разрастанием слизистой оболочки околоносовых пазух. Ведущим звеном патогенеза является дисфункция слизистой верхних дыхательных путей (ВДП), основу которой составляет измененный полиморфизм генов, кодирующих рецепторы и медиаторы местной воспалительной реакции, а также разнонаправленная экспрессия цитокинов и хемокинов [3, 5]. При развитии ХПРС отмечается измененная экспрессия цитокинов: IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-1 β , TNF α [5, 6, 7, 8]. Различная направленность изменений концентраций указанных цитокинов в носовых секретах пациентов детализирует отдельные патогенетические механизмы заболевания, например состояние мукозального иммунитета. Однако не позволяет определить тяжесть течения воспалительного процесса и интерпретировать изменения этого показателя под влиянием иммунокорректирующего лечения.

Решение этой задачи может базироваться на оценке концентраций противовоспалительного цитокина IL-1ra и провоспалительного цитокина IL-1 β . Эта пара цитокинов функционально связана между собой, так как при развитии воспалительного процесса рецепторный антагонист IL-1ra нейтрализует избыточное количество цитокина IL-1 β , действующего на ткани. Поэтому оценка одномерного и двумерного распределения параметров этих цитокинов относительно различных форм ХПРС является актуальной информацией для решения диагностических и терапевтических задач.

Целью исследования является определение распределения концентраций цитокинов IL-1 β и IL-1ra в носовых секретах пациентов с различными формами хронического полипозного процесса для оценки тяжести его течения.

Материалы и методы

Пациенты с ХПРС в возрасте от 30 до 60 лет были ранжированы на четыре группы. Контрольная группа № 1 включала 38 практически здоровых людей. Группа № 2 состояла из 46 человек с диагнозом ХПРС, у которых на момент исследования не было выявлено бронхиальной астмы и гнойного отделяемого в околоносовых пазухах. Группа № 3 – из 39 человек с диагнозом «хронический полипозно-гнойный риносинусит» (ХПГРС). Группа № 4 – из 71 человек с диагно-

зом «ХПРС в сочетании с бронхиальной астмой» (ХПРС + БА).

Секрет из носа собирали при помощи стерильного поролонового тампона, вводимого в полость носа на 15-20 мин. Затем турунды помещали в пробирку и центрифугировали 15 мин со скоростью 1000 об/мин. Полученный носовой секрет замораживали до -18,0 °С для дальнейшего определения концентраций цитокинов. Во всех группах пациентов определение концентрации цитокинов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Для оценки результатов исследования применяли методы описательной, параметрической и непараметрической статистики [1, 2, 4]. Для определения достоверности различий значений концентраций цитокинов использовали критерий Стьюдента, дисперсионный анализ для независимых выборок, непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок. Вероятность $p < 0,05$ оценивали как достаточную для вывода о наличии статистически достоверных различий данных, полученных в процессе исследования.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 по диагонали представлены концентрации цитокина IL-1 β (C_1 IL-1 β) в носовых секретах пациентов всех групп (№ 1-4). По сравнению с группой практически здоровых пациентов (№ 1), в группе больных с ХПРС (№ 2) отмечается увеличение значений концентрации этого цитокина в 5,0 раз, в группе больных с ХПГРС (№ 3) – в 15,5 раза, в группе больных с ХПРС + БА (№ 4) – в 13,0 раз. Вероятно, что повышение экспрессии значений C_1 IL-1 β отражает развитие пролиферативного процесса, связанного с ростом полипов и периодом длительного воспаления. Однако немонокотное увеличение этого показателя не позволяет его использовать в качестве индикатора тяжести заболевания.

Статистическая достоверность различий средних значений C_1 IL-1 β в группах пациентов № 2, 3 и 4 относительно контрольной группы № 1, а также между группами № 2-3, № 2-4 достаточна высокая и значимая ($p < 0,001$). Это позволяет по средним значениям показателя C_1 IL-1 β дифференцировать практически здоровых людей от пациентов с ХПРС, ХПГРС и ХПРС + БА. Однако достоверных различий средних концентраций C_1 IL-1 β между группами больных ХПГРС (№ 3) и ХПРС + БА (№ 4) не обнаружено ($p > 0,05$), что не обеспечивает классифика-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ СРЕДНИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ IL-1 β (M \pm SD, пг/мл) В НОСОВОМ СЕКРЕТЕ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП И ИХ СТАТИСТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ (t, p)

TABLE 1. COMPARATIVE VALUES OF AVERAGE CONCENTRATIONS IL-1 β (M \pm SD, pg/ml) IN NASAL SECRETS IN PATIENTS OF DIFFERENT GROUP AND STATISTICAL DIFFERENCES (t, p)

Группы пациентов, № Groups of patients, No.	1	2	3	4
1	21,04 \pm 2,96	t = -20,99; p < 0,001	t = -21,38; p < 0,001	t = -14,02; p < 0,001
2	–	108,60 \pm 16,77	t = -14,81; p < 0,001	t = -9,05; p < 0,001
3	–	–	326,05 \pm 48,91	t = 2,05; p > 0,05
4	–	–	–	272,32 \pm 57,70

Примечание. Средние значения со стандартными отклонениями (M \pm SD) представлены по диагонали; различия между группами в остальных клетках: t – значения критерия Стьюдента, p – уровень значимости.

Note. Mean values with standard deviations (M \pm SD) are represented by diagonal; differences between the groups in the remaining cells: t, t-test value of p, significance level.

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ СРЕДНИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ IL-1ra (M \pm SD, пг/мл) В НОСОВОМ СЕКРЕТЕ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП И ИХ СТАТИСТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ (t, p)

TABLE 2. COMPARATIVE VALUES OF AVERAGE CONCENTRATIONS IL-1ra (M \pm SD, pg/ml) IN NASAL SECRETS IN PATIENTS OF DIFFERENT GROUP AND STATISTICAL DIFFERENCES (t, p)

Группы пациентов, № Groups of patients, No.	1	2	3	4
1	1910,37 \pm 361,21	t = -12,68; p < 0,001	t = -3,24; p < 0,01	t = 6,22; p < 0,001
2	–	3644,93 \pm 237,85	t = 13,82; p < 0,001	t = 31,91; p < 0,001
3	–	–	2347,05 \pm 188,86	t = 14,76; p < 0,001
4	–	–	–	971,49 \pm 270,06

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

цию указанных форм хронического полипозного процесса по этому показателю. Возможно, что неустановленные достоверные различия концентрации цитокина IL-1 β в группах пациентов № 3 и № 4 связаны с отсутствием специфичности изменений этого цитокина, который не зависит от этиологии или осложнений воспалительного процесса.

В таблице 2 по диагонали представлены значения концентрации цитокина IL-1ra (C₂IL-1ra)

в носовых секретах пациентов всех исследуемых групп (№ 1-4). При развитии ХПРС (группа № 2) и ХПГРС (группа № 3) происходит увеличение его значений, а при ХПРС + БА (группа № 4), наоборот, наблюдается его снижение. Это означает, что при указанных клинических формах полипозного процесса средние значения концентрации противовоспалительного цитокина C₂IL-1ra в носовом секрете пациентов также имеют различную направленность изменений, что указы-

ТАБЛИЦА 3. РАЗЛИЧИЯ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ СООТНОШЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ C₂IL-1ra/C₁IL-1β В НОСОВОМ СЕКРЕТЕ ПАЦИЕНТОВ МЕЖДУ ГРУППАМИ № 1, № 2, № 3, № 4

TABLE 3. DIFFERENCES OF MEAN VALUES CONCENTRATION RATIOS C₂IL-1ra/C₁IL-1β NASAL SECRETION IN PATIENTS BETWEEN GROUPS No. 1, No. 2, No. 3, No. 4

Группы пациентов, № Groups of patients, No.	Значение соотношений Value ratios C ₂ IL-1ra/C ₁ IL-1β	Дисперсия Dispersion D	Значение F-критерия (Фишера) Significance F test (Fisher)	Критическое значение F-критерия Critical value of F test	Уровень значимости, p Significance level, p	Критерий χ ² (хи-квадрат) Уровень значимости, p Criterion χ ² Significance level, p
2 3	34,48 7,39	43,75 2,11	241,31	4,17	< 0,001	62,58 < 0,001
2 4	34,48 3,71	43,75 1,61	312,55	4,17	< 0,001	83,04 < 0,001
3 4	7,39 3,71	2,11 1,61	32,73	4,19	< 0,001	65,32 < 0,001
2 1	34,48 92,29	43,75 414,02	76,78	4,19	< 0,001	61,71 < 0,001
3 1	7,39 92,29	2,11 414,02	161,01	4,22	< 0,001	57,01 < 0,001
4 1	3,71 92,29	1,61 414,02	174,95	4,22	< 0,001	63,48 < 0,001

Примечание. Средние и медианные значения соотношения C₂IL-1ra/C₁IL-1β практически равны между собой.

Note. Mean and median ratio C₂IL-1ra/C₁IL-1β substantially equal.

вает на отсутствие его монотонного повышения или снижения и, соответственно, демонстрирует невозможность его применения в качестве индикатора тяжести развития заболевания.

Различия средних концентраций этого цитокина между группами пациентов показывают их высокую статистическую достоверность (p < 0,001), что позволяет по уровню средних значений C₂IL-1ra дифференцировать практически здоровых пациентов от групп пациентов с указанными формами полипозного процесса, а также дифференцировать, с определенными допущениями, пациентов между группами: № 2-3, № 2-4 и № 3-4. Вместе с тем такая дифференцировка требует дополнительной детализации. Например, целесообразна оценка нелинейных изменений значений показателя C₂IL-1ra в указанных группах пациентов с определением устойчивости или неустойчивости этого показателя в виде фазового портрета, то есть исследования его динамического поведения с характеристикой особых критических точек (узел, фокус, седло, центр) [8, 9], учитывающих различную тяжесть патологического процесса. Такой подход имеет фундаментальное значение, но его реализация потребует применения «теории катастроф» Рене

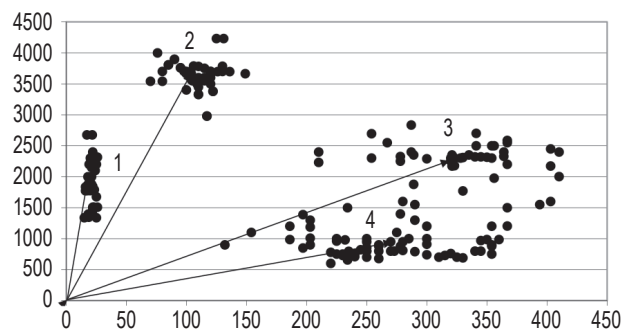


Рисунок 1. Двухмерное распределение концентраций цитокинов C₂IL-1ra (ось ординат) и C₁IL-1β (ось абсцисс) и их значений в виде отношения C₂IL-1ra/C₁IL-1β при различных клинических формах хронического полипозного процесса

Примечание. Исследуемые группы: 1, 2, 3, 4.

Figure 1. Two-dimensional concentration distribution cytokines C₂IL-1ra (ordinate axis) and C₁IL-1β (abscissa) and their values as a ratio C₂IL-1ra/C₁IL-1β in different clinical forms of chronic polypoid process

Note. Test groups: 1, 2, 3, 4.

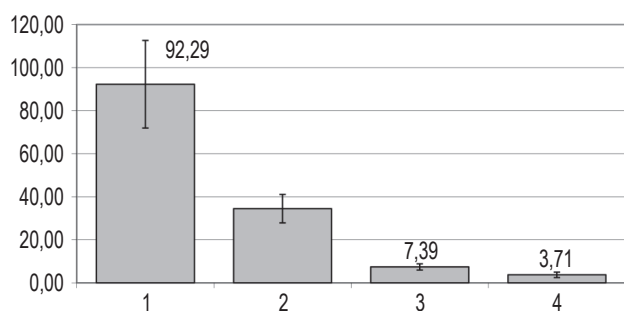


Рисунок 2. Соотношение концентраций (C₂IL-1ra/C₁IL-1β) в носовом секрете пациентов в группах 1, 2, 3 и 4

Примечание. Ось абсцисс: группы пациентов. Ось ординат: значение соотношений концентраций C₂IL-1ra/C₁IL-1β, пг/мл.

Figure 2. Concentration ratio (C₂IL-1ra/C₁IL-1β) in the nasal secretions of patients in group 1, 2, 3 and 4

Note. The abscissa: patients. y-axis: ratio value C₂IL-1ra/C₁IL-1β concentration, pg/ml.

Тома [10], которая на данном этапе исследования не рассматривается.

На рисунке 1 представлено двухмерное распределение значений C₂IL-1ra и C₁IL-1β в группах пациентов № 1, № 2, № 3 и № 4. Отчетливо видно, что в пространстве двух значений показателей C₂IL-1ra и C₁IL-1β разделяются практически все группы пациентов. Расстояние между центрами групп № 1 и № 2, а также в случае объединенной группы № 3 и № 4 достаточно велико, что позволяет с определенными допущениями дифференцировать их между собой. Однако по показателю C₁IL-1β разброс значений между группами № 3 и № 4 показывает близкое расположение этих групп, что затрудняет их надежное разделение.

Более точная классификация исследуемых групп может быть получена за счет введения отношения двух значений показателей (C₂IL-1ra/

C₁IL-1β) в виде графиков из 4 линий, соединяющих 0 с центрами групп пациентов № 1, № 2, № 3 и № 4. Этот вариант классификации показывает, что прогрессирование тяжести хронического полипозного процесса коррелирует со снижением значений дроби или отношения показателей (C₂IL-1ra/C₁IL-1β) в исследуемых группах. Поэтому, несмотря на то, что каждый из показателей нелинейно меняется в зависимости от тяжести патологии, их отношение может рассматриваться как индикатор тяжести патологического процесса.

Визуальная оценка изменений отношения концентраций (C₂IL-1ra/C₁IL-1β) в носовом секрете пациентов указанных групп представлена на рисунке 2. В группе № 1 отмечается максимальное соотношение между концентрациями указанных цитокинов, что демонстрирует отсутствие баланса между C₂IL-1ra и C₁IL-1β, и в условиях относительной нормы соотношение их концентраций находится в виде C₂ >> C₁. Это означает, что при отсутствии патологических воспалительных процессов концентрация IL-1ra превышает концентрации IL-1β в 90-100 раз, обеспечивая буферную защиту слизистой оболочки от повышения концентрации IL-1β, индуцируемого периодическим развитием воспалительной реакции.

При развитии хронического полипозного процесса наблюдается снижение соотношения концентраций между цитокинами во всех группах. Более выраженное снижение соотношения концентраций C₂IL-1ra/C₁IL-1β отмечается при присоединении гнойного воспалительного процесса и наличии бронхиальной астмы. Возможно, что в этих случаях буферная защитная концентрации IL-1ra снижается на фоне увеличенного количества IL-1β и приводит к практическому выравниванию концентраций этих цитокинов. Такое

ТАБЛИЦА 4. ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ 95% ИНТЕРВАЛЫ СООТНОШЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЦИТОКИНОВ C₂IL-1ra/C₁IL-1β В НОСОВОМ СЕКРЕТЕ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП (α = 0,05)

TABLE 4. 95% CONFIDENCE INTERVALS CYTOKINE CONCENTRATION RATIOS C₂IL-1ra/C₁IL-1β NASAL SECRETION IN THE DIFFERENT GROUPS OF PATIENTS (α = 0,05)

Группы пациентов, № Groups of patients, No.	Среднее значение, M Average value, M C ₂ IL-1ra/C ₁ IL-1β	Стандартная ошибка, ±m Standard error ±m	Значение Т-критерия (критическое) Value of T test (critical)	Доверительный интервал (95%) Confidence interval (95%)
1	92,29	3,30	2,02	85,62-98,95
2	34,48	0,97	2,01	32,53-36,43
3	7,39	0,23	2,02	6,92-7,85
4	3,71	0,15	1,99	3,41-4,01

соотношение является неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на нарушение мукозального иммунитета и прогрессирование воспалительного процесса в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух.

В таблице 3 приведены результаты статистической достоверности различий значений соотношений концентраций (IL-1ra/IL-1β) между группами пациентов на основе дисперсионного анализа и непараметрического критерия Краскала–Уоллиса. В таблице 4 представлены 95% доверительные интервалы средних значений соотношений концентраций цитокинов (C_2 IL-1ra/ C_1 IL-1β) в носовом секрете пациентов в группах № 1, № 2, № 3 и № 4, позволяющих оценить вероятность интервальных значений соотношений цитокинов для решения диагностических и терапевтических задач.

Результаты расчетов показывают, что различия средних и медианных значений соотношений цитокинов (C_2 IL-1ra/ C_1 IL-1β) в носовом секрете пациентов между группами № 1, № 2, № 3 и № 4 имеют статистическую достоверность ($p < 0,001$). Это позволяет использовать полученные значения в качестве индикатора тяжести течения хронического полипозного процесса. С вероятностью (P) 95% можно утверждать, что полученные интервальные значения соотношений цитоки-

нов в указанных группах пациентов также подтверждают возможность их применения в качестве индикатора тяжести течения хронического полипозного процесса, который целесообразно использовать в виде показателя эффективности иммунокорректирующих средств лечения.

Выводы

1. При различных формах хронического полипозного процесса локальная продукция цитокинов IL-1ra и IL-1β достоверно отличается от группы практически здоровых людей. Однако разнонаправленный характер изменений концентраций этих цитокинов не позволяет их использовать в качестве индикатора тяжести течения полипозного процесса.

2. Оценка соотношений значений цитокинов в виде C_2 IL-1ra/ C_1 IL-1β в носовых секретах пациентов групп № 1, № 2, № 3 и № 4 на основе проекции двухмерного пространственного распределения значений C_2 IL-1ra и C_1 IL-1β позволяет дифференцировать исследуемые группы пациентов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность профессору Борису Бершадскому (США) за полезные замечания и обсуждение данного исследования.

Список литературы / References

1. Мятлев В.Д., Панченко Л.А., Ризниченко Г.Ю., Терехин А.Т. Теория вероятностей и математическая статистика. Математические модели: учебник для академического бакалавриата / 2-е изд., испр. и доп. М.: Юрайт, 2018. 321 с. [Myatlev.V.D., Panchenko L.A., Riznichenko G.Yu., Terekhin A.T. Teoriya veroyatnostey i matematicheskaya statistika matematicheskie modeli: Uchebnik dlya akademicheskogo bakalavriata / 2 e izd. ispr. Dop]. Moscow: Yurait, 2018. 321 p.
2. Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Часть 1. Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2002. 232 с. [Riznichenko G.Yu. Lekcii po matematicheskim modelyam v biologii. Chast 1]. Izhevsk: NIC "Regulyarnaya i haoticheskaya dinamika", 2002. 232 p.
3. Стагниева И.В., Бойко Н.В., Гукасян Е.Л., Бачурина А.С. Значение определения цитокинового профиля при назначении персонализированного лечения заболеваний верхних дыхательных путей // Российская оториноларингология, 2017. № 3. С. 110-118. [Stagnieva I.V., Boiko N.V., Gukasyan E.L., Bachurina A.S. Significance of determination of cytokine profile in the appointment of the personalized treatment of the upper respiratory tract diseases. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology, 2017, no. 3, pp. 110-118. (In Russ.)]
4. Субботина А.В., Гржибовский А.М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных // Экология человека, 2014. № 2. С. 51-57. [Subbotina A.V., Grjibovski A.M. Descriptive statistics and normality testing for quantitative data. Ekologiya cheloveka = Human Ecology, 2014, no. 2, pp. 51-57. (In Russ.)]
5. Kim D.K., Eun K.M., Kim M.K., Cho D., Han S.A., Han S.Y., Seo Y., Lee D.H., Cho S.H., Kim D.W. Comparison Between signature cytokines of nasal tissues in subtypes of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2019, Vol. 11, no. 2, pp. 201-211.
6. Ickrath P., Scherzad A., Kleinsasser N., Ginzkey C., Hagen R., Hackenberg S. Influence of nasal polyp tissue on the differentiation and activation of T lymphocytes in a co-culture system. *Biomed. Rep.*, 2019, Vol. 10, no. 2, pp. 119-126.
7. Plewka D., Grzanka A., Drzewiecka E., Plewka A., Misioltek M., Lisowska G., Rostkowska-Nadolska B., Gawlik R. Differential expression of tumor necrosis factor α, interleukin 1β, nuclear factor κB in nasal mucosa

among chronic rhinosinusitis patients with and without polyps. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 2017, Vol. 34, no. 3, pp. 199-206.

8. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2016, Vol. 4, no. 4, pp. 565-572.

9. van Bruaene N., Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 1, pp. 8-11.

Авторы:

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

Воробейчиков Е.В. — к.м.н., старший научный сотрудник ООО «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия

Конусова В.Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник ООО «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия

Симбирцев А.С. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, научный руководитель ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

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

Vorobeychikov E.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Polifarm LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Konusova V.G., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Polifarm LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director for Research, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 22.03.2019

Отправлена на доработку 05.04.2019

Принята к печати 09.04.2019

Received 22.03.2019

Revision received 05.04.2019

Accepted 09.04.2019