

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Куликова О.А., Орлова Е.А., Баранова Н.И., Костина Е.М.,  
Левашова О.А.

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

**Резюме.** Риниты являются социально значимыми и широко распространенными заболеваниями. Нередко различные формы ринитов сочетаются и тем самым обуславливают тяжелые клинические проявления, недостаточную эффективность медикаментозного лечения, а также трудности в дифференциальной диагностике. Известно, что у значительного количества пациентов имеется сочетание аллергического ринита (АР) с хроническим риносинуситом бактериальной этиологии. В основе этого состояния лежит хронический многофакторный воспалительный процесс слизистой носа, определяющий неуклонное прогрессирование заболевания. Интерес представляет изучение ряда алерго-иммунологических показателей в назальном секрете с целью оценки локального воспаления и изменения мукозального иммунитета при аллергическом рините в сочетании с хроническим риносинуситом бактериальной этиологии (АР с ХРСБЭ). Мукозальный иммунитет и биологические медиаторы определяют локальное воспаление и патофизиологический ответ на этиологические факторы в иммунопатогенезе АР с ХРСБЭ. В работе проведено определение уровня цитокинов: IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1, IFN $\gamma$  спонтанного и индуцированного; иммуноглобулинов: IgA, IgM, IgG, sIgA в назальном секрете; лейкотриенов: LT C4/D4/E4 и LT B4 в плазме и общего IgE в сыворотке крови у больных с АР с ХРСБЭ среднетяжелого течения вне обострения. Показано, что ведущая роль в формировании воспалительного процесса при АР с ХРСБЭ принадлежит цитокинам: IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ; иммуноглобулинам: IgM, sIgA; лейкотриенам: LT C4/D4/E4 и LT B4 и общему IgE. Индуцированная продукция цитокинов в большей степени отражает резервные возможности иммунокомпетентных клеток в ответ на действие патогенного фактора. Полученные результаты связаны с персистирующим течением аллергического и инфекционного воспаления и прогрессированием заболевания. Таким образом, цитокины: IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1; иммуноглобулины: IgM, sIgA, IgE общий и LT C4/D4/E4 и LT B4 вносят значимый вклад в патогенетические механизмы, определяя клиническое течение АР с ХРСБЭ, и могут служить биологическими маркерами активности патологического процесса. Несомненно, иммунные механизмы при сочетанной патологической воспалительной реакции со стороны слизистой при АР с ХРСБЭ сложны и многогранны. Персонифицированный подход к терапии больных с АР с ХРСБЭ определяется выраженностью и интенсивностью воспалительной реакции, а также нарушениями мукозального иммунитета слизистой. Изучение роли и значимости продукции ведущих цитокинов, иммуноглобулинов в назальном секрете, а также лейкотриенов и общего IgE в крови поможет врачу в определении тактики и длительности фармакотерапии.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, мукозальный иммунитет, хронический риносинусит, воспаление, цитокины, иммуноглобулины, лейкотриены

### Адрес для переписки:

Куликова Ольга Алексеевна  
Пензенский институт усовершенствования врачей  
440067, Россия, г. Пенза, ул. Колхозная, 112, кв. 57.  
Тел.: 8 (987) 514-17-59.  
E-mail: zai461@yandex.ru

### Address for correspondence:

Kulikova Olga A.  
Penza Institute for Advanced Training of Physicians  
440067, Russian Federation, Penza, Kolkhoznyaya str., 112, apt 57.  
Phone: 7 (987) 514-17-59.  
E-mail: zai461@yandex.ru

### Образец цитирования:

О.А. Куликова, Е.А. Орлова, Н.И. Баранова, Е.М. Костина, О.А. Левашова «Иммунологические особенности аллергического ринита в сочетании с хроническим риносинуситом бактериальной этиологии» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 97-108. doi: 10.15789/1563-0625-IFO-2161  
© Куликова О.А. и соавт., 2022

### For citation:

O.A. Kulikova, E.A. Orlova, N.I. Baranova, E.M. Kostina, O.A. Levashova "Immunological features of allergic rhinitis in combination with chronic rhinosinusitis of bacterial etiology", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 97-108. doi: 10.15789/1563-0625-IFO-2161  
DOI: 10.15789/1563-0625-IFO-2161

# IMMUNOLOGICAL FEATURES OF ALLERGIC RHINITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS OF BACTERIAL ETIOLOGY

Kulikova O.A., Orlova E.A., Baranova N.I., Kostina E.M., Levashova O.A.

*Penza Institute for Advanced Training of Physicians, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russian Federation*

**Abstract.** Rhinitis is a socially significant and widespread disease. Often, various forms of rhinitis are combined, and thus cause severe clinical manifestations, insufficient effectiveness of drug treatment, as well as difficulties in differential diagnosis. It is known that a significant number of patients have a combination of allergic rhinitis (AR) with chronic rhinosinusitis of bacterial etiology. This condition is based on a chronic multifactorial inflammatory process of the nasal mucosa, which determines the steady progression of the disease. Of interest is the study of a number of allergeo-immunological parameters in nasal secretions in order to assess local inflammation and changes in mucosal immunity in allergic rhinitis in combination with chronic rhinosinusitis of bacterial etiology (AR with HRSBE). Mucosal immunity and biological mediators determine local inflammation and pathophysiological response to etiological factors in the immunopathogenesis of AR with CRSBE. The work carried out the determination of the level of cytokines: IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1, IFN $\gamma$  spontaneous and induced; immunoglobulins: IgA, IgM, IgG, sIgA in nasal secretions; leukotrienes: LT C4/D4/E4 and LTB4 in plasma and total IgE in serum in patients with AR with moderate-severity HRSBE without exacerbation. It has been shown that the leading role in the formation of the inflammatory process in AR with CRSBE belongs to cytokines: IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ; immunoglobulins: IgM, sIgA; leukotrienes: LT C4/D4/E4 and LTB4 and total IgE. Induced cytokine production largely reflects the reserve capabilities of immunocompetent cells in response to the action of a pathogenic factor. The results obtained are associated with the persistent course of allergic and infectious inflammation and the progression of the disease. Thus, cytokines: IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1; immunoglobulins: IgM, sIgA, IgE total and LT C4/D4/E4 and LTB4 make a significant contribution to pathogenetic mechanisms, determining the clinical course of AR with CRSBE, and can serve as biological markers of the activity of the pathological process. Undoubtedly, the immune mechanisms in the combined pathological inflammatory reaction from the mucosa in AR with HRSBE are complex and multifaceted. A personalized approach to the treatment of patients with AR with CRSBE is determined by the severity and intensity of the inflammatory reaction, as well as mucosal mucosal immunity disorders. The study of the role and significance of the production of leading cytokines, immunoglobulins in nasal secretions, as well as leukotrienes and total IgE in the blood will help the doctor in determining the tactics and duration of pharmacotherapy.

*Keywords: allergic rhinitis, mucosal immunity, chronic rhinosinusitis, inflammation, cytokines, immunoglobulins, leukotrienes*

## Введение

Риниты являются мультидисциплинарной проблемой, поскольку имеют широкую распространенность и различные клинико-патогенетические проявления [2, 33].

С каждым годом регистрируется все больше новых случаев, прогнозируется и дальнейший рост заболевания. Данная патология значительно снижает качество жизни, влияет на трудоспособность у социально-активного населения [2, 28]. Достаточно часто выявляется сочетание различных этиопатогенетических форм ринита. Нередко встречается сочетание аллергического ринита с бактериальным риносинуситом. Клинические проявления сочетанной патологии более тяже-

лые, заболевание характеризуется длительным течением и безуспешностью фармакотерапии. Эффективное проведение аллергенспецифической иммунотерапии у данной категории пациентов затруднено [15, 29]. Наибольшую сложность в вопросах этиопатогенеза, дифференциальной диагностики и терапии представляет АР, осложненный хронической инфекцией верхних дыхательных путей, и в частности, хроническим риносинуситом. Согласно данным литературы, сочетание АР с ХРСБЭ встречается в 41% случаев [5, 6].

АР с ХРСБЭ характеризуется хроническим персистирующим воспалением слизистой полости носа, при этом в его основе имеется сочетание аллергического и инфекционного ком-

понтентов, что приводит к снижению защитной функции слизистых и нарушению местного иммунитета [5].

Одной из причин утяжеления течения патологического процесса при АР с ХРСБЭ связано со способностью антигенов микроорганизмов проявлять свойства суперантигенов и индуцировать нарушения иммунитета [5, 6]. Изучению патогенетических механизмов отдельных форм ринитов (аллергического ринита или хронического риносинусита) посвящено множество исследований. Однако многие патогенетические вопросы формирования и прогрессирования хронического воспалительного процесса в слизистой носа при сочетанной форме заболевания остаются дискуссионными и открытыми. Важную роль в патогенезе воспаления слизистой носа при АР с ХРСБЭ играет состояние иммунной реактивности организма. Особое значение имеет локальный иммунный ответ в очаге воспаления. Механизм воспаления в слизистой носа при АР с ХРСБЭ значительно отличается от такового при изолированном АР и хроническом бактериальном риносинусите, определяя особенности клинического течения и ответа на проводимую терапию. В каскад патологической иммуновоспалительной реакции вовлекаются различные медиаторы, цитокины и иммуноглобулины. При этом наиболее информативное значение будет иметь изменение данных показателей в очаге воспаления, а именно назальном секрете. В этой связи интерес представляет изучение у больных с АР с ХРСБЭ цитокинового профиля назального секрета. Согласно современным представлениям, цитокины – это многофункциональные медиаторы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками в ответ на различные стимулы, как аллергического, так и инфекционного происхождения. Цитокины имеют широкий спектр биологической активности и участвуют в межклеточных взаимодействиях, регулируя каскадный иммуновоспалительный ответ. Значимая роль цитокинов как медиаторов заключается в регулировании активности и длительности иммунного ответа. При патологических состояниях они ответственны за характер и интенсивность воспалительного процесса [16]. Ключевым цитокином в развитии и поддержании хронического аллергического воспаления в слизистой полости носа является такой медиатор, как ИЛ-4 [14, 15, 27]. В работе Кудайбергенова С.Ф. и соавт. в мазках-отпечатках со слизистой носа было выявлено значительное повышение уровня ИЛ-4 у больных с АР, в то время как при инфекционных ринитах наблюдались следовые концентрации этого цитокина как в сыворотке, так и в носовом секрете. По мнению авторов, повышенный уровень ИЛ-4 в назальном секрете с мазков-отпечатков со слизистой носа является ценным диагностическим критерием и показателем

активности воспаления [14]. Зарубежными исследователями показано, что стимуляция ИЛ-4 супернатанта В-клеток пациентов с аллергопатологией верхних дыхательных путей приводит к подавлению продукции IgA, IgG и IgM и активации синтеза IgE [48].

Известно, что ИЛ-4 способствует ремоделированию слизистой полости носа посредством стимуляции выработки фактора роста TGF- $\beta$ , а также инициирует дифференциацию лимфоцитов по Th2-типу и экспрессию их цитокинов [27, 32]. В работе Булкиной О.З. и соавт. показано, что у больных с АР, осложненным очагами хронической инфекции рото- и носоглотки, отмечается нарушение мукозального иммунитета, характеризующееся достоверным повышением ИЛ-4 и TGF- $\alpha$  и снижением содержания IFN $\gamma$ , sIgA в слюне в сравнении с больными АР без очагов хронической инфекции. По мнению автора, выявленный дисбаланс изучаемых иммунных параметров является отрицательным прогностическим маркером, свидетельствующим о нарушении регуляторной функции цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного процесса при АР в сочетании с хронической инфекцией [5].

ИЛ-10 – наиболее важный противовоспалительный цитокин, оказывающий, главным образом, противовоспалительное и антицитокиновое действие. Основная роль ИЛ-10 заключается в подавлении цитокинового каскада и тем самым ограничении и купировании воспалительного процесса. ИЛ-10 усиливает функциональную активность В-лимфоцитов посредством активации Th2, и в сочетании с другими цитокинами, способен индуцировать синтез Ig [12, 24]. TGF- $\beta$ , являясь одним из основных медиаторов воспаления, проявляет три основных вида биологической активности: ингибирует пролиферацию, обладает иммуносупрессорным эффектом и усиливает формирование межклеточного матрикса. Секретируется TGF- $\beta$  различными иммунокомпетентными клетками только при их активации.

TGF- $\beta$  существует в виде 3 изоформ, которые обозначаются как TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3. TGF- $\beta$ 1 характеризуется выраженной экспрессией и играет важную роль при воспалении слизистой. TGF- $\beta$ 1 обладает важными иммунорегуляторными свойствами, частично неблагоприятного характера: TGF- $\beta$ 1 ингибирует пролиферацию В- и Т-клеток, дифференцировку и синтез антител, а также созревание и активацию макрофагов. Кроме того он подавляет активность NK-клеток, а также блокирует синтез цитокинов [20, 47]. Определение TGF- $\beta$ 1 в периферической крови рекомендуется при диагностике различных заболеваний, связанных с хроническим воспалительным процессом [18]. Выявлено, что TGF- $\beta$ 1 участвует в процессе регуляции

восстановления эпителия верхних дыхательных путей [32]. Кроме того, TGF- $\beta$  участвует в ремоделировании сосудов, а также принимает участие в процессе неоангиогенеза [55]. Однако работ по изучению роли данного цитокина при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей на данный момент практически нет.

Согласно современным представлениям, секреторируемый Т-лимфоцитами IFN $\gamma$  – ключевой цитокин, проявляющий противовирусную и антибактериальную активность. Он оказывает иммуномодулирующий эффект, регулируя взаимодействия иммунокомпетентных клеток, активирует естественные киллеры и усиливает фагоцитоз [23]. Являясь продуктом Th1-типа, он вместе с другими провоспалительными цитокинами участвует в активации макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, подавляя активность В-лимфоцитов, активизирует простагландиную и кортикостероидную системы. За счет этих факторов усиливаются фагоцитарные и цитотоксические реакции в зоне очага воспаления, что способствует эффективной элиминации инфекционного агента [25].

Несомненно, изучение роли цитокинов в иммунопатогенезе АР с ХРСБЭ является актуальной задачей. На данный момент работы по изучению цитокинового профиля при сочетанной форме ринитов малочисленны. Следует отметить, что большая часть исследовательских работ по изучению уровня цитокинов проводилась в сыворотке крови. Современный научный интерес представляет изучение продукции цитокинов как резервной возможности иммунокомпетентных клеток именно в очаге воспаления. Определение уровня изучаемых медиаторов непосредственно в очаге воспаления, а именно назальном секрете, на наш взгляд, может более точно отражать характер и интенсивность воспалительной реакции и, соответственно, данный метод имеет большую информативность. Таким образом, исследование цитокинового профиля в биологическом экссудате непосредственно в очаге воспаления необходимо для изучения патологического механизма развития воспалительного процесса при данной патологии.

На современном этапе считается, что ведущая роль в патогенезе АР принадлежит IgE-опосредуемым аллергическим реакциям. В то же время известна роль общего IgE в развитии инфекционного процесса. IgE-опосредованные реакции участвуют в защите от большинства антигенов, включая и инфекционные. В ряде работ было установлено, что при развитии инфекции иммунная система отвечает активацией Th2 типа с повышением продукции IgE [7, 10]. Однако иммунный ответ на аллергены и инфекционные агенты не ограничивается образованием только

IgE. Он связан и с другими классами иммуноглобулинов, которые также имеют большое значение. Определение уровня иммуноглобулинов в совокупности с другими показателями дает возможность оценить состояние иммунитета. Особый интерес представляет изучение уровня иммуноглобулинов в назальном секрете, поскольку хроническое воспаление способствует развитию локального транзиторного иммунодефицитного состояния, которое может быть обусловлено изменением их продукции.

Одним из компонентов защитной системы назального секрета является sIgA, имеющей большое значение в механизмах противомикробной и противовирусной защиты верхних дыхательных путей [51]. sIgA синтезируется плазматическими клетками под действием цитокинов и проявляет свою бактерицидную и противовирусную активность, связываясь с токсинами и лизоцимом. Так установлено, что снижение sIgA может указывать на недостаточность функции местного иммунитета, а его повышенное количество – на дисбаланс в иммунной системе [17]. В отечественной работе было выявлено снижение sIgA в слюне ( $p < 0,05$ ) у больных среднетяжелым и тяжелым течением АР в сочетании с очагами хронической инфекции [5]. Помимо слизистых оболочек, IgA встречается в сыворотке крови. Оба IgA, секреторный и сывороточный, способны нейтрализовать и удалять патогены.

Основная роль IgA в защите слизистой оболочки заключается в обеспечении иммунного барьера, препятствующего проникновению микробных патогенов, посредством нейтрализации инфекционных агентов за счет блокирования поверхностных бактериальных адгезинов и активации фагоцитоза [19, 40, 44].

IgA способен снижать вязкость в воздухоносных путях, участвовать в механизмах микробного лизиса и фагоцитоза, запускать процесс инактивации патогенов, высвобождать провоспалительные медиаторы фагоцитами. Эти возможности свидетельствуют о его противовоспалительных свойствах [31]. IgG участвует в реакции воспаления, как аллергического, так и инфекционного, образуя комплекс «антиген-антитело», что способствует нейтрализации бактериальных экзотоксинов, фагоцитозу, фиксации комплексов [22].

IgM – первое антитело, секреторируемое иммунной системой, в очаге воспаления, в ответ на действие чужеродного агента. IgM продуцируются плазматическими клетками, участвует в нейтрализации и в удалении патогенов, осуществляя воспалительный ответ через систему комплемента.

IgM может проникать через слизистые оболочки и, взаимодействуя с IgA, нейтрализует инфекционные агенты и облегчает клиренс апоптотических клеток [52].

Лейкотриены, LTB<sub>4</sub> и цистеиниловые LT C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>, генерируемые из арахидоновой кислоты, вовлечены в широкий спектр воспалительных реакций [49]. Общий биологический эффект лейкотриенов заключается в непосредственном участии в сложных биохимических реакциях аллергической и инфекционной воспалительной альтерации, что обуславливает основные симптомы ринита [9]. Суммарные лейкотриены вырабатываются преимущественно эозинофилами, базофилами, тучными клетками, в то время как LTB<sub>4</sub> – нейтрофилами [13]. Лейкотриены LTC<sub>4</sub> и LTD<sub>4</sub> ответственны за такие патофизиологические реакции как спазм гладкомышечной мускулатуры, повышение сосудистой проницаемости и выделение слизистого секрета [21]. LTB<sub>4</sub> обладает мощной хемоаттрактивной активностью в отношении нейтрофилов, обеспечивая их трансмиграцию в ткани.

Кроме того, LTB<sub>4</sub> усиливает фагоцитарную активность макрофагов и вызывает высвобождение ими провоспалительных цитокинов, тем самым модулируя каскад воспалительной реакции [38]. Таким образом, LTB<sub>4</sub> привлекая в очаг воспаления нейтрофилы, выступает в защите организма от различных патогенных факторов, в первую очередь инфекционного генеза. В то же время гиперпродукция данного медиатора может приводить к хронизации гнойно-воспалительного процесса. Имеет значение и взаимодействие LTB<sub>4</sub> с другими иммунокомпетентными клетками. В присутствии IL-4 под действием LTB<sub>4</sub> происходит дифференцировка В лимфоцитов и активируется синтез IgE [39, 46, 53]. LTB<sub>4</sub>, стимулируя как Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>), так и Т-супрессоры (CD8<sup>+</sup>), регулирует механизм выработки интерферона. Остается открытым вопрос о роли лейкотриенов в патогенезе и прогнозе АР с ХРСБЭ.

Таким образом, имеющиеся сведения говорят об исключительной важности различных иммунологических показателей с точки зрения их патофизиологической роли и вклада в развитие воспалительной реакции при АР с ХРСБЭ.

**Цель исследования** – изучить иммунологические показатели у больных АР с ХРСБЭ.

## Материалы и методы

В исследование включено 37 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с диагнозом «АР с ХРСБЭ» и 30 практически здоровых доноров, сопоставимых с исходной группой по возрасту и полу. Исследование проводилось на базе кафедры аллергологии и иммунологии и ЦНИЛ ГБОУ ДПО ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, иммуно-биохимической лаборатории ГБУЗ «Пензенский городской родильный дом».

Диагноз «АР с ХРСБЭ» выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями и со-

гласительным документом [1, 36, 41]. Критерии включения в исследование: больные с диагнозом «АР с ХРСБЭ» средней степени тяжести вне обострения, получающие базисную терапию интраназальными глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами, возраст пациентов от 18 до 55 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: пациенты с диагнозом «АР с ХРСБЭ» с легкой и тяжелой формой заболевания, обострение на момент осмотра, тяжелая декомпенсированная соматическая и онкологическая патология, беременность и грудное вскармливание, а также нежелание участвовать в исследовании.

С целью верификации диагноза в соответствии со стандартами проводилось полное клинико-лабораторное, аллерго-иммунологическое и инструментальное обследование, а также консультации смежных специалистов по показаниям. Исследование иммунологических показателей назального секрета: IgA, IgG, IgM, sIgA, цитокинов: IL-4, IL-10, IFN $\gamma$ , TGF- $\beta$  проведено в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующая ЦНИЛ – доцент, д.б.н. Баранова Н.И.).

Определение концентрации цитокинов в назальном секрете: IL-4, IL-10, IFN $\gamma$ , TGF- $\beta$  осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи тест-систем «Интерлейкина-4-ИФА-Бест», «Интерлейкина-10-ИФА-Бест», «IFN $\gamma$ -ИФА-Бест» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия), «Human TGF beta 2 Platinum ELISA TGF- $\beta$ 2 человека» (eBioscience, США).

Определение концентрации иммуноглобулинов в назальном секрете: IgA, IgG, IgM, sIgA осуществлялось методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини.

Назальный секрет для исследования собирали на смоченный изотоническим раствором 0,9 % NaCl ватный тупфер, который помещали в средний носовой ход на 30 сек, затем ватку переносили в пластиковую микропробирку с физиологическим раствором в объеме 0,75 мл и замораживали при температуре минус 20 °С. Перед исследованием производили быстрое размораживание. Пробирки центрифугировали в течение 10 мин при 1500 об/мин, в дальнейшем работали с надосадочной жидкостью. Определение общего IgE в сыворотке крови проведено методом ИФА наборами («Алкор Био», Россия).

Исследование уровня лейкотриенов LT C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> и LTB<sub>4</sub> в плазме крови проведено в иммуно-биохимической лаборатории ГБУЗ «Пензенский городской родильный дом». Определение уровня суммарных LT C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> и LTB<sub>4</sub> проведено в плазме крови методом ИФА при помощи реактивов Neogen Corporation (США).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 на персональном компьютере. Показатели представлены в виде: среднее  $\pm$  стандартное отклонение, медианы (Me) и квартилей ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). При сравнении групп между собой использовался критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали результаты при ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

В группу с АР с ХРСБЭ вошли 24 женщины (65,12%) и 13 мужчин (34,88), средний возраст пациентов составил  $34,40 \pm 1,42$  года.

В ходе исследования у больных с АР с ХРСБЭ в сравнении с группой контроля были получены следующие параметры, представленные в таблице 1.

Значимых изменений уровня цитокинов:  $IFN\gamma$  спонтанного,  $IFN\gamma$  индуцированного, а также иммуноглобулинов: IgA, IgG между АР с ХРСБЭ и контрольной группой выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Показатель спонтанного и индуцированного  $IFN\gamma$  в группе с АР с ХРСБЭ составил  $1,87 \pm 0,56$  пг/мл и  $271,95 \pm 62,91$  пг/мл, в контрольной группе –  $1,25 \pm 0,55$  пг/мл ( $p = 0,1486$ ) и  $215,20 \pm 35,37$  пг/мл ( $p = 0,9434$ ) соответственно.

Значения уровня иммуноглобулинов: IgA –  $2,27 \pm 0,12$  г/л и IgG –  $13,32 \pm 0,5$  г/л у больных АР с ХРСБЭ и здоровых лиц IgA –  $2,28 \pm 0,16$  г/л и IgG –  $13,37 \pm 0,66$  г/л также существенно не отличались ( $p = 0,8363$  и  $p = 0,7713$  соответственно).

Значимые изменения по сравнению с группой контроля выявлены по показателям уровня цитокинов: IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ; иммуноглобулинов: IgE, IgM, sIgA и лейкотриенов: LT C4/D4/E4 и LTВ4 ( $p > 0,05$ ).

У больных АР с ХРСБЭ отмечено повышение продукции IL-4 в 3,4 раза в сравнении с результатами, полученными у здоровых. В группе пациентов с АР с ХРСБЭ уровень IL-4 составил  $32,38 \pm 2,61$  пг/мл, в то время как в группе здоровых доноров показатель был  $9,60 \pm 1,38$  пг/мл ( $p = 0,0000$ ).

Значение IL-10 у больных АР с ХРСБЭ составило  $6,87 \pm 0,81$  пг/мл, что в 1,6 раза выше в сравнении с результатами, полученными у здоровых лиц  $4,13 \pm 0,55$  пг/мл ( $p = 0,3662$ ).

Продукция TGF- $\beta$  в назальном секрете у больных с АР с ХРСБЭ также значимо различалась в сравнении со здоровыми донорами. В нашем исследовании уровень TGF- $\beta$  у больных АР с ХРСБЭ составил  $1390,540 \pm 91,75$  пг/мл, что в 2,7 раза выше в сравнении с результатами, полученными у здоровых лиц –  $520,69 \pm 64,01$  пг/мл ( $p = 0,0000$ ).

При сравнении данных нами было выявлено достоверное увеличение уровня IgE в 3,6 раза, у больных с АР с ХРСБЭ показатель составил –  $200,30 \pm 10,09$  г/л, у здоровых доноров –  $55,08 \pm 6,2$  г/л ( $p = 0,000$ ).

По уровню IgM также выявлены значимые отличия у больных с АР с ХРСБЭ в сравнении с группой контроля. Уровень IgM в группе больных был снижен 1,5 раза и составил  $1,45 \pm 0,10$  г/л, в то время как в контрольной группе –  $2,14 \pm 0,25$  г/л ( $p = 0,0375$ ).

Аналогичные данные получены и по sIgA. Средний уровень показателя sIgA в группе больных АР с ХРСБЭ был достоверно снижен 2,2 раза и составил  $7,47 \pm 0,75$  г/л, у здоровых лиц –  $16,44 \pm 2,75$  г/л ( $p = 0,0481$ ).

При анализе данных LT C4/D4/E4 и LTВ4 выявлено достоверное увеличение показателей у пациентов с АР с ХРСБЭ в сравнении со здоровыми донорами. Согласно нашим данным, уровень LT C4/D4/E4 в группе АР с ХРСБЭ был в 5,1 раза, а LTВ4 в 9,5 раз выше по сравнению со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ). У больных АР с ХРСБЭ уровень суммарных LT C4/D4/E4 составил  $3,25 \pm 0,16$  нг/мл, у здоровых –  $0,64 \pm 0,12$  нг/мл ( $p = 0,00$ ). Уровень LTВ4 у пациентов с АР с ХРСБЭ составил  $14,43 \pm 0,57$  нг/мл, в то время как в группе контроля данный показатель был  $1,52 \pm 0,21$  нг/мл ( $p = 0,00$ ).

## Обсуждение

Отсутствие изменений цитокинов назального секрета:  $IFN\gamma$  спонтанного,  $IFN\gamma$  индуцированного у больных АР с ХРСБЭ возможно обусловлено тем, что повышенная выработка данного цитокина связана прежде всего с вирусной инфекцией. В нашем исследовании у больных АР с ХРСБЭ этиопатогенетической причиной воспалительной реакции была персистирующая бактериальная инфекция. Полученные результаты нашли отражение в других исследовательских работах [3, 4, 42].

Известно, что IgA, IgG взаимодействуют друг с другом, ослабляя тем самым воспалительные реакции. В нашем исследовании иммунопатологические изменения назального секрета при АР с ХРСБЭ не затронули продукцию иммуноглобулинов: IgA, IgG. Это может быть связано с тем, что данные иммуноглобулины не имеют ведущего значения в патогенезе воспаления при АР с ХРСБЭ. В доступной литературе, имеются сведения об изменении концентрации данных Ig при различных формах ринитов, однако в отличие от нашего исследования эти показатели определялись в сыворотке крови [30, 37].

Высокие значения IL-4, IL-10 в назальном секрете указывают на персистенцию воспаления в слизистой полости носа, причем как аллерги-

**ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С АР С ХРСБЭ И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ,  $M \pm m$ , Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH AR WITH HRSBE AND HEALTHY DONORS,  $M \pm m$ , Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Параметры Parameters	Здоровые Healthy (n = 30)	АР с ХРСБЭ AR with CRoBE (n = 37)
<b>Общий IgE, МЕ/мл</b> Total IgE, ME/ml	55,08±6,20 55,20 (32,00-72,60)	200,30±10,09* 216,50 (158,90-240,60)
<b>slgA, МЕ/мл</b> slgA, ME/ml	16,44±2,75 12,00 (5,50-26,00)	7,47±0,75* 7,80 (5,00-8,80)
<b>IgM, МЕ/мл</b> IgM, ME/ml	2,14±0,25 1,80 (1,40-2,60)	1,45±0,10 * 1,40 (1,00-1,80)
<b>IgA, МЕ/мл</b> IgA, ME/ml	2,28±0,16 2,20 (2,00-2,80)	2,270±0,12 2,20 (2,00-2,80)
<b>IgG, МЕ/мл</b> IgG, ME/ml	13,37±0,66 13,80 (11,00-13,80)	13,32±0,50 13,80 (11,00-14,40)
<b>IL-10, пг/мл</b> IL-10, pg/ml	4,13±0,55 4,80 (1,30-5,90)	6,87±0,81* 5,90 (4,20-8,10)
<b>IL-4, пг/мл</b> IL-4, pg/ml	9,60±1,38 7,80 (1,90-17,00)	32,380±2,61 * 32,80 (22,40-44,00)
<b>TGF-β, пг/мл</b> TGF-β, pg/ml	520,69±64,01 515,00 (245,00-675,00)	1390,540±91,75* 1385,00 (1045,00-1790,00)
<b>IFNγ спонтанный, пг/мл</b> IFNγ spontaneous, pg/ml	1,25±0,55 0,00 (0,00-0,50)	1,87±0,56 0,60 (0,00-2,00)
<b>IFNγ индуцированный, пг/мл</b> IFNγ induced, pg/ml	215,20±35,57 185,40 (53,00-311,50)	271,95±62,91 160,80 (72,30-353,00)
<b>LT C4/D4/E4, нг/мл</b> LT C4/D4/E4, ng/ml	0,64±0,12 0,43 (0,21-1,00)	3,25±0,16 * 3,19 (2,64-4,12)
<b>LTB4, нг/мл</b> LTB4, ng/ml	1,52±0,21 1,21 (0,96-1,45)	14,43±0,57* 15,06 (12,27-17,05)

Примечание. \* – статистически значимое различие показателей между группами больных АР с ХРСБЭ и контрольной группой (Mann–Whitney тест,  $p < 0,05$ ).

Note. \*, statistically significant difference in indicators between the groups of patients with AR with CRSBE and the control group (Mann–Whitney test,  $p < 0.05$ ).

ческого, так и инфекционного его компонентов, несмотря на лечение назальными глюкокортикоидными препаратами. IL-4 является потенциально ключевым медиатором в патогенезе аллергического воспаления слизистой носа. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными [8, 35]. В то же время есть данные об участии IL-4, IL-10, как противовоспалительных медиаторов в индукции и поддержании инфекционно-воспалительного процесса [48]. Таким образом, наши результаты гиперпродукции изучаемых цитокинов, можно объяснить сложным механизмом воспаления в слизистой носа.

TGF-β1 – многофункциональный цитокин, одно из свойств которого заключается в регуляции воспалительной реакции посредством межклеточных взаимодействий с иммунокомпетентными клетками [20, 47]. Второе не менее важное свойство этого цитокина это непосредственное участие в процессах пролиферации и заживления на фоне воспалительного процесса через активацию им хемотаксиса иммунокомпетентных

клеток и фибробластов. Возможно, что положительная противовоспалительная роль TGF-β становится проблематичной в тот момент, когда степень активации клеток, продуцирующих этот цитокин, перестает быть адекватной, и первоначально защитный механизм перерастает в патологический процесс, что и способствует хронизации воспалительного процесса. По нашему мнению, выявленное повышение в несколько раз уровня TGF-β1 также обусловлено плохо контролируемым воспалительным процессом в слизистой полости носа у пациентов с АР с ХРСБЭ. Исходя из биологических особенностей TGF-β1, можно предположить, что результатом отрицательного «перепроизводства» данного цитокина является нарушение пролиферативных процессов в слизистой носа. Кроме того, возможно, что повышенное содержание этого фактора при АР с ХРСБЭ также отражает механизм неоангиогенеза и ремоделирования сосудов слизистой, которое сопровождается данной патологией [26]. Согласно современным исследованиям, известно, что в основе

хронического воспаления имеется увеличение продукции ростовых факторов, к которым и относится TGF- $\beta$ 1 [18], поэтому полученные нами результаты совпадают с имеющимися современными сведениями о биологической роли данного цитокина. Ряд авторов [18] рассматривает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в сторону последних, считая их основой развития и поддержания хронического воспаления, исходом которого является развитие иммунодефицитного состояния [20, 47]. Таким образом, учитывая патофизиологические эффекты IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1 и полученные нами собственные данные можно полагать, что они играют значимую роль в формировании воспалительной реакции в слизистой у больных АР с ХРСБЭ. Изучение уровня IL-4, IL-10 и TGF- $\beta$ 1 при АР с ХРСБЭ безусловно, имеет фундаментальное и практическое значение с позиций поиска средств для целенаправленного воздействия на процессы воспаления.

В нашем исследовании выявлено повышенное содержание общего IgE в сыворотке крови, что связано с наличием аллергического воспаления в ответ на аллергенную стимуляцию у пациентов с АР с ХРСБЭ. Повышенное содержание IgE стимулирует тучные клетки и базофилы к высвобождению гистамина и других биологически активных медиаторов, что приводит к развитию основных симптомов ринита [10]. Кроме того, как описано выше, повышение общего IgE при гнойно-воспалительных реакциях взаимосвязано с хронизацией процесса и частыми рецидивами. В соответствии с этим, полученные результаты можно связать с неблагоприятным течением АР с ХРСБЭ [7].

Секреторный IgA — ключевой иммуноглобулин, обеспечивающий локальную иммунную защитную реакцию, и в первую очередь, слизистых [11]. Согласно современным представлениям, снижение местного иммунитета, а именно sIgA, возможно приводит к хронизации процесса. Из этого следует, что полученные нами результаты сниженного уровня sIgA свидетельствуют о развитии локального иммунодефицита, что способствует к хроническому, плохо контролируемому течению заболевания. Аналогичные результаты приводятся в других отечественных и зарубежных работах [11, 40].

Интересным фактом было то, что в нашем исследовании у больных с АР с ХРСБЭ выявлены очень низкие значения IgM. Возможно, снижение уровня IgM, который прежде всего выполняет защитную функцию и обеспечивает связывание и гибель инфекционных агентов, является прогностически неблагоприятным фактором, так как снижается противoinфекционная защита организма и формируется локальное иммунодефицитное состояние. Полученные данные также

являются значимыми для выбора адекватной, учитывающей данные изменения, терапии.

При воспалении происходит изменение метаболизма арахидоновой кислоты с повышением синтеза лейкотриенов [49]. АР с ХРСБЭ — состояние, которое характеризуется смешанным характером воспалительной реакции. Повышенный уровень цистеиновых LT C4/D4/E4 обуславливает аллергическую составляющую воспалительной реакции у больных АР с ХРСБЭ [21]. Увеличенная в несколько раз продукция LTВ4, являющегося мощным хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов, свидетельствует об активности инфекционно-воспалительного процесса в слизистой. В патогенезе АР с ХРСБЭ важную роль играет персистенция хронической бактериальной инфекции, которая также может выступать в качестве суперантигенов, в этой связи полученные нами данные совпадают с литературными сведениями [43].

Таким образом, для больных АР с ХРСБЭ характерен смешанный механизм воспаления в слизистой что, несомненно, нужно учитывать при выборе метода фармакотерапии. Применительно к клинической ситуации, учитывая полученные результаты, пациентам с АР с ХРСБЭ будет целесообразным проведение местной иммуномодулирующей терапии в комбинации с базисной противоаллергической. Как показало наше исследование, назначение только интраназальных глюкокортикостероидов и антигистаминных средств не полностью купирует воспалительный процесс в слизистой носа. Кроме того, использование глюкокортикостероидов в режиме постоянного применения является не только недостаточно эффективным, но может привести к нежелательным побочным эффектам, в частности, к поддержанию инфекционной составляющей воспаления.

## Заключение

Воспаление в слизистой полости носа при АР с ХРСБЭ имеет смешанный иммунный характер с вовлечением в патофизиологический процесс различных цитокинов и иммуноглобулинов. Иммунопатогенез АР с ХРСБЭ характеризуется: повышением продукции цитокинов: IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ; дисбалансом уровня иммуноглобулинов: повышением общ IgE в сыворотке и снижением IgM, sIgA в назальном секрете; а также повышением продукции лейкотриенов: LT C4/D4/E4 и LTВ4. Измененная продукция, изученных нами цитокинов, определяет активность воспалительного процесса. Полученные результаты повышенной продукции цитокинов отражает функциональную резервную возможность иммунокомпетентных клеток на воздействие различных факторов: инфекционного и аллергического

характера, действие которых имеется при АР с ХРСБЭ. Изучение цитокинов именно в назальном секрете может более точно отражать характер и активность воспаления при АР с ХРСБЭ. Дисбаланс иммуноглобулинов назального секрета, а именно уменьшение IgM, sIgA характеризует развитие локального иммунодефицитного состояния. ЛТВ4 поддерживает гнойно-воспалительный механизм развития АР с ХРСБЭ, в то время как суммарные LT C4/D4/E4 – аллергический. Измененные иммунологические показатели являются иммунологическими маркерами

воспалительного ответа при АР с ХРСБЭ. Цитокины, иммуноглобулины и лейкотриены играют немаловажную роль в клиническом течении заболевания и ответе на проводимую терапию, что, несомненно, следует учитывать при выборе метода лечения пациентов с данной патологией. Дальнейшее изучение локальной продукции цитокинов, и иммуноглобулинов и лейкотриенов позволит более точно определить иммунные механизмы формирования АР с ХРСБЭ и персонализировать проводимую терапию с учетом сложного патогенетического механизма.

## Список литературы / References

1. Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Иванченко О.А., Карпищенко С.А., Киселев А.Б., Козлов В.С., Козлов Р.С., Косяков С.Я., Кочетков П.А., Лопатин А.С., Накатис Я.А., Отвагин И.В., Пискунов Г.З., Поляков Д.П., Туровский А.Б. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения (клинические рекомендации). Под ред. А.С. Лопатина; Российское о-во ринологов. М.: Практическая медицина, 2014. 64 с. [Arefyeva N.A., Vishnyakov V.V., Ivanchenko O.A., Karpishchenko S.A., Kiselev A.B., Kozlov V.S., Kozlov R.S., Kosyakov S.Ya., Kochetkov P.A., Lopatin A.S., Nakatis Ya.A., Otvagyn I.V., Piskunov G.Z., Polyakov D.P., Turovsky A.B. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and principles of treatment: (clinical recommendations). Ed. A.S. Lopatin; Russian Society of Rhinologists]. Moscow: Practical Medicine, 2014. 64 p.
2. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н., Скучаева Л.В., Михайлова И.Э. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения // Лечащий врач, 2018. № 4. С. 7-18. [Astafyeva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V., Perfilova I.A., Udovichenko E.N., Skuchaeva L.V., Mikhailova I.E. Multifaceted rhinitis: a modern view of diagnosis and treatment algorithm. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2018, no. 4, pp. 7-18. (In Russ.)]
3. Баранова И.П., Малова И.А. Уровни спонтанного и индуцированного  $\gamma$ -интерферона при гриппе и респираторно-синцитиальной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2017. № 4. С. 178-182. [Baranova I.P., Malova I.A. Levels of spontaneous and induced gamma interferon in influenza and respiratory syncytial infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*. 2017, no. 4, pp. 178-182. (In Russ.)]
4. Баранова И.П., Малова И.А., Баранова Н.И. Спонтанный и индуцированный  $\gamma$ -интерферон у больных гриппом и респираторно-синцитиальной инфекцией // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки, 2017. № 2 (42). С. 42-53. [Baranova I.P., Malova I.A., Baranova N.I. Spontaneous and induced gamma interferon in patients with influenza and respiratory syncytial infection. *Izvestiya VUZov. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = News of Universities. Volga Region. Medical Sciences*, 2017, no.2 (42), pp. 42-53. (In Russ.)]
5. Булкина О.З., Маркова Т.П. Клинико-иммунологическая характеристика больных круглогодичным аллергическим ринитом с очагами хронической инфекции рото- и носоглотки // Иммунология, 2007. № 1. С. 46-49. [Bulkina O.Z., Markova T.P. Clinical and immunological characteristics of patients with year-round allergic rhinitis with foci of chronic infection of the oropharynx and nasopharynx. *Immunologiya = Immunology*, 2007, no. 1, pp. 46-49. (In Russ.)]
6. Дзгоева Э.Э., Пухаева М.О., Еналдиева З.Н. Аллергический ринит, осложненный очагами хронической инфекции верхних дыхательных путей // Наука в современном информационном обществе. США, 2018. С. 11-12. [Dzagoeva E.E., Puhaeva M.O., Enaldieva Z.N. Allergic rhinitis complicated by foci of chronic upper respiratory tract infection. *Nauka v sovremennom informatsionnom obshchestve. SShA = Science in the Modern Information Society. USA*, 2018, pp. 11-12. (In Russ.)]
7. Дружинина Т.А., Молотилов Б.А., Ивачев А.С., Песков А.В., Левашова О.А., Титова Е.В. Оценка уровня иммуноглобулина Е у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и его влияния на течение инфекционного процесса // Вестник хирургии, 2008. № 6. С. 40-43. [Druzhinina T.A., Molotilov B.A., Ivachev A.S., Peskov A.V., Levashova O.A., Titova E.V. Assessment of the level of immunoglobulin e in patients with purulent-inflammatory diseases and its effect on the course of the infectious process. *Vestnik khirurgii = Bulletin of Surgery*, 2008, no. 6, pp. 40-43. (In Russ.)]
8. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей // Детские инфекции, 2018. Т. 17, № 1. С. 17-22. [Esmolov S.N., Sitnikov I. G., Melnikova I. M. The role of cytokines TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-4, IL-8 in the immune response in infectious lesions of CNS in children. *Detskie infektsii = Children Infections*, 2018, Vol. 17, no. 1, pp. 17-22. (In Russ.)]
9. Жарких М., Яблонский С., Мокронослова М. Значение лейкотриенов и антилейкотриеновых препаратов при аллергическом рините // Педиатрическая фармакология, 2009. Т. 6, № 5. С. 20-29. [Zharkikh M.,

Yablonsky S., Mokronosova M. Leukotrienes and antileukotriene drugs in allergic rhinitis. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2009, Vol. 6, no. 5, pp. 20-29. (In Russ.)

10. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: Биологическая роль при инфекционных заболеваниях // Медицинская иммунология, 2002. Т. 4, № 4-5. С. 515-534. [Zheleznikova G.F. Immunoglobulin E: Biological role in infectious diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2002, Vol. 4, no.4-5, pp. 515-534. (In Russ.)]

11. Зеленов П.В. Секреторный иммуноглобулин А, как фактор местной защиты слизистой дыхательных путей и причины его снижения [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.aspirans.com/sekretornyi-immunoglobulin-kak-faktor-mestnoi-zashchity-slizistoi-dykhatelnykh-putei-i-prichiny-ego-#/#/](http://www.aspirans.com/sekretornyi-immunoglobulin-kak-faktor-mestnoi-zashchity-slizistoi-dykhatelnykh-putei-i-prichiny-ego-#/). [Zelenov P.V. Secretory immunoglobulin A as a factor of local protection of the mucous membrane of the respiratory tract and the causes of its decline [Electronic resource]. Access mode: <http://www.aspirans.com/sekretornyi-immunoglobulin-kak-faktor-mestnoi-zashchity-slizistoi-dykhatelnykh-putei-i-prichiny-ego-#/#/>.

12. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант. 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.

13. Князешкая Н.П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов // Российский медицинский журнал, 2000. Т. 8, № 12. С. 505-509. [Knyazheskaya N.P. Aspirin bronchial asthma and leukotriene antagonists. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2000, Vol. 8, no. 12, pp.505-509. (In Russ.)]

14. Кудайбергенова С.Ф., Джаркинбекова Г.К., Жайсакова Д.Е. Прогностическое значение интерлейкина-4 при аллергических ринитах // Омский научный вестник, 2014. № 2 (134). С. 105-107. [Kudaibergenova S.F., Dzharkinbekova G.K., Zhaysakova D.E. Prognostic value of interleukin-4 in allergic rhinitis. *Omskiy nauchnyy vestnik = Omsk Scientific Bulletin*, 2014, no. 2 (134), pp. 105-107. (In Russ.)]

15. Лопатин А.С. Ринит: руководство для врачей. М.: Литтерара, 2010. 417 с. [Lopatin A.S. Rhinitis: a guide for doctors]. Moscow: Litterara, 2010. 417 p.

16. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции // Экология человека, 2008. № 5. С. 31-35. [Makarova V.I., Makarov A.I. The role of cytokines in the implementation of an inflammatory reaction. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*, 2008, no. 5, pp. 31-35. (In Russ.)]

17. Совалкин В.И., Алтынова Е.И., Нестерова К.И., Нестерова К.И., Ломброзо А.В. Роль изучения факторов местного иммунитета при патологии дыхательных путей // Фундаментальные исследования, 2011. № 10-1. С. 151-154. [Sovalkin V.I., Altynova E.I., Nesterova K.I., Nesterova K.I., Lombroso A.V. The role of studying local immunity factors in respiratory tract pathology. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2011, no. 10-1, pp. 151-154. (In Russ.)]

18. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казымова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора  $\beta$  и иммунопатология // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2016. № 2 (54). С. 206-216. [Moskalev A.V., Rudoy A.S., Archel A.V., Zueva V.O., Kazymova O.E. Features of the biology of transforming growth factor  $\beta$  and immunopathology. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2016, no. 2 (54), pp. 206-216. (In Russ.)]

19. Москалец О.В. Иммуноглобулин а и его селективный дефицит // Казанский медицинский журнал, 2017. № 5. С. 809-813. [Moskalets O.V. Immunoglobulin a and its selective deficiency. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2017, no. 5, pp. 809-813. (In Russ.)]

20. Пелипенко Л.В., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Эффекты трансформирующего фактора роста бета-1 // Международный журнал экспериментального образования, 2015. № 3-4. С. 558-559. [Pelipenko L.V., Sergienko A.V., Ivashev M.N. Effects of transforming growth factor beta-1. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education*, 2015, no. 3-4, pp. 558-559. (In Russ.)]

21. Пыцкий В.А., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. М.: Медицина, 1999. С. 91-102. [Pytskiy V.A., Adrianova N.V., Artomasova A.V. Allergic diseases]. Moscow: Medicine, 1999, pp. 91-102.

22. Розенштейн М.Ю., Ихалайнен Е.С., Кондаков С.Э., Прокопцева О.С., Розенштейн А.З. Применение методологии неспецифических биосенсоров в иммунологии на примере интерпретации титров специфических IgG человека // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2011. № 3. С. 230-236. [Rosenstein M.Yu., Ikhalaïnen E.S., Kondakov S.E., Prokoptseva O.S., Rosenstein A.Z. Application of the methodology of non-specific biosensors in immunology by the example of interpretation of specific human IgG titers. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Khimiya. = Bulletin of the Moscow University. Series 2. Chemistry*, 2011, no. 3, pp. 230-236. (In Russ.)]

23. Самбуров Н.В., Федоров Ю.Н. Характеристика гуморальной и клеточной систем защиты организма животных // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии, 2008. № 6. С. 59-64. [Samburov N.V., Fedorov Yu.N. Characteristics of humoral and cellular systems of animal body protection. *Vestnik Kurskoy gosudarstvennoy selskokhozyaystvennoy akademii = Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy*, 2008, no. 6, pp. 59-64. (In Russ.)]

24. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2012. № 8. С. 5-7. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh., Semenov N.V., Guzovskaya E.V. Interleukin-1, interleukin-10 in the regulation of the inflammatory process. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2012, no. 8, pp. 5-7. (In Russ.)]

25. Сологуб Т.В., Цветков В.В., Деева Э.Г. Интерферон гамма-цитокин с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова, 2014. № 3. С. 56-60. [Sologub T.V., Tsvetkov V.V., Deeva E.G. Interferon gamma cytokines with antiviral, immunomodulatory and antitumor activity. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. = *I. Pavlov Russian Medical Biological Bulletin*, 2014, no. 3, pp. 56-60. (In Russ.)]
26. Степанов Е.Н. Роль нарушения микроциркуляции слизистой оболочки полости носа в патогенезе различных форм хронического ринита // Практическая медицина. 2011. № 51. С. 11-14. [Stepanov E.N. The role of microcirculation disorders of the nasal mucosa in the pathogenesis of various forms of chronic rhinitis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2011, no. 51, pp. 11-14. (In Russ.)]
27. Суровенко Т.Н., Невзорова В.А., Овчинникова О.В., Маркелова Е.В. Системная и локальная секреция интерлейкина-4 и иммуноглобулина Е при бронхиальной астме и аллергическом рините // Медицинская иммунология, 2002. Т. 4, № 4-5. С. 559-564. [Surovenko T.N., Nevzorova V.A., Ovchinnikova O.V., Markelova E.V. Systemic and local secretion of interleukin-4 and immunoglobulin E in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2002, Vol. 4, no. 4-5, pp. 559-564. (In Russ.)]
28. Тимчук Л.Э., Рязанцев С.В. Иммунопатогенетические особенности особенности гнойных риносинуситов и современные подходы к их лечению // Российская оториноларингология, 2009. № 5/42. С. 156-163. [Timchuk L.E., Ryazantsev S.V. Immunopathogenetic features of purulent rhinosinusitis and modern approaches to their treatment. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2009, no. 5/42, pp. 156-163. (In Russ.)]
29. Трушенко Н.В. Аллергический ринит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // Астма и аллергия, 2014. № 1. С. 3-8. [Trushenko N.V. Allergic rhinitis: a modern view on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*, 2014, no. 1, pp. 3-8. (In Russ.)]
30. Фаюршин А.З., Еникеев Д.А., Еникеев О.А. Сравнительная оценка уровней иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке крови и Ig е в назальном секрете при поллинозе // Медицинский вестник Башкортостана, 2008. № 1. С. 27-29. [Fayurshin A.Z., Enikeev D.A., Enikeev O.A. Comparative assessment of the levels of immunoglobulins a, m, g, e in blood serum and Ig e in nasal secretions in pollinosis. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*, 2008, no. 1, pp. 27-29. (In Russ.)]
31. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях // Медицина экстремальных ситуаций, 2017. № 3 (61). С. 8-24. [Khaitov M.R., Ilyina N.I., Luss L.V., Babakhin A.A. Mucosal immunity of the respiratory tract and its role in occupational pathologies. *Meditsina ekstremalnykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*, 2017, no. 3 (61), pp. 8-24. (In Russ.)]
32. Чернышева О.Е. Маркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях // Здоровье ребенка. 2014. № 7 (58). С. 80-83. [Chernysheva O.E. Markers of remodeling of the respiratory tract in bronchopulmonary diseases. *Zdorovye rebenka = Child's Health*, 2014, no.7 (58), pp. 80-83. (In Russ.)]
33. Шамкина П.А., Кривоपालов А.А., Рязанцев С.В., Шнайдер Н.А., Гайдуков С.С., Шарданов З.Н. Эпидемиология хронических риносинуситов // Современные проблемы науки и образования, 2019. № 3. С. 188. [Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Schneider N.A., Gaidukov S.S., Shardanov Z.N. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2019, no. 3, p. 188. (In Russ.)]
34. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J., Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin. Exp. Allergy*, 2009, Vol. 39, no. 4, pp. 469-477.
35. Akhayeva A.S., Skosarev I.A., Akhmaltdinova L.L., Sin M.A., Zhupenova D.Ye. The characteristics of interleukin-4 at children with allergic rhinitis. *Medicine and Ecology (Kazakhstan)*, 2014, no. 1 (70), pp. 21-23.
36. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2018.
37. Bakema J.E., van Egmond M. The human immunoglobulin A Fc receptor Fc $\alpha$ RI: a multifaceted regulator of mucosal immunity. *Mucosal Immunol.*, 2011, Vol. 4, no. 6, pp. 612-624.
38. Beck-Speier I., Dayal N., Karg E., Maier K.L., Schumann G., Semmler M., Koelsch S.M. Oxymetazoline inhibits proinflammatory reactions: effect on arachidonic acid-derived metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2006, Vol. 316, no. 2, pp. 843-851.
39. Bousquet J. Pathophysiology of allergic rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996, Vol. 110, pp. 207-218.
40. Corthesy B. Secretory immunoglobulin A: well beyond immune exclusion at mucosal surfaces. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2009, Vol. 31, no. 2, pp. 174-179.
41. de Sousa-Pereira P., Woof J.M. IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies (Basel)*, 2019, Vol. 8, no. 4, 57. doi: 10.3390/antib8040057.
42. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012.
43. Jin H.R., Okamoto Y., Matsuzaki Z., Endo S., Ito E. Cetirizine decreases interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma gene expressions in nasal-associated lymphoid tissue of sensitized mice. *Am. J. Rhinol.*, 2002, Vol. 16, no. 1, pp. 43-48.
44. Kwon S.-Y., Kim J.-H. Role of leukotriene B<sub>4</sub> receptor-2 in mast cells in allergic airway inflammation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 12, 2897. doi: 10.3390/ijms20122897.
45. Lamm M.E., Nedrud J.G., Kaetzel C.S., Mazanec M.B. IgA and mucosal defense. *APMIS*, 1995, Vol. 103, pp. 241-246.
46. Lee T.H., Woszczek G., Farooque S.P. Leukotriene E4: perspective on the forgotten mediator. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 124, no. 3, pp. 417-421.

47. Malaviya R., Abraham S.N. Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. *J. Leukoc. Biol.*, 2000, Vol. 67, no. 6, pp. 841-846.
48. Nakatsukasa H., Tu E., Chia C.P.Z., Chen W. TGF- $\beta$  in the Immune Response. In eLS, John Wiley & Sons, Ltd (Ed.), 2015.
49. Nies J.H., Bär C., Schlenvoigt G., Fahlbusch B., Zwacka G., Markert U.R. IL-4 supplemented B-cell cultures of allergic children show reduced IgA and IgG production in response to additional stimulation with IL-10. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2002, Vol. 12, no. 2, pp. 99-106.
50. Ohnishi H., Miyahara N., Gelfand E.W. The role of leukotriene B(4) in allergic diseases. *Allergol. Int.*, 2008, Vol. 57, no. 4, pp. 291-298.
51. Peters-Golden M., Gleason M.M., Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 2006, Vol. 36, no. 6, pp. 689-703.
52. Salvi S., Holgate S.T. Could the airway epithelium play an important role in mucosal immunoglobulin A production? *Clin. Exp. Allergy*, 1999, Vol. 29, no. 12, pp. 1597-1605.
53. Sathe A., Cusick J.K. Biochemistry, Immunoglobulin M (IgM) [Updated 2020 Mar 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555995/#article-23400.s1>.
54. Wan M., Tang X., Stsiapanava A., Haeggström J.Z. Biosynthesis of leukotriene B(4). *Semin. Immunol.*, 2017, Vol. 33, pp. 3-15.
55. Wenzel S.E. The role of leukotrienes in asthma. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003, Vol. 69, no. 2-3, pp. 145-155.
56. Yoon S.-Y., Hong G.H., Kwon H.-S., Park S., Park S.Y., Shin B., Kim T.-B., Moon H.-B., Cho Y.S. S-adenosylmethionine reduces airway inflammation and fibrosis in a murine model of chronic severe asthma via suppression of oxidative stress. *Exp. Mol. Med.*, 2016, Vol. 48, no. 6, e236. doi: 10.1038/emmm.2016.35.

**Авторы:**

**Куликова О.А.** — заочный аспирант кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

**Орлова Е.А.** — д.м.н., врач высшей категории, профессор кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

**Баранова Н.И.** — д.б.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

**Костина Е.М.** — д.м.н., профессор, профессор кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

**Левашова О.А.** — к.б.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

**Authors:**

**Kulikova O.A.**, Correspondence Postgraduate Student, Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Advanced Training of Physicians, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russian Federation

**Orlova E.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Advanced Training of Physicians, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russian Federation

**Baranova N.I.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Advanced Training of Physicians, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russian Federation

**Kostina E.M.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Advanced Training of Physicians, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russian Federation

**Levashova O.A.**, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Advanced Training of Physicians, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russian Federation

Поступила 23.11.2020  
Принята к печати 07.11.2021

Received 23.11.2020  
Accepted 07.11.2021