

ВЛИЯНИЕ ТОПИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ЛОКАЛЬНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-5 И МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ

Афлитонов М. А. ¹
Стрельникова Е. Г. ²
Безрукова Е. В. ²
Артюшкин С. А. ²
Варюшина Е. А. ³
Моисеева Е. А. ¹

¹ БФУ имени Иммануила Канта, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, ул. Профессора Попова, д.15/17, г. Санкт-Петербург, Россия.

THE EFFECT OF TOPICAL DRUGS ON THE LOCAL CONCENTRATIONS OF IL-5 AND MOMETASONE FUROATE IN CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Aflitonov M. A. ^a
Strelnicova E. G. ^b
Bezrukova E. V. ^b
Artyushkin S. A. ^b
Varyushina E. A. ^c
Moiseeva E. A. ^a

^a Immanuel Kant Baltic Federal University, 236041, Russia, Kaliningrad, Aleksandra nevskogost. 14

^b North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, Russia, Saint-Petersburg, Kirochnayast. 41

^c Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, St.-Petersburg, Russia, 197376, Professor Popov Street, 15/17, St.-Petersburg, Russia

Резюме

Длительное персистирующее воспаление является основным фактором патогенеза при хроническом полипозном риносинусите (ХПРС). Перспективным вопросом современной клинической оториноларингологии является модификация лекарственных средств, содержащих топические глюкокортикостероиды, для повышения локальной биодоступности, уменьшения концентрации глюкокортикостероидов, снижения локального воспалительного ответа. Целью работы являлась оценка влияния мочевины, сульфата магния, маннита на концентрации мометазона фуората и ИЛ-5 в полипозной ткани пациентов с ХПРС. В исследование включены 146 пациентов с ХПРС в возрасте от 18 до 62 лет. Биопсии полипозной ткани забирали в процессе полипотомии. В жидкостях, полученных методом микродиализа тканей полипов, определяли концентрации мометазона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Концентрации цитокинов ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 в сыворотке крови и микродиализатах полипозной ткани ИЛ-5 измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Средний возраст пациентов с ХПРС составил $42,9 \pm 7,2$ г, среди них мужчин – 93 мужчины (63,69%), 53 женщин (36,30%). Клинические показатели тяжести заболевания по шкале SNOT-22 у пациентов с ХПРС значительно превышали таковые в контрольной группе ($p \leq 0.05$). Результаты биохимического анализа микродиализатов полипозной ткани показали повышение содержания ионов Na^+ при резистентной форме ХПРС по сравнению с чувствительной и зависимой формами ($p < 0,05$). Кривые с уровнем мометазона фуората получили во всех исследуемых пробах. Было обнаружено, что добавление раствора сульфата магния к мометазону увеличивает C_{max} мометазона до 154 нг/мл в биологических жидкостях после микродиализа. При добавлении раствора мочевины к мометазону C_{max} возрастает до 198 нг/мл. В нативном диализате полипозной ткани носа уровни ИЛ-5 составляли $89 \pm 2,01$ пг/мл. Через 2 часа после добавления мометазона фуората происходило снижение концентраций ИЛ-5 до $61 \pm 3,5$ пг/мл, после добавления мочевины - до $69 \pm 2,98$ пг/мл ($p \leq 0.01$, по сравнению с контролем без добавления ЛС). Анализ уровней цитокинов в сыворотке крови показал, что у пациентов с ХПРС концентрации ИЛ-5 значительно превышали таковые в контрольной группе ($p \leq 0.05$). При ХПРС наблюдалась тенденция к повышению уровней ИЛ-3 и ИЛ-4 в среднем в два раза и к снижению содержания ИЛ-10 (более чем в 1,5 раза) в сыворотках крови по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты помогут разработать новые клинические подходы для повышения биодоступности ТГКС, что позволит повысить эффективность базовой терапии ХПРС и разработать методику профилактики резистентных форм полипоза.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, ИЛ-5, топические глюкокортикостероиды, резистентность к мометазону, высокоэффективная жидкостная хроматография, локальное воспаление.

Abstract

Long-term persistent inflammation is the main factor of pathogenesis in chronic polypous rhinosinusitis (CRSwNP). Perspective subject of current clinical otorhinolaryngology is the modification of drugs containing topical glucocorticosteroids to increase local bioavailability, reduce the concentration of glucocorticosteroids, and reduce the local inflammatory response. The aim of the work was to evaluate the effect of urea, magnesium sulfate, mannitol on the concentrations of mometasone furoate and IL-5 in the polypous tissue of patients with CRSwNP. The study included 146 patients with CRSwNP aged 18 to 62 years. Biopsies of polypous tissue were taken during polypotomy. In liquids obtained by microdialysis of polypous tissues, mometasone concentrations were determined by high-performance liquid chromatography. Concentrations of cytokines IL-3, IL-4, IL-5 and IL-10 in blood serum and IL-5 in microdialysates of polypous tissue were measured by ELISA. The average age of patients with CRSwNP was 42.9 ± 7.2 years, among them men – 93 (63,69%), women – 53 (36,30%). Clinical parameters the severity of the disease on the SNOT-22 scale in patients with CRSwNP significantly exceeded those in the control group ($p \leq 0.05$). The results of the biochemical analysis of microdialyzates of polypous tissue showed an increase in the content of Na^+ ions in the resistant form of CRSwNP compared with the sensitive and dependent forms ($p < 0.05$). Curves with the level of mometasone furoate were obtained in all the studied samples. It was found that the addition of magnesium sulfate solution to mometasone increases the C_{max} of mometasone to 154ng/ml in biological fluids after microdialysis. When urea solution is added to mometasone, C_{max} increases to 198ng/ml. In the native nasal polypous tissue dialysate, IL-5 levels were 89 ± 2.01 pg/ml. 2 hours after the addition of mometasone furoate, IL-5 concentrations decreased to 61 ± 3.5 pg / ml, after the addition of urea - to 69 ± 2.98 pg / ml ($p \leq 0.01$, compared with the control without the addition of drugs). Analysis of serum cytokine levels showed that IL-5 concentrations in patients with CRSwNP significantly exceeded (on average more than three times) those in the control group ($p \leq 0.05$). There was a tendency to increase IL-3 and IL-4 (in 2 times) and to decrease IL-10 levels of in blood sera (by more than 1.5 times) in patients with CRSwNP compared with the control group. The results obtained help to develop new clinical approaches to increase the bioavailability of topical glucocorticosteroids, which allow to increase the effectiveness of basic therapy of CRSwNP and develop a treatment for the prevention of resistant forms of polyposis.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, IL-5, topical glucocorticosteroids, mometasone furoate resistance, high-performance liquid chromatography, local inflammation.

1 **Список сокращений:**

2 ЛС – лекарственное средство;

3 КТ – компьютерная томография;

4 ОНП – околоносовые пазухи;

5 тГКС – топические глюкокортикостероиды;

6 С_{max} – максимальная (пиковая) концентрация ЛС, которое достигается в
7 определенном компартменте;

8 GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

9 IL-5 – интерлейкин-5;

10 IL-5R α – рецептор интерлейкина-5;

11 IL-3 – интерлейкин-3;

12 IL-4 – интерлейкин-4;

13 IL-10 – интерлейкин-10;

14 Th2 – Т-хелперы 2-го типа.

15

16 **Введение**

17 Топические глюкокортикостероиды (тГКС) широко используются
18 оториноларингологами для лечения различных воспалительных заболеваний
19 околоносовых пазух (ОНП). Эмпирически тГКС классифицируются на
20 слабые, средней силы, сильные и очень сильные. Врачам зачастую приходится
21 на основе клинической оценки подбирать наиболее подходящий тГКС, чтобы
22 вызвать ремиссию заболевания. В 29% случаев достигнуть этого не удастся,
23 что объясняется резистентностью воспаленных тканей, тяжестью заболевания
24 и коморбидным фоном пациента [20]. Длительное персистирующее
25 воспаление является основным фактором патогенеза при хроническом
26 полипозном риносинусите (ХПРС). Согласно рекомендациям EPOS ХПРС
27 разделяют по характеру доминирующего эндотипа на Th2- и не-Th2-
28 опосредованные типы иммунного ответа [10]. Th-2-тип иммунного ответа при
29 ХПРС характеризуется эозинофильным воспалением, повышением продукции
30 Th-2-цитокинов (IL-5, IL-13), гистамина, а также иммуноглобулина E (IgE) [13,
31 17]. Для оценки эффективности лечения дифференцируют контролируемую,
32 частично контролируемую и неконтролируемую формы течения ХПРС [4].
33 При неконтролируемой форме течения ХПРС наблюдается резистентность к
34 терапии тГКС, точные причины развития резистентности и неэффективности
35 терапии остаются к настоящему времени невыясненными.

36 В клинической практике отсутствуют данные о влиянии локального
37 воспаления на концентрацию тГКС, достигших клеток-мишеней. Группы
38 тГКС значительно различаются по своим «липофильным» свойствам, а
39 следовательно, по абсорбции слизистой оболочкой и по способности вызывать
40 локальные клинические эффекты. Низкая эффективность может быть связана
41 как с проблемами при доставке, так и при кинетике лекарственного средства
42 (ЛС). Различные факторы, такие как носитель ЛС, усилители проницаемости,
43 липофильность, разведение раствора, добавки и вспомогательные вещества

44 также влияют на местную активность тГКС и уровень цитокинов. Методика
 45 микродиализа нативных тканей является оптимальным методом получения
 46 локальных биологических жидкостей, содержащих тГКС и цитокины [1].
 47 Использование данного метода позволяет получить достоверную
 48 информацию о концентрации действующего вещества, в частности,
 49 мометазона фууроата и ИЛ-5, в полипозной ткани пациента. Рядом авторов
 50 показана стабильность значений концентрации тГКС и цитокинов,
 51 исследованных методом микродиализа нативных тканей. Идеальный тГКС для
 52 локального применения должен обладать длительной экспозицией на
 53 поверхности слизистой, обеспечивать пролонгированный клинический
 54 эффект, характеризоваться высокой концентрацией в интерстициальном
 55 пространстве при минимальной дозировке и снижать уровни
 56 провоспалительных цитокинов [6]. Интерес вызывает влияние различных
 57 добавок, модифицирующих ЛС в целях улучшения биодоступности тГКС и
 58 снижения уровня локального воспалительного профиля. Перспективным
 59 вопросом современной клинической оториноларингологии является
 60 модификация ЛС, содержащих тГКС, для повышения локальной
 61 биодоступности, уменьшения концентрации тГКС, снижения местного
 62 воспалительного ответа [2, 3, 18]. Локальные концентрации ЛС и цитокинов
 63 могут изменяться при применении тГКС в комбинации с усилителями
 64 проницаемости и осмотическими средствами. В связи с этим, целью нашего
 65 исследования являлась оценка влияния мочевины, сульфата магния, маннита
 66 на концентрации мометазона фууроата и ИЛ-5 в полипозной ткани пациентов с
 67 ХПРС.

68 **Материалы и методы**

69 Исследования проведены у 146 пациентов с диагнозом ХПРС в возрасте
 70 от 18 до 62 лет. Контрольную группу составили 17 человек без ХПРС.
 71 Клиническое обследование пациентов с ХПРС включало в себя проведение
 72 компьютерной томографии (КТ) (баллы по шкале Lund-Mackay) пазух носа и
 73 оценку тяжести течения ХПРС в баллах по шкале SNOT-22. Для исследований
 74 у участников исследования получали венозную кровь и фрагменты
 75 полипозной ткани. Концентрации цитокинов в сыворотке крови и локальных
 76 уровней ИЛ-5 в биологических жидкостях после микродиализа измеряли
 77 методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением
 78 соответствующих тест-систем в соответствии с инструкциями фирм-
 79 производителей: ИЛ-5 (ELH-IL5-1 “RayBiotech”, США); ИЛ-3 (D3000 “R@D
 80 Systems”); ИЛ-4 (ELH-IL4-1 “RayBiotech”, США); ИЛ-10 (RT IL-10
 81 SIMPLEX “ThermoFisher Scientific” США). До аналитического этапа
 82 сыворотку хранили в низкотемпературном холодильнике -70С в пробирках
 83 Eppendorf.

84 Фрагменты полипозной ткани (операционный материал) из полости носа
 85 пациентов с ХПРС получали в процессе полипотомии. В качестве контроля
 86 использовали фрагменты размерами до 22 мм нижних носовых раковин,

87 полученных в процессе задней конхотомии у участников без ХПРС.
88 Определение концентраций мометазона фууроата и ИЛ-5 в полипозной ткани
89 проводили в тестах *in vitro*. Для этого получали биологические жидкости,
90 содержащие мометазон, согласно методике микродиализа тканей [1].
91 Концентрации мометазона определяли методом высокоэффективной
92 жидкостной хроматографии. Для оценки воздействия различных
93 лекарственных средств на кинетику мометазона в первой группе
94 производилась инсталляция на площадку обмена мометазона фууроата; во
95 второй группе - мочевины и мометазона фууроата; в третьей группе - сульфата
96 магния и мометазона фууроата, и в четвертой - маннита и мометазона фууроата.
97 Диализат получали посредством пропускания перфузата сквозь зонды
98 диаметром 0,55 мм и площадками обмена длиной 5 мм. Перфузат пропускали
99 с помощью перистальтического насоса через нативные образцы до получения
100 1 мл диализата. Полученные пробы (20 мкл) хранили в холодильнике при -40С
101 в центрифужных пробирках Eppendorf до аналитического этапа.
102 Хроматографический анализ выполняли на жидкостном хроматографе
103 AgilentTechnologies 1260 Infinityс диодно-матричным детектором. Условия
104 проведения анализа: колонка PhenomenexLuna C18 (2), 150x2,00 мм, 5 мкм при
105 температуре 28°С и предколонка Eclipse XDB-C18 4,6*12,5 мм, 5 мкм. В
106 качестве подвижной фазы в режиме градиентного элюирования использовали
107 смесь ацетонитрила в бидистиллированной воде (от 25 до 80 % ацетонитрила).
108 Скорость потока подвижной фазы – 0,3 мл/мин. Объем вводимой пробы –
109 20мкл. Время хроматографирования: 15 мин. УФ-детектирование проводили
110 при длине волны $254 \pm 1,2$ нм.

111 Статистическая обработка результатов исследования проводилась с
112 использованием программ MicrosoftExcel 2010, StatsoftStatistica 10.0. При
113 сравнении групп для выборок с нормальным распределением использовался t-
114 критерий Стьюдента, для непараметрических выборок – u-критерий Манна-
115 Уитни, W-критерий Вилкоксона использовался для сравнения парных
116 связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе
117 отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения
118 проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, для оценки
119 корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

120 **Результаты**

121 **Клиническая оценка течения ХПРС по шкале Lund-Mackay и SNOT-22**

122 Средний возраст пациентов с ХПРС составил $42,9 \pm 7,2$ г. (от 18 до 62
123 лет). Среди 146 пациентов было 93 мужчины (63,69%), 53 женщин (36,30%).
124 Результаты клинического обследования пациентов представлены на рисунке
125 1. В левой части гистограммы приведены баллы по шкале Lund-Mackay,
126 полученные на основании данных компьютерной томографии (КТ). В правой
127 части гистограммы отображены результаты оценки тяжести течения ХПРС по
128 шкале SNOT-22. Как следует из приведенных данных, показатели тяжести

129 заболевания по шкале SNOT-22 у пациентов с ХПРС значительно превышали
130 таковые в контрольной группе ($p \leq 0.05$).

131

132 **Рисунок 1. Показатели шкал (баллы) Lund- Mackay и SNOT-22 у**
133 **пациентов с ХПРС;**

134 * - различия между группами достоверны, $p \leq 0.05$.

135 **Figure 1. Lund-Mackay, SNOT-22 scores data in patients with CRwNP; *-**
136 **differences between groups are significant, $p \leq 0.05$.**

137

138 **Биохимические показатели микродиализатов ткани полипов**

139 Для оценки метаболизма полипозной ткани при разных формах ХПРС
140 были проанализированы 13 биохимических показателей. Результаты анализа
141 представлены в таблице1. Как следует из полученных данных, наибольшие
142 различия между группами были обнаружены по содержанию Na^+ в
143 микродиализатах ткани полипов. Было показано повышение содержания
144 ионов Na^+ при резистентной форме ХПРС по сравнению с чувствительной и
145 зависимой формами ($p < 0,05$). Не было выявлено статистически значимых
146 различий между подгруппами по остальным изученным показателям.

147

148 **Таблица 1. Биохимические показатели метаболизма полипозной ткани**
149 **при различных формах ХПРС**

150 **Table1. Biochemical parameters of the metabolism of polypous tissue in various**
151 **types CRSwNP**

152 Примечание: * - различия достоверны между резистентной и чувствительной
153 формами; между резистентной и зависимой формами ХПРС ($p < 0,05$).

154 Note: * - differences are significant between resistant and sensitive types; between
155 resistant and dependent types of CRSwNP ($p < 0.05$).

156

157 **Оценка влияния ЛС на кинетику мометазона**

158 Для изучения воздействия различных ЛС на содержание мометазона в
159 диализатах полипозной ткани оценивали кинетику мометазона без добавления
160 ЛС и в сочетании с мочевиной, сульфатом магния и маннитом. Учитывались
161 объективные данные на изолированных фрагментах полипозной ткани,
162 которые были получены в течении $6,5 \pm 0,56$ часов. Кривые с уровнем
163 мометазона фууроата получили во всех исследуемых пробах. Профиль
164 мометазона с мочевиной показал C_{max} (198нг/мл); профиль мометазона с
165 сульфатом магния C_{max} (154нг/мл), профиль мометазона с маннитом C_{max}
166 (102нг/мл), профиль чистого мометазона C_{max} (120нг/мл).
167 Экстраполированные фармакокинетические профили мометазона фууроата
168 представлены на рисунке 2.

169

170 **Рисунок 2. Экстраполированные фармакокинетические профили кривых**
171 **мометазона фууроата и мометазона фууроата в сочетании с мочевиной,**

172 сульфатом магния и маннитом (построенные на основании объективных
173 концентраций мометазона). C_{max} - максимальная (пиковая)
174 концентрация ЛС, которое достигается в определенном компартменте.
175 **Figure 2. Extrapolated pharmacokinetic profiles of mometasone furoate curves**
176 **and mometasone furoate in combination with urea; magnesium sulfate;**
177 **mannitol (based on objective mometasone concentrations). C_{max} - the**
178 **maximum (peak) concentration of drugs, which is achieved in a certain**
179 **compartment.**

180

181 **Анализ влияния мометазона фуората и ЛС на концентрацию ИЛ-5**

182 В нативном диализате полипозной ткани носа уровни ИЛ-5 составляли
183 $89 \pm 2,01$ пг\мл. Через 2 часа после добавления мометазона фуората
184 происходило снижение концентраций ИЛ-5 до $61 \pm 3,5$ пг\мл, после добавления
185 мочевины - до $69 \pm 2,98$ пг\мл. Данные изменения были статистически
186 достоверными по сравнению с пробами без добавления ЛС с высоким уровнем
187 значимости ($p \leq 0.01$). После внесения сульфата магния и маннита наблюдали
188 незначительное уменьшение концентрации ИЛ-5 до $78 \pm 3,37$ пг\мл и $85 \pm 1,93$
189 пг\мл, соответственно, при этом различия не достигали статистически
190 достоверных уровней. Концентрации ИЛ-5 в диализате полипозной ткани
191 после инсталляции различных ЛС представлены на рисунке 3.

192

193 **Рисунок 3. Концентрации ИЛ-5 в диализате через 2 часа после**
194 **инсталляции различных ЛС; ** - различия между группами достоверны,**
195 **$p \leq 0.01$.**

196 **Figure 3. Concentrations of IL-5 in dialyzing fluid 2 hours after installation of**
197 **various medicines; ** - differences between groups are significant, $p \leq 0.01$.**

198

199 **Концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови**

200 У пациентов с ХГРС и в контрольной группе была проведена оценка
201 содержания цитокинов ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 в сыворотке крови (рисунок 4).
202 Как следует из представленных результатов, у пациентов ХГРС концентрации
203 ИЛ-5 значительно превышали (в среднем более чем в три раза) таковые в
204 контрольной группе, при этом выявленные различия являлись статистически
205 достоверными ($p \leq 0.05$). Уровни ИЛ-3 и ИЛ-4 при ХГРС были повышены по
206 сравнению с таковыми в контрольной группе в среднем в два раза, но данные
207 изменения не были статистически значимыми. У пациентов ХГРС
208 наблюдалась выраженная тенденция к снижению содержания ИЛ-10 в
209 сыворотках крови (более чем в 1,5 раза) по сравнению с контролем, однако,
210 различия не достигли статистически значимых величин.

211

212 **Рисунок 4. Концентрации цитокинов в сыворотках крови пациентов с**
213 **ХГРС; *- различия с контрольной группой достоверны, $p \leq 0.05$.**

214 **Figure 4. Cytokine concentrations in sera of patients with CRwNP; *-**
 215 **differences with control group are significant, $p \leq 0.05$.**

216

217 **Обсуждение**

218 Клиническое обследование пациентов с ХПРС, участвовавших в
 219 настоящем исследовании, включало в себя проведение компьютерной
 220 томографии (КТ) пазух носа и оценку тяжести течения ХПРС. По данным КТ
 221 (по шкале Lund-Mаскау) и данным тяжести течения ХПРС (по шкале SNOT-
 222 22) у пациентов был выявлен высокий уровень поражения придаточных пазух
 223 носа и среднетяжелый уровень снижения качества жизни. Прогрессирующее
 224 снижение показателей качества жизни у пациентов с ХПРС отмечают и другие
 225 исследователи [16, 18]. Результаты биохимической оценки микродиализата
 226 полипозной ткани свидетельствуют о формировании классического
 227 интерстициальный отека (сочетание повышенного давления в микрососудах,
 228 повышения проницаемости микрососудов, увеличения скорости
 229 микрососудистой фильтрации в интерстициальное пространство) при
 230 чувствительной, зависимой и резистентной формах ХПРС. Высокие уровни
 231 натрия в интерстициальном пространстве и нарушение второго пути удаления
 232 интерстициальной жидкости при ХПРС (серозной транссудации) приводит к
 233 значительной задержке жидкости внутри интерстиция и уменьшению объема
 234 слизистого отделяемого в полости носа.

235 С использованием разработанной ранее методики микродиализа
 236 полипозной ткани в данной работе были получены локальные биологические
 237 жидкости, в которых определяли концентрации мометазона фууроата и IL-5.
 238 Во всех изученных образцах полипозной ткани была выявлено содержание
 239 мометазона, что подтвердило полученные ранее результаты [1]. Объективные
 240 данные на изолированных фрагментах полипозной ткани получали в течении
 241 $6,5 \pm 0,56$ часов. На более поздних сроках наблюдалось резкое падение
 242 концентрации мометазона фууроата, показателей метаболизма и концентрации
 243 IL-5, и данные, полученные после этой временной точки, расценивались как
 244 неинформативные. Данный эффект, скорее всего, был связан с
 245 прогрессирующим нарушением жизнеспособности тканей [7].

246 Анализ содержания цитокинов показал, что у пациентов с ХПРС
 247 наблюдается повышенная продукция IL-5 как на системном, так и на местном
 248 уровне. Так, при ХПРС в сыворотках крови концентрации IL-5 составили
 249 $15,32 \pm 3,87$ пг/мл, в нативном диализате полипозной ткани - $89 \pm 2,01$ пг/мл
 250 носа. Полученные данные подтверждаются описанными в литературе
 251 исследованиями, указывающими на преобладание гипериммунного ответа 2-
 252 го типа и повышение уровней IL-5 как в периферической крови, так и в тканях
 253 полипов носа при ХПРС [9, 15] Известно, что ХПРС обычно ассоциируется с
 254 эозинофильной инфильтрацией ткани, связанной с Th2-опосредованным
 255 иммунным ответом, и характеризуется повышенным уровнем IL-5 и других
 256 медиаторов воспаления 2-го типа. Эозинофилы и IL-5 играют важную роль в

257 воспалении при ХПРС. Эозинофилы секретируют многочисленные медиаторы
258 воспаления 2 типа, включая гранулярные белки, ферменты, цитокины,
259 хемокины, факторы роста, липиды и продукты окисления. ИЛ-5 -
260 гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 40-50 кДа,
261 гемопоэтический цитокин, который имеет решающее значение для
262 пролиферации, созревании, миграции и выживания эозинофилов, а также
263 участвует в биологических функциях тучных клеток, базофилов, врожденных
264 лимфоидных клеток, В-клеток и эпителиальных клеток [11]. Эозинофильная
265 инфильтрация и ИЛ-5 могут служить в качестве биомаркеров рецидива полипов
266 при диагностике и оценке тяжести ХПРС. Результаты исследований показали,
267 что блокирование пути ИЛ-5/ИЛ-5R приводит к снижению роста полипов у
268 пациентов с исходно высокими локальными уровнями ИЛ-5 [12]. Таким
269 образом, основываясь на текущих опубликованных данных, можно заключить
270 что ИЛ-5 представляет собой подходящую и эффективную мишень для лечения
271 пациентов с ХПРС.

272 В нашей работе были изучены влияние добавления ЛС к тГКС
273 (мометазону) на уровни ИЛ-5 в полипозной ткани. Значительное снижение
274 содержания ИЛ-5 выявлено при добавлении мочевины, что свидетельствует об
275 уменьшении локального воспалительного ответа. Одновременно получен
276 высокий профиль локальной концентрации мометазона при использовании
277 мометазона с мочевиной Смах (198нг/мл). Это указывает на возможность
278 использования мочевины в качестве усилителя проницаемости при терапии
279 ХПРС [14]. В роли осмотического средства (увеличивающего осмотический
280 градиент на границе слизистой) может выступать профиль с сульфатом магния
281 Смах (154нг/мл). Очевидно, концентрация мометазона зависит от активности
282 локального воспаления, что подтверждается связью ИЛ-5 и Смах мометазона.
283 Связь может быть обусловлена чувствительностью эозинофилов к ИЛ-5.
284 Данная связь зависит от относительной экспрессии ИЛ-5R α , что, в свою
285 очередь, зависит от состояния активации эозинофилов, их созревания и
286 локализации. Отмечается, что экспрессия ИЛ-5R α в тканях повышена у
287 пациентов с ХПРС и астмой [5].

288 Характерные паттерны Th2-опосредованного иммунного ответа
289 отмечены у всех пациентов [8]. По данным анализа сыворотки крови
290 гипериммунный вариант цитокинового ответа доминирует при ХПРС.
291 Пропорциональное увеличение провоспалительных цитокинов ИЛ-5, ИЛ-3
292 выявлено у всех пациентов выборки. Как известно, основными
293 цитокинами Th2-опосредованного иммунного ответа являются ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-
294 13. Цитокины ИЛ-3, ИЛ-5 и гранулоцитарно-макрофагальный
295 колониестимулирующий фактор (GM-CSF) играют ключевую роль в
296 дифференцировке и активации эозинофилов и формировании назальных
297 полипов. У пациентов с ХПРС наблюдали снижение продукции ИЛ-10 на
298 системном уровне. Ранее было показано важное значение ИЛ-10 в патогенезе

299 ХПРС, нарушение регуляции противовоспалительного цитокина IL-10
300 связывают с усиленным иммунопатологическим ответом [19].

301 **Заключение**

302 Полученные результаты помогут разработать новые клинические
303 подходы для повышения биодоступности тГКС, что позволит повысить
304 эффективность базовой терапии ХПРС и разработать методику профилактики
305 резистентных форм полипоза. Проведенный анализ позволит обосновать
306 создание комплекса реабилитационных мероприятий для пациентов с
307 хроническими формами риносинуситов.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Показатели шкал (баллы) Lund- Mackay и SNOT-22 у пациентов с ХПРС; * - различия между группами достоверны, $p \leq 0.05$.

Figure 1. Lund-Mackay, SNOT-22 scores data in patients with CRwNP; *- differences between groups are significant, $p \leq 0.05$.

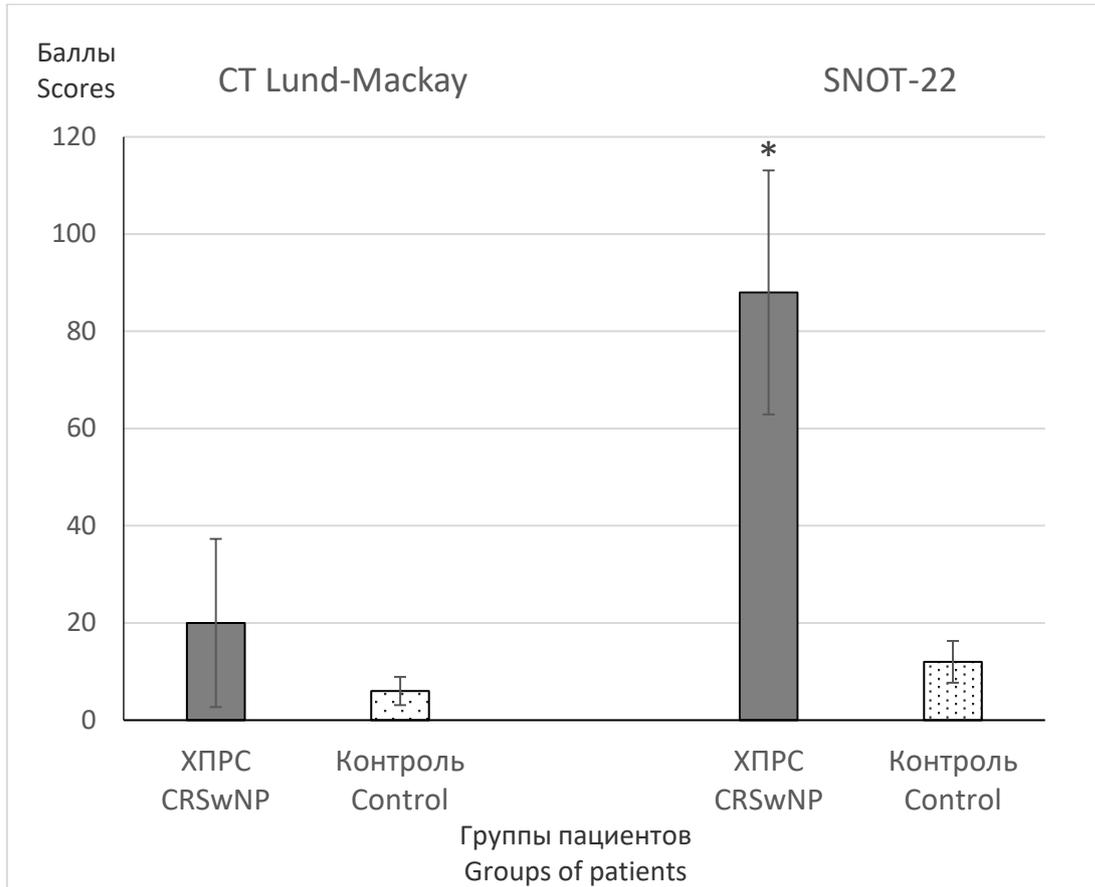


Рисунок 2. Экстраполированные фармакокинетические профили кривых мометазона фууроата и мометазона фууроата в сочетании с мочевиной, сульфатом магния и маннитом (построенные на основании объективных концентраций мометазона). C_{max} – максимальная (пиковая) концентрация ЛС, которое достигается в определенном компартменте.

Figure 2. Extrapolated pharmacokinetic profiles of mometasone furoate curves and mometasone furoate in combination with urea; magnesium sulfate; mannitol (based on objective mometasone concentrations). C_{max} – the maximum (peak) concentration of drugs, which is achieved in a certain compartment.

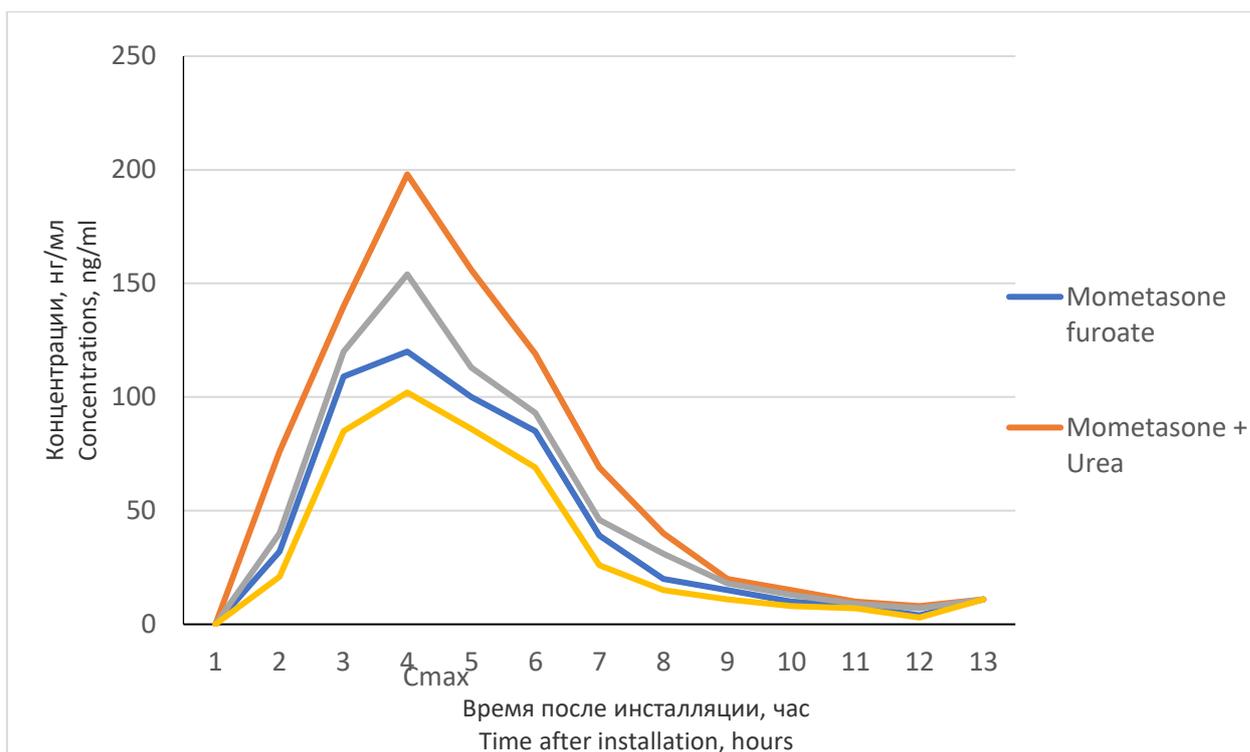


Рисунок 3. Концентрации ИЛ-5 в диализате через 2 часа после инсталляции различных ЛС; ** - различия между группами достоверны, $p \leq 0.01$.

Figure 3. Concentrations of IL-5 in dialyzing fluid 2 hours after installation of various medicines; ** - differences between groups are significant, $p \leq 0.01$.

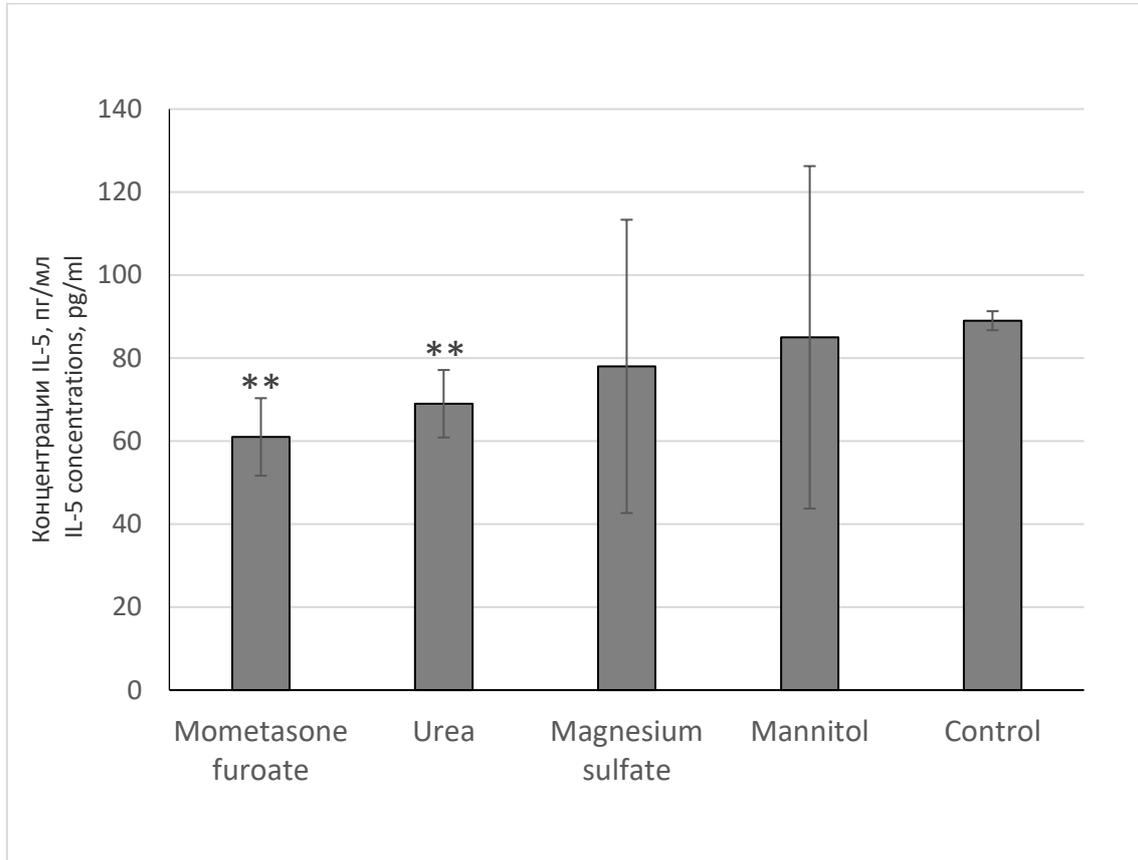
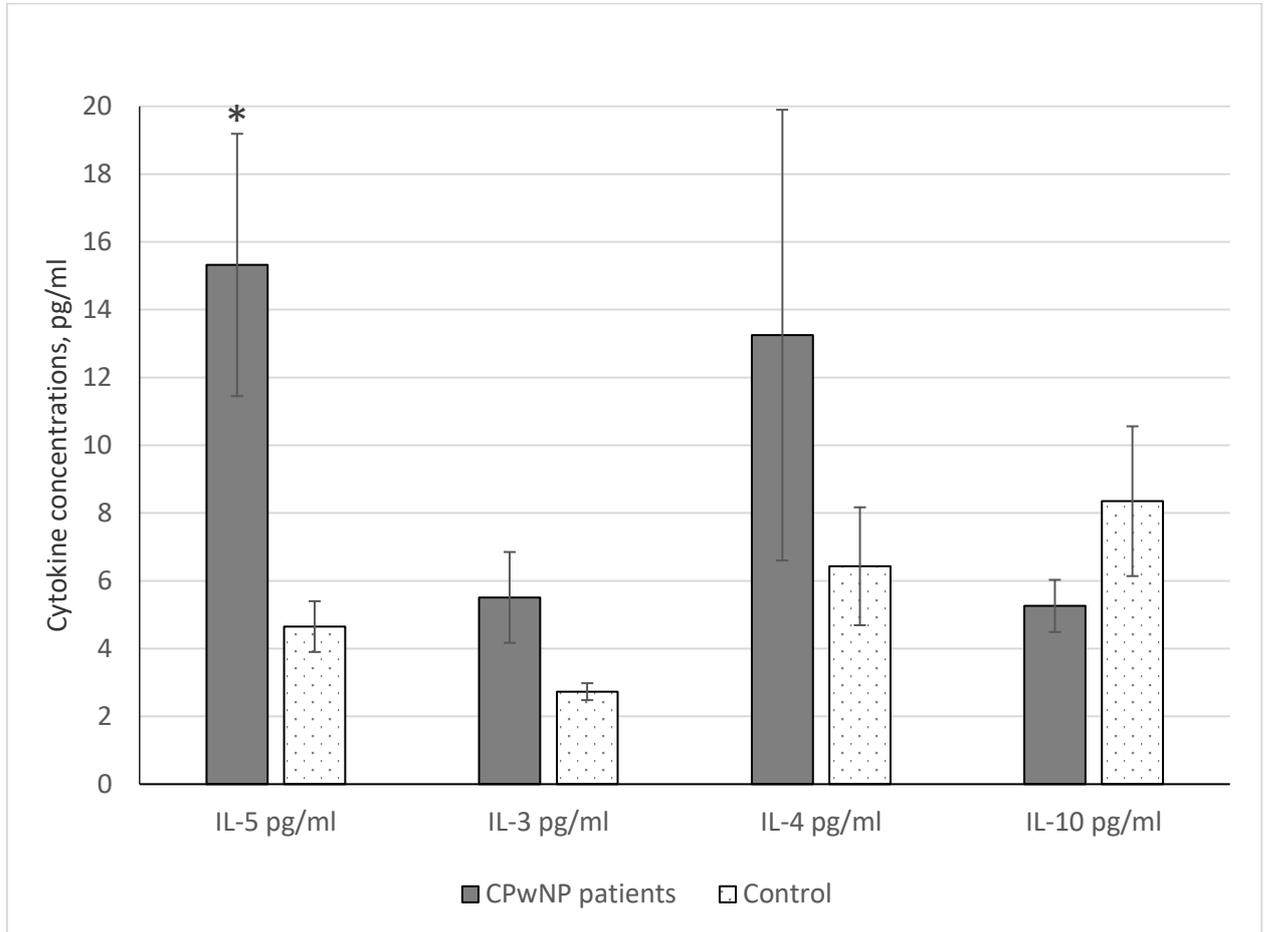


Рисунок 4. Концентрации цитокинов в сыворотках крови пациентов с ХПРС;
*- различия с контрольной группой достоверны, $p \leq 0.05$.

Figure 4. Cytokine concentrations in sera of patients with CRwNP; *- differences with control group are significant, $p \leq 0.05$.



ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Биохимические показатели метаболизма полипозной ткани при различных формах ХПРС

Table 1. Biochemical parameters of the metabolism of polypous tissue in various types CRSwNP

Показатель, mmol/L Parameters, mmol/L	M±m		
	Формы ХПРС Types of CRSwNP		
	Чувствительная Sensitive	Зависимая Dependent	Резистентная Resistant
Na ⁺	139.0±2,43	140.0±1,93	148.0±1,87*
K ⁺	4.7±0,23	4.7±0,43	4.7±0,15
Ca ²⁺	2.5±0,12	2.5±0,32	2.5±0,54
Mg ²⁺	0.5±0,23	0.5±0,23	0.5±0,23
Cl ⁻	115.0 ±0,32	115.0 ±0,13	115.0 ±0,17
HCO ₃ ⁻	30.0±1,14	30.0±1,13	30.0±1,23
SO ₄ ²⁻	1.2±0,42	1.2±0,16	1.2±0,23
PO ₄ ²⁻	1.0±0,14	1.0±0,11	1.0±0,18
Общий белок, g/l Total Protein, g/l	30.0±2,65	30.0±3,54	30.0±0,65
Альбумин Albumin	0.188±0,57	0.188±0,25	0.188±0,43
pH	7.64±0,21	7.64±0,11	7.64±0,13
Глюкоза Glucose	6.05±2,54	6.05±2,15	6.05±0,79
Органическая кислота Organic acid	5.6±0,26	5.6±0,54	5.6±0,78

Примечание: * - различия достоверны между резистентной и чувствительной формами; между резистентной и зависимой формами ХПРС ($p < 0,05$).

Note: * - differences are significant between resistant and sensitive types; between resistant and dependent types of CRSwNP ($p < 0.05$).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Афлитонов Максим Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней БФУ им. Канта, заведующий отделением оториноларингологии Калининградская областная клиническая больница, ул. Клиническая, 74, Калининград, тел. 8 (4012) 578-663, email: maksim-aflitonov@yandex.ru

Aflitonov Maksim Aleksandrovich, Docent, Department of Surgical Diseases Immanuel Kant Baltic Federal University, 236041, Russia, Kaliningrad, Aleksandra nevskogost.14, Head of the Department of Otorhinolaryngology Kaliningrad Regional Clinical Hospital, st. Clinical, 74, Kaliningrad, tel. 8 (4012) 578-663, email: maksim-aflitonov@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Стрельникова Елена Геннадьевна, старший научный сотрудник, кандидат химических наук, научно-исследовательская лаборатория хроматографии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр. 47, пав. 42; ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, тел. 8(812) 316-22-56, 316-79-11 (факс), email: lstrelnikova@inbox.ru

Strelnicova Elena Gennadevna, Senior Researcher (Research Laboratory of Chromatography), State budget institution of higher education "North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov" under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, MD, Russia, Saint-Petersburg, Piskarevskij pr. 47; tel. num. 8 (812) 543-05-22, email: lstrelnikova@inbox.ru

Безрукова Евгения Валерьевна, заведующая учебной частью кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, кандидат медицинских наук, доцент, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр. 47; ученый секретарь ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, тел. 8(812) 316-22-56, 316-79-11 (факс), Sergei.Artyushkin@szgmu.ru

Bezrukova Evgeniya Valerevna, PhD, Head of scientific department (Otorhinolaryngology Department), State budget institution of higher education "North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov" under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, MD, Russia, Saint-Petersburg, Piskarevskij pr. 47; tel. num. 8(812) 316-22-56, 316-79-11, email: Evgeniya.Bezrukova@szgmu.ru

Артюшкин Сергей Анатольевич, заведующий кафедрой оториноларингологии, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, доктор

медицинских наук, профессор, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр. 47; проректор ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, тел. 8(812) 316-22-56, 316-79-11 (факс), Sergei.Artyushkin@szgmu.ru

Artyushkin Sergei Anatolevich, Head of otorhinolaryngology department, State budget institution of higher education "North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov" under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, MD, Russia, Saint-Petersburg, Piskarevskij pr. 47; tel. num. 8(812) 316-22-56, 316-79-11, email: Sergei.Artyushkin@szgmu.ru

Варюшина Елена Анатольевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория векторных вакцин. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, ул. Профессора Попова, д.15/17, г. Санкт-Петербург, Россия.

Varyushina Elena Anatolievna, PhD (Biology), Doctor of Biological Sciences, leading researcher, laboratory of vector vaccines, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, St.-Petersburg, Russia, 197376, Professor Popov Street, 15/17, St.-Petersburg, Russia, +7 (906) 244-95-19; e-mail: elenavaryush@gmail.com; elena.varyushina@influenza.spb.ru

Моисеева Екатерина Александровна, ассистент кафедры хирургических болезней БФУ им. Канта, врач отделения оториноларингологии Калининградская областная клиническая больница, ул. Клиническая, 74, Калининград, тел. 8 (4012) 578-663, email: moiseevaszgmu@yandex.ru

Moiseeva Ekaterina Alexandrovna, Assistant, Department of Surgical Diseases Immanuel Kant Baltic Federal University, 236041, Russia, Kaliningrad, Aleksandra nevs kogost.14, Physician, Department of Otorhinolaryngology Kaliningrad Regional Clinical Hospital, st. Clinical, 74, Kaliningrad, tel. 8 (4012) 578-663, email: maksim-aflitonov@yandex.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ВЛИЯНИЕ ТОПИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА
ЛОКАЛЬНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-5 И МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНОСИТЕ
THE EFFECT OF TOPICAL DRUGS ON THE LOCAL CONCENTRATIONS OF
IL-5 AND MOMETASONE FUROATE IN CHRONIC POLYPOUS
RHINOSINUSITIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-5 И МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА
IL-5 AND MOMETASONE FUROATE CONCENTRATIONS

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, ИЛ-5, топические глюкокортикостероиды, резистентность к мометазону, высокоэффективная жидкостная хроматография, локальное воспаление.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, IL-5, topical glucocorticosteroids, mometasone furoate resistance, high-performance liquid chromatography, local inflammation.

Оригинальные статьи

18 страниц, 4 рисунка, 1 таблица

Дата поступления. 29.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Афлитонов М.А., Стрельникова Е.Г., Безрукова Е.В., Артюшкин С.А., Воронов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг топических глюкокортикостероидов: использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для	Aflitonov M., Strelnikova E., Bezrukova E., Artyushkin S., Voronov A.V. Therapeutic drug monitoring of topical glucocorticosteroids: using high performance liquid chromatography to detect mometasone furoate in nasal polyps. Otorhinolaryngology.	DOI: 10.34883/PI.2022.12.3.018

	обнаружения мометазона фууроата в полипах носа // Оториноларингология. Восточная Европа. 2022. Т. 12. № 3. С. 327-333	Eastern Europe. 2022. V. 12. No. 3. S. 327-333	
2	Bezrukova E., Khmelnizkaya M., Aflitonov M.A. Modern aspects of immunopathogenesis of chronic polyposis rhinosinusitis. Russian otorhinolaryngology. 2017, Vol. 1, no. 3, pp.16-23(In Russian).	Bezrukova E., Khmelnizkaya M., Aflitonov M.A. Modern aspects of immunopathogenesis of chronic polyposis rhinosinusitis. Russian otorhinolaryngology. 2017, Vol. 1, no. 3, pp.16-23(In Russian).	DOI: https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-16-23
3	Arancibia C., Langdon C., Mullol J. Lack of additive	Arancibia C., Langdon C., Mullol J. Lack of additive	DOI: 10.1002/lary.28347.

	benefit of oral steroids on short-term postoperative outcomes in nasal polyposis. Laryngoscope. 2022, Vol. 130, no. 12, pp. 2742-2747.	benefit of oral steroids on short-term postoperative outcomes in nasal polyposis. Laryngoscope. 2022, Vol. 130, no. 12, pp. 2742-2747.	
4	Bachert C., Han J.K., Wagenmann M., Hosemann W., Lee S.E., Backer V., Mullol J., Gevaert P., Klimek L., Prokopakis E., Knill A., Cavaliere C., Hopkins C., Hellings P. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and	Bachert C., Han J.K., Wagenmann M., Hosemann W., Lee S.E., Backer V., Mullol J., Gevaert P., Klimek L., Prokopakis E., Knill A., Cavaliere C., Hopkins C., Hellings P. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.013

	management. 2021. J. Allergy Clin. Immunol. V. 147. № 1. P. 29.	and biologics: Definitions and management. 2021. J. Allergy Clin. Immunol. V. 147. № 1. P. 29.	
5	Benninger M., Ferguson B., Hadley J. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003, Vol. 129, no. 1, pp. 1-32.	Benninger M., Ferguson B., Hadley J. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003, Vol. 129, no. 1, pp. 1-32.	DOI: 10.1016/s0194-5998(03)01397-4.
6	Campbell R.G. Risks and management of long-term corticosteroid use in chronic rhinosinusitis. Current Opinion Otolaryngology	Campbell R.G. Risks and management of long-term corticosteroid use in chronic rhinosinusitis. Current Opinion	DOI: 10.1097/MOO.0000000000000421.

	Head and Neck Surgery. 2018, Vol. 26, no. 1, pp.1-7.	Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2018, Vol. 26, no. 1, pp.1-7.	
7	Dautremont J., Mechor B., Rudmik L. The role of immediate postoperative systemic corticosteroids when utilizing a steroid-eluting spacer following sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;150(4):689–695. 2014, Vol. 150, no. 4, pp. 689-695.	Dautremont J., Mechor B., Rudmik L. The role of immediate postoperative systemic corticosteroids when utilizing a steroid-eluting spacer following sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;150(4):689–695. 2014, Vol. 150, no. 4, pp. 689-695.	DOI: 10.1177/0194599814521373.
8	de Borja F., Martínez-Antón A., Picado C. Corticosteroid	de Borja F., Martínez-Antón A., Picado C.	DOI: 10.1002/lary.25147

	treatment regulates mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Laryngoscope. 2015, Vol. 125, no. 5, pp. 158-67.	Corticosteroid treatment regulates mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Laryngoscope. 2015, Vol. 125, no. 5, pp. 158-67.	
9	Derendorf H., Meltzer E. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. Allergy. 2008, Vol. 63, no. 1, pp. 1292-1300.	Derendorf H., Meltzer E. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. Allergy. 2008, Vol. 63, no. 1, pp. 1292-1300.	DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x
10	Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W.,	Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W.,	DOI: 10.4193/Rhin20.600.

	<p>Kern R, Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., Alobid I., Terezinha Anselmo-Lima W., Bachert C., Barody F., von Buchwald C., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J., De Gabory L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. <i>Rhinology</i>. 2020; 58(S29): 1–464.</p>	<p>Kern R, Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., Alobid I., Terezinha Anselmo-Lima W., Bachert C., Barody F., von Buchwald C., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J., De Gabory L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. <i>Rhinology</i>. 2020; 58(S29): 1–464.</p>	
--	--	--	--

11	Gevaert P., Han J.H., Smith S.C., Sousa A.R., Howarth P.H., Yancey S.W., Chan R., Bachert C. The roles of eosinophils and interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int. Forum Allergy Rhinol. 2022. V.11. P. 1413-1423.	Gevaert P., Han J.H., Smith S.C., Sousa A.R., Howarth P.H., Yancey S.W., Chan R., Bachert C. The roles of eosinophils and interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int. Forum Allergy Rhinol. 2022. V.11. P. 1413-1423.	DOI: 10.1002/alr.22994.
12	Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. J.	Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. J. Allergy	DOI: 10.1016/j.jaci.2006.05.031

	Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. P. 1133–41.	Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. P. 1133–41.	
13	Heffler E., Malvezzi L., Boita M., Brussino L., De Virgilio A., Ferrando M., Puggioni F., Racca F., Stomeo N., Spriano G.M., Canonica G.W. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps. 2018. Expert Review of Clinical Immunology.	Heffler E., Malvezzi L., Boita M., Brussino L., De Virgilio A., Ferrando M., Puggioni F., Racca F., Stomeo N., Spriano G.M., Canonica G.W. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps. 2018. Expert Review of Clinical Immunology.	doi.org/10.1080/1744666x.2018.1512407
14	Kariyawasam H., Scadding G. Chronic rhinosinusitis: therapeutic efficacy of anti-	Kariyawasam H., Scadding G. Chronic rhinosinusitis: therapeutic efficacy of	DOI: 10.4168/aair.2011.3.4.226

	inflammatory and antibiotic approaches. Allergy Asthma Immunol. Res. 2011. Vol. 3. no. 1. P. 226-235.	anti-inflammatory and antibiotic approaches. Allergy Asthma Immunol. Res. 2011. Vol. 3. no. 1. P. 226-235.	
15	Kramer M., Ostertag P., Pfrogner E. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. Laryngoscope. 2000, Vol. 110, no. 1, pp. 1056-1062.	Kramer M., Ostertag P., Pfrogner E. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. Laryngoscope. 2000, Vol. 110, no. 1, pp. 1056-1062.	DOI: 10.1097/00005537-200006000-00031

16	Toma S., Hopkins C. 2016. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. Rhinology. V. 54. № 2. P. 129	Toma S., Hopkins C. 2016. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. Rhinology. V. 54. № 2. P. 129	doi.org/10.4193/Rhino15.072
17	Ryu G., Kim D.W. Th2 inflammatory responses in the development of nasal polyps and chronic rhinosinusitis. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2019. V. 20. P. 1.	Ryu G., Kim D.W. Th2 inflammatory responses in the development of nasal polyps and chronic rhinosinusitis. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2019. V. 20. P. 1.	doi.org/10.1097/aci.0000000000000588
18	Van Zele T., Claeys S., Gevaert P. Differentiation of	Van Zele T., Claeys S., Gevaert P. Differentiation	DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01225.x

	chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. Allergy. 2006, Vol. 61, no. 1, pp. 1280-1289.	of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. Allergy. 2006, Vol. 61, no. 1, pp. 1280-1289.	
19	Xu J., Han R., Kim D.W., Mo J.-H., Jin Y., Rha K.-S., Kim Y.M. Role of Interleukin-10 on Nasal Polypogenesis in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. PLoS One. 2016. Sep 1;11(9):e0161013.	Xu J., Han R., Kim D.W., Mo J.-H., Jin Y., Rha K.-S., Kim Y.M. Role of Interleukin-10 on Nasal Polypogenesis in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. PLoS One. 2016. Sep 1;11(9):e0161013.	doi: 10.1371/journal.pone.0161013.
20	Zhang Y., Lou H., Wang C. Mechanisms underlying glucocorticoid resistance in	Zhang Y., Lou H., Wang C. Mechanisms underlying glucocorticoid resistance	doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.02.017.

	chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi., 2018, Vol. 53, no. 2, pp.154-160.	in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi., 2018, Vol. 53, no. 2, pp.154-160.	
--	---	--	--