

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Ащина Л.А.¹, Баранова Н.И.¹, Молотилов Б.А.¹, Шкурова Н.А.^{1,2}

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНОСИТОМ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 440060, Пенза, Россия;

²ГБУЗ «Клиническая больница № 6 имени Г.А. Захарьина», 440060, Пенза, Россия

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) представляет собой воспалительное заболевание носа и околоносовых пазух, сопровождающееся образованием и рецидивирующим ростом полипов. ХПРС является актуальной проблемой медицины, так как трудно поддается лечению и сопровождается постоянными обострениями. Доказана важная роль нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе ХПРС, которые являются первой линией защиты в ответ на повреждение тканей и активными участниками патологического процесса. Имеются данные успешного применения иммунокорректоров при лечении больных с ХПРС, однако часто они назначаются без учета возможных патогенетических механизмов заболевания. Одним из перспективных иммуномодуляторов местного применения является препарат интерферона гамма человеческого рекомбинантного. Известно, что интерферон гамма способен активировать нейтрофилы, за счет рецепторов к данному цитокину, которые находятся на их поверхности. Задачей исследования явилось изучение функциональной активности нейтрофилов у больных ХПРС и влияние препарата интерферона гамма человеческого рекомбинантного на данные показатели. Проведено обследование 35 пациентов с ХПРС до и после терапии интраназальным препаратом интерферона гамма. В контрольную группу вошли 30 здоровых людей. В цельной крови хемилюминесцентным методом с использованием двойной стимуляции изучали функциональную активность нейтрофилов. У больных ХПРС до лечения выявлено повышение показателей стимулированной активности нейтрофилов, максимальной интенсивности свечения клеток, коэффициента активации и снижение времени выхода нейтрофилов на максимум свечения. После проведенной терапии интраназальным препаратом интерферона гамма выявлено достоверное снижение спонтанной, стимулированной активности нейтрофилов и максимальной интенсивности свечения клеток. В результате у пациентов ХПРС после проведенного лечения, показатели стимулированной продукции нейтрофилов и максимальной интенсивности свечения клеток были снижены до уровня контрольной группы, а показатель спонтанной активности нейтрофилов стал даже ниже значений здоровых людей, при этом коэффициент активации нейтрофилов остался повышенным, как у больных до терапии. Полученные результаты свидетельствуют о нормализации основных показателей функциональной активности нейтрофилов у больных ХПРС после проведенного лечения препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит; нейтрофилы; хемилюминесцентный метод; интерферон гамма человеческого рекомбинантный.

Для цитирования: Ащина Л.А., Баранова Н.И., Молотилов Б.А., Шкурова Н.А. Анализ функциональной активности нейтрофилов у больных хроническим полипозным риносинуситом после лечения препаратом интерферона гамма. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (6): 339-344. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-339-344>

Для корреспонденции: Ащина Людмила Андреевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории; e-mail: pushino2008@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания АААА-А20-120031090059-8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.11.2021

Принята к печати 15.01.2022

Опубликовано 20.06.2022

Aschina L.A.¹, Baranova N.I.¹, Molotilov B.A.¹, Shkurova N.A.^{1,2}

ANALYSIS OF NEUTROPHIL FUNCTIONAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC POLYPOSIS RHINOSINUSITIS AFTER TREATMENT WITH INTERFERON GAMMA

¹Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 440060, Penza, Russia;

²State budgetary institution of health care «Clinical hospital № 6 named after G.A. Zakharyin», 440060, Penza, Russia

Chronic polyposis rhinosinusitis (CPRS) is an inflammatory disease of the nose and paranasal sinuses, accompanied by the formation and recurrent growth of polyps. CPRS is an urgent medical problem, because it is difficult to treat and is accompanied by constant exacerbations. The important role of neutrophil granulocytes in the pathogenesis of CPRS has been proved, as they are the first line of defense in response to tissue damage and active participants in the pathological process. There is evidence of successful use of immunocorrectors in the treatment of patients with CPPS, but they are often prescribed without regard to possible pathogenetic mechanisms of the disease. One of the promising immunomodulators of local use is a preparation of human recombinant interferon

gamma. It is known that interferon gamma is able to activate neutrophils due to the receptors to this cytokine, which are located on their surface. The aim of the study was to investigate the functional activity of neutrophils in patients with CHRS and the effect of human recombinant interferon gamma on these indicators. Thirty-five patients with CHRS were examined before and after therapy with intranasal interferon gamma. The control group included 30 healthy subjects. Functional activity of neutrophils was studied in whole blood by chemiluminescent method using double stimulation. Patients with CHRS before treatment revealed increased indexes of neutrophils stimulated activity, maximal intensity of cells luminescence, activation coefficient and decreased time of neutrophils output at maximal luminescence. After treatment with intranasal preparation of interferon gamma there was significant decrease of spontaneous and stimulated activity of neutrophils and maximum intensity of cell luminescence. As a result, after the treatment, in patients with CHRS the values of stimulated production of neutrophils and maximum intensity of cell luminescence were reduced to the level of the control group, and the spontaneous activity of neutrophils was even lower than in healthy subjects, while the neutrophils activation factor remained elevated as in patients before therapy. The results obtained testify to normalization of the main indexes of neutrophil functional activity in CHRS patients after treatment with human recombinant interferon gamma.

Key words: *chronic polyposis rhinosinuitis; neutrophils; chemiluminescent method; human recombinant gamma interferon.*

For citation: Aschina L.A., Baranova N.I., Molotilov B.A., Shkurova N.A. Analysis of neutrophil functional activity in patients with chronic polyposis rhinosinuitis after treatment with interferon gamma. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (6): 339-344 (in Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-339-344>

For correspondence: *Aschina Lyudmila Andreevna*, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Central Research Laboratory; e-mail: pushino2008@yandex.ru

Information about authors:

Aschina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-4445-5619>;
Baranova N.I., <https://orcid.org/0000-0002-2991-0898>;
Molotilov B.A., <https://orcid.org/0000-0003-4129-2815>;
Shkurova N.A., <https://orcid.org/0000-0003-0434-1972>.

Acknowledgment. *The study was carried out with the financial support of the state assignment AAAA-A20-120031090059-8.*

Conflict of interest. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 23.11.2021
Accepted 15.01.2022
Published 20.06.2022

Введение. Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) представляет собой воспалительное заболевание носа и околоносовых пазух, сопровождающееся постоянным образованием и рецидивирующим ростом полипов [1]. Распространённость ХПРС среди взрослого населения колеблется от 1 до 4% и является актуальной проблемой медицины [2-3]. В связи с отсутствием единой точки зрения на этиологические факторы и иммунопатогенетические механизмы ХПРС, затрудняется прогноз течения заболевания и разработка единых стандартных алгоритмов диагностики и терапии [4].

Доказано, что ХПРС всегда сопровождается воспалительным процессом. На сегодняшний день в зависимости от преобладающего типа воспалительных клеток в носовых полипах, ХПРС разделяют на эозинофильный и нейтрофильный типы [5-7]. Однако, примерно в одной трети случаев встречается смешанный тип ХПРС, где нейтрофилы и эозинофилы определяются в равном количестве [8].

Показано, что нейтрофилы при ХПРС являются первой линией защиты в ответ на повреждение тканей и активными участниками патологического процесса [9]. За счет гиперпродукции данными клетками эластазы и других биологически активных молекул они способствуют повышению проницаемости, нарушению регенерации и повреждению эпителиального барьера. Кроме того, показано повышенное содержание в носовых полипах миелопероксидазы, ряда хемокинов, интерферон-индукцибельного белка (IP-10), IL-8, что приводит к увеличению плотности и клеточной инфильтрации ткани [8].

Известно, что нейтрофилы осуществляют киллинг объектов фагоцитоза за счет кислородзависимого механизма с участием «респираторного взрыва». При этом наблюдается активное потребление кислорода, за счет преобразования его в активные формы (АФК). По уровню образовавшихся АФК можно судить о функциональном состоянии нейтрофилов и дальнейшем ходе

воспалительного процесса. В настоящее время одним из современных методов регистрации данных молекул является хемилюминесцентный анализ [10].

К настоящему времени накоплен довольно значительный опыт использования различных иммунокорректоров системного и местного действия для лечения больных с ХПРС [11-12], однако, часто они назначаются без учета возможных патогенетических механизмов заболевания. Одним из перспективных иммуномодуляторов местного применения является препарат интерферона гамма человеческого рекомбинантного. Известно, что интерферон гамма, являясь фактором активации Т-хелперов, способствует развитию Th1-специфического противовирусного ответа, что, в свою очередь, приводит к коррекции иммунологических показателей у пациентов [13].

Кроме того, данный цитокин способен активировать нейтрофилы, на поверхности которых имеются рецепторы к интерферону гамма [14]. Имеются данные, что интерферон гамма *in vitro* усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, что обусловлено усилением экспрессии Fc-рецепторов и поверхностных белков семейства интегринов на нейтрофилах. Это позволяет данным клеткам осуществлять цитотоксические функции и фагоцитоз. В качестве основных эффекторных клеток воспалительного процесса, они обеспечивают элиминацию инфекционного агента из организма [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение функциональной активности нейтрофилов у больных хроническим полипозным риносинуситом до и после лечения препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного.

Материал и методы. Объектом исследования явились больные хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС, $n = 35$) в возрасте от 22 до 47 лет, среди которых были 20 женщин и 15 мужчин. Средний возраст больных составил 39 ± 15 лет. Диагноз ХПРС устанавливал-

ся согласно EPOS 2020. В контрольную группу вошли практически здоровые люди ($n = 30$) аналогичного возрастного диапазона.

Пациенты с ХПРС получали лечение препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного в интраназальной форме согласно следующей схеме. Препарат вводился по 2 капли в каждый носовой ход после их туалета 2 раза в день в течение 14 дней. Обследование больных проводилось до начала терапии и через 1-2 мес после окончания лечения.

Было проведено клиническое, открытое, проспективное, рандомизированное исследование. Критериями включения больных в исследование явились: диагноз ХПРС, возраст от 22 до 47 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: хронический риносинусит без полипов, психические заболевания, онкологические заболевания, туберкулез в активной фазе, беременность, период лактации.

Иммунологические исследования были проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в период с 2020 по 2021 гг. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проводимые исследования.

Взятие крови для исследования у пациентов осуществляли утром, натошак из кубитальной вены в объеме 5 мл в вакутейнеры с Li-гепарином. Функциональную активность нейтрофилов изучали с помощью хемиллюминесцентного анализа по методике, предложенной И.В. Образцовым [16], которая заключается в последовательной стимуляции нейтрофилов двумя стимулами: форбол-12-мирикат-13-ацетатом (ФМА) и N-формилметионил-лейцил-фенилаланином (фМЛФ) с последующей регистрацией ХЛ на аппарате Lum-1200 (ДИСофт, Россия) с программным обеспечением PowerGraph 3.0. Объектом исследования являлась цельная кровь, без выделения фагоцитов. В качестве активатора ХЛ использовали люминол (Sigma-Aldrich, США). ФМА (Sigma-Aldrich, США), используемый в качестве стимула, выполнял роль праймера, а фМЛФ (Sigma-Aldrich, США) являлся основным стимулом для люминол-зависимого хемиллюминесцентного анализа.

В исследовании были определены: светосумма спонтанной и ФМА+фМЛФ-стимулированной продукции нейтрофилов ($S_{\text{спонт.}}$, $S_{\text{стим.}}$), максимальная интенсивность свечения нейтрофилов (I_{max}), коэффициент активации (K), равный отношению показателя светосуммы ФМА+фМЛФ-стимулированных нейтрофилов к показателю светосуммы спонтанной продукции нейтрофилов и время выхода на максимум (T_{max}). Единицы измерения показателей светосуммы и максимальной интенсивности свечения выражали в РР (количество импульсов света в секунду времени в пересчете на миллион нейтрофилов). Время выхода на максимум свечения выражали в секундах.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 12.0 (США). Описание полученных в исследовании результатов производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ($Q_{0.25}$ и $Q_{0.75}$). Анализируемые показатели не имели нормального распределения (применяли критерий Шапиро-Уилка). Сравнительный анализ групп оценивали по критерию Манна-Уитни и Вилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ функциональной активности нейтрофилов методом хемиллюминесцентного анализа у больных ХПРС показал достоверно более высокий уровень стимулированной продукции нейтрофилов по сравнению с уровнем здоровых людей. При этом показатель спонтанной продукции нейтрофилов у пациентов не отличался от группы контроля. Уровень максимальной интенсивности свечения нейтрофилов в группе больных ХПРС был достоверно более высоким по сравнению с показателями в контрольной группе. А анализ времени выхода на максимум свечения клеток у пациентов был достоверно ниже, чем у здоровых людей. При этом значение коэффициента активации нейтрофилов, равный отношению уровней стимулированной продукции к спонтанной продукции АФК нейтрофилами, был достоверно повышенным в группе больных ХПРС по сравнению с группой здоровых доноров.

После проведенной терапии интраназальным препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного у больных ХПРС было выявлено значительное снижение спонтанной продукции АФК нейтрофилами. Кроме того, уровень стимулированной продукции клеток у пациентов после терапии достоверно снижался, и показатель максимальной интенсивности свечения клеток также был достоверно более низким у больных после лечения по сравнению с пациентами ХПРС до начала терапии. Однако анализ показателя времени выхода на максимум не выявил достоверно значимых различий у больных до начала терапии и после ее проведения. Также и уровень коэффициента активации нейтрофилов достоверно не различался между сравниваемыми группами больных.

В результате, у пациентов ХПРС после проведенного лечения препаратом интраназального интерферона гамма человеческого рекомбинантного, показатели стимулированной продукции нейтрофилов и максимальной интенсивности клеток не отличались от уровня здоровых людей. Уровень спонтанной активности нейтрофилов у больных после лечения стал даже ниже значений контрольной группы. При этом показатель времени выхода на максимум свечения нейтрофилов у пациентов после проведенной терапии был достоверно более низким по сравнению с группой здоровых лиц. Однако коэффициент активации нейтрофилов у больных ХПРС после лечения остался достоверно более высоким по сравнению со значениями группы контроля (см. таблицу).

Обсуждение. Доказано, что немаловажную роль в патогенетических механизмах ХПРС играют нейтрофильные гранулоциты. В доступной литературе имеется работа О.А. Коленчуковой и соавт. [10], в которой было проведено исследование функциональной активности нейтрофилов у больных полипозным риносинуситом (ПР) при стимуляции зимозаном и бактериальной культурой *Staphylococcus aureus*. В данном исследовании было показано повышение спонтанной и индуцированной хемиллюминесцентной реакции люминол-зависимом процессе. При исследовании реакции нейтрофильных гранулоцитов в ответ на разные стимулы было выявлено увеличение интенсивности образования АФК у больных в ответ на индукцию бактериальной культурой в люминол-зависимом процессе [10].

В нашем исследовании для изучения функционального состояния нейтрофилов у пациентов с ХПРС до и после применяемой терапии препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного был применен хемиллюминесцентный метод по методике И.В. Образцо-

ва [16], основанной на применении люминола в качестве хемиллюминесцентного зонда, и двух стимулов ФМА и фМЛФ. В анализе ФМА выполнял функцию праймера, а фМЛФ, представляя собой аналог полипептидов бактериального происхождения, являлся основным стимулом дыхательного взрыва клеток. Также стоит отметить, что применяемая люминол-зависимая хемиллюминесценция регистрировала весь пул вырабатываемых АФК нейтрофилами и характеризовала их продукцию как внутри, так и вне клеток [17].

В проведенном исследовании было показано, что уровень спонтанной продукции АФК нейтрофилами у больных ХПРС не отличался от показателей здоровых лиц. Однако наблюдалось снижение данного показателя в два раза после проведенной терапии препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного. У пациентов ХПРС после проведенного лечения уровень базовой (спонтанной) продукции АФК нейтрофилами становился даже ниже по сравнению с группой здоровых лиц. Полученные данные разнятся с результатами, полученными в работе О.А. Коленчуковой и соавт. [10]. Это можно объяснить тем, что ХПРС является гетерогенным заболеванием, который существует в многомерном спектре воспалительных паттернов и имеет различные эндотипы и фенотипы, а в работах подбор пациентов осуществлялся без их учета.

При исследовании стимулированной продукции нейтрофилов под действием стимулов ФМА и фМЛФ было выявлено увеличение продукции АФК клетками у больных ХПРС до начала терапии по сравнению со здоровыми донорами, что может свидетельствовать о повышенной реакции нейтрофилов на стимулы у пациентов. После проведенной терапии было отмечено снижение данного показателя до уровня здоровых лиц.

Показатель максимальной интенсивности свечения нейтрофилов, который характеризовал максимальную активность синтеза АФК клетками [18], был повышен у больных ХПРС до начала лечения препаратом интерферона гамма по сравнению со здоровыми людьми, что свидетельствует о гиперстимулированном состоянии нейтрофилов у данной группы пациентов. В результате лечения, у пациентов данный показатель значительно снижался, так что его уровень достоверно не отличался от показателей группы контроля. Показано, что интерферон гамма обладает различными иммунорегуляторными функциями, одной из которых является активация макрофагов, в том числе, активация завершенности фагоцитоза клетками [19]. Поэтому можно предположить, что за счет снижения вирусной нагрузки и количества патогенных микроорганизмов в организме больных ХПРС на фоне лечения препаратом интерферона гамма, часть из показателей функциональной активности нейтрофилов у пациентов нормализовалась и не была отличной от здоровых людей.

Несмотря на это, исследование времени выхода на максимум хемиллюминесцентного свечения клеток показало более низкий его уровень у больных ХПРС до лечения по сравнению со здоровыми людьми. Это свидетельствовало о том, что нейтрофилы пациентов дают более быструю реакцию на стимулирующие агенты и в более короткие сроки начинается продукция АФК клетками, чем у здоровых доноров. Данный показатель достоверно не снижался и после проведенной терапии.

Показатели хемиллюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных ХПРС до и после лечения препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного (Mediana $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Значения	Группа больных ХПРС до лечения (n = 35)	Группа больных ХПРС после лечения (n = 35)	Контрольная группа (n = 30)
S _{спонт.} , PPs	28,0 [16,0-38,0]	14,0 [9,9-16,7] $p_2=0,021$ $p_3=0,045$	25,3 [15,8-42,3]
S _{стим.} , PPs	771,0 [475,0-1039,0] $p_1=0,004$	460,7 [360,0-488,0] $p_3=0,041$	410,8 [280,1-577,5]
I _{max.} , PPs	1,3 [0,75-1,55] $p_1=0,000002$	0,39 [0,29-0,48] $p_3=0,01$	0,48 [0,32-0,61]
T _{max.} , с	2076 [2028-2172] $p_1=0,007$	1956 [1788-2088] $p_2=0,005$	2760 [2200-3350]
K _a	26,2 [19,5-33,2] $p_1=0,003$	30,8 [21,2-38,6] $p_3=0,001$	15,7 [9,6-24,5]

Примечание. p_1 – статистически значимые различия группы больных ХПРС до лечения и контрольной группы; p_2 – статистически значимые различия группы больных ХПРС после лечения и контрольной группы ($p<0,05$); p_3 – статистически значимые различия групп больных ХПРС до и после лечения ($p<0,05$).

Анализ коэффициента активации, отражающий внутриклеточный резерв для осуществления респираторного взрыва нейтрофилами, показал, что его уровень был повышенным у пациентов с ХПРС как до, так и после проведенного лечения препаратом интерферона гамма по сравнению со здоровыми лицами. Данный показатель вычислялся через отношение стимулированной продукции АФК нейтрофилами к спонтанной продукции [18]. Во время проведенной терапии у больных ХПРС наблюдалось снижение практически в два раза как базовой (спонтанной) продукции, так и продукции АФК клетками в ответ на стимулирующие агенты, в результате чего коэффициент активации нейтрофилов достоверно не различался между группами пациентов.

В доступных источниках научной литературы имеются данные о том, вирусная инфекция является одним из триггеров ХПРС, хотя не было выявлено ни одного патогена, являющегося прямым возбудителем заболевания. Доказано, что вирусы утяжеляют существующий хронический патологический процесс, а дефектный иммунный ответ и повышенное количество макрофагов со сниженной фагоцитарной активностью, дает возможность персистенции респираторных вирусов в слизистой оболочке околоносовых пазух [20-22]. Известно, что нейтрофилы способны быстро перемещаться в очаг воспаления и осуществлять фагоцитоз, который является одной из главных систем защиты организма от чужеродных агентов [23]. На поверхности макрофагов и нейтрофилов имеются рецепторы к интерферону гамма, за счет чего данный цитокин способствует активации эффекторных функций данных клеток, в частности, повышая их микробцидность и продукцию ими цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, и тем самым вызывая гибель внутриклеточных патогенов [14,24]. Нарушения в функционировании врожденного иммунитета слизистой оболочки носа при ХПРС приводят к тому, что не осуществляется иммунная элиминация инфекционных агентов, в результате чего формируется повышенная восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям, что ведет к хроническому воспалительному процессу [25]. В настоящее время в лечении больных

риносинуситами с успехом применяется иммуномодулирующая терапия [26-28]. Препарат интерферон гамма человеческий рекомбинантный имеет важное значение для лечения врожденного и приобретенного иммунитета, за счет того, что использование интраназальной формы данного препарата обеспечивает прогнотический барьер в носоглотке – месте внедрения патогенных агентов [29-30]. В проведенном исследовании на фоне терапии данным препаратом снижались показатели спонтанной продукции АФК нейтрофилами, ФМА+фМЛФ стимулированной продукции и максимальной интенсивности свечения клеток, вследствие чего происходила нормализация функциональной активности нейтрофилов у пациентов с ХПРС и снижение воспалительного процесса в целом.

Выводы

1. У больных ХПРС до лечения препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного в интраназальной форме выявлено повышение функциональных показателей нейтрофилов – стимулированной активности нейтрофилов, максимальной интенсивности свечения клеток, коэффициента активации и снижение времени выхода нейтрофилов на максимум свечения.

2. После проведенной терапии препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного у пациентов выявлено достоверное снижение спонтанной, стимулированной активности нейтрофилов и максимальной интенсивности свечения клеток.

3. Проведенное лечение больных ХПРС препаратом интерферона гамма человеческого рекомбинантного способствовало снижению показателей стимулированной продукции нейтрофилов и максимальной интенсивности свечения клеток до уровня контрольной группы, что свидетельствует о стабилизации функционального состояния нейтрофилов и снижении воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 2, 3, 5-9, 20, 21 см. REFERENCES)

1. Савлевич Е.Л., Гаганов Л.Е., Егоров В.И., Курбачева О.М., Герасимов А.Н., Шачнев К.Н. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах российской федерации. *Иммунология*. 2018; 39(4): 208-13. DOI:10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213.
4. Кривопапов А.А. Определения, классификации, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы). *Российская ринология*. 2016; 24(2): 39-45.
10. Коленчукова О.А., Смирнова С.В., Савченко А.А. Особенности нейтрофильных гранулоцитов у больных полипозным риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2014; 16(4): 385-90.
11. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Хайдуков С.В., Герасимов А.Н., Амантурлиева М.Е., Симбирцев А.С. К вопросу о диагностической значимости иммунологических показателей при хроническом полипозном риносинусите. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 14(4-5): 40-5.
12. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Шачнев К.Н. Целесообразность применения иммуностимуляторов в лечении хронического полипозного риносинусита. *Российский ринологический журнал*. 2018; 26(3):41-6.
13. Гайнанова Е.Г., Скороходкина О.В., Фазылов В.Х. Особенности цитокинового профиля у пациентов с варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией на фоне терапии Ингароном. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(4-5): 519.
14. Хрянин А.А., Решетников О.В. Интерферон-гамма: горизонты терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61: 3-46.
15. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П., Стукова Н.Ю., Романцов М.Г., Бизенкова М.Н. Полякова Т.Д. Иммунологический ответ при вирусных инфекциях. *Успехи современного естествознания*. 2009; 2: 29-33.

16. Образцов И.В., Годков М.А., Полимова А.М., Демин Е.М., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Оценка функциональной активности нейтрофилов цельной крови методом двухстадийной стимуляции: новый подход к хемиллюминесцентному анализу. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(4): 418-25.
17. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е. В. Свободные радикалы и клеточная хемиллюминесценция. *Успехи биологической химии*. 2009; 49: 341-88.
18. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(4): 327-40. DOI:10.15789/2220-7619-2017-4-327-340.
19. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб: Фолиант; 2018.
22. Бондарева Г.П., Терехова А.О. Роль инфекции в формировании полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой. *Вестник оториноларингологии*. 2010; 3: 9-11.
23. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Арутюнян С.С., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Гвоздев И.И. и др. Взаимосвязь содержания Th- и T-регуляторных клеток в крови и хемиллюминесцентной активности нейтрофилов у больных хроническим эндометритом и аднекситом. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(1): 61-72. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-61-72.
24. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(4): 10-22.
25. Савлевич Е.Л., Хайдуков С.В., Курбачева О.М., Бондарева Г.П., Шачнев К.Н., Симбирцев А.С. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2017; 19(6): 731-8. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-731-738.
26. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2015; 17 (5): 423-30.
27. Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г., Елизарова Т.А., Шуляк М.А., Шейх Саджаде Мохаммад Реза и др. Современные представления об этиологии и патогенезе полипозных риносинуситов, протекающих на фоне круглогодичного аллергического ринита. Киев: Актавис Украина; 2015.
28. Глушкова Е.Ф., Суровенко Т.Н. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. *Медицинский совет*. 2016; 16: 80-6.
29. Сологуб Т.В., Мидикари А.С., Агафонов В.Н., Суздальцев А.А., Цветков В.В. Эффективность и целесообразность использования рекомбинантного интерферона гамма в комплексной терапии больных гриппом А(H1N1)pdm09. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(2): 58-63. DOI:10.18821/1560-9529-2017-2-58-63.
30. Никифоров В.В., Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Ерофеева М.К, Зарубаев В.В. Возможность использования интерферона-γ при гриппозной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(3): 11-6.

REFERENCES

1. Savlevich E.L., Gaganov L.E., Egorov V.I., Kurbacheva O.M., Gerasimov A.N., Shachnev K.N. Comparative Pilot Study of Endotypes of Chronic Polyposis Rhinosinusitis in Patients Residing in Different Geographical Regions of the Russian Federation. *Immunologiya*. 2018; 39(4): 208-13. DOI:10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213. (in Russian)
2. Raphael I., Nalawade S., Eagar T.N., Forsthuber T.G. T-cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015; 74(1): 5-17. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.09.011.
3. Xu M., Chen D., Zhou H., Zhang W., Xu J., Chen L. The role of periostin in the occurrence and progression of eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 9479. DOI:10.1038/s41598-017-08375-2.
4. Krivopalov A.A. Definitions, classifications, etiology and epidemiology of rhinosinusitis (literature review). *Rossiyskaya rinologiya*. 2016; 24(2): 39-45. (in Russian)
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and

- nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50(1):1-12.
6. Dennis S.K., Lam K., Luong A. A review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2016; 1(5): 130-4. DOI: 10.1002/lio2.32.
 7. Lou H., Meng Y., Piao Y., Zhang N., Bachert C., Wang C. et al. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2016; 54(2): 150-9. DOI: 10.4193/Rhino15.271.
 8. Wen W., Liu W., Zhang L., Bai J., Fan Y., Xia W. et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012; 129(6):1522-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.079.
 9. Wang X., Zhang N., Bo M., Holtappels G., Zheng M., Lou H. et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138(5): 1344-53. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.041. Epub 2016 Jul 15.
 10. Kolenchukova O.A., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Peculiarities of neutrophil granulocytes in patients with polyposis rhinosinusitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2014; 16(4): 385-90. (in Russian)
 11. Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Khaydukov S.V., Gerasimov A.N., Amanturlieva M.E., Simbirtsev A.S. On the diagnostic significance of immunological parameters in chronic polyposis rhinosinusitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2017; 14 (4-5): 40-5. (in Russian)
 12. Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Shachnev K.N. Feasibility of immunotropic drugs in the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis. *Rossiyskiy rinologicheskiy zhurnal*. 2018; 26(3):41-6. (in Russian)
 13. Gaynanova E.G., Skorokhodkina O.V., Fazylov V.H. Features of cytokine profile in patients with varicella-zoster herpesvirus infection against the background of Ingaron therapy. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011; 13(4-5): 519. (in Russian)
 14. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Interferon-gamma: horizons of therapy. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2016; 61: 3-46. (in Russian)
 15. Sologub T.V., Ledvanov M.Yu., Malyj V.P., Stukova N.Yu., Romantsov M.G., Bizenkova M.N. Polyakova T.D. Immune response in viral infections. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2009; 2: 29-33. (in Russian)
 16. Obraztsov I.V., Godkov M.A., Polimova A.M., Demin E.M., Proskurnina E.V., Vladimirov Yu.A. Assessment of the functional activity of whole blood neutrophils by two-stage stimulation: a new approach to chemiluminescence analysis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 9(4): 418-25. (in Russian)
 17. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E. V. Free radicals and cell chemiluminescence. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2009; 49: 341-88. (in Russian)
 18. Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Borisov A.G. Methods of evaluation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. *Infektsiya i immunitet*. 2017; 7(4): 327-40. DOI:10.15789/2220-7619-2017-4-327-340. (in Russian)
 19. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. [Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy che-loveka]. St.Petersburg: Foliant; 2018. (in Russian)
 20. Krysko O., Holtappels G., Zhang N., Kubica M., Deswarte K., Derycke L. et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011; 66(3): 396-403. DOI:10.1111/j.1398-9995.2010.02498.x.
 21. Kato A., Favoreto S. Jr., Avila P.C., Schleimer R.P., Schleimer R. P. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J. Immunol*. 2007; 179(2):1080-7. DOI: 10.4049/jimmunol.179.2.1080.
 22. Bondareva G.P., Terekhova A.O. Role of infection in the formation of polyposis rhinosinusitis in bronchial asthma patients. *Vestnik otorinolaringologii*. 2010; 3: 9-11. (in Russian)
 23. Savchenko A.A., Kasparov Ye.V., Arutyunyan S.S., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Gvozdev I.I. et al. Relationship between the content of Th- and T-regulatory cells in blood and chemiluminescent activity of neutrophils in patients with chronic endometritis and adnexitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2018; 20(1): 61-72. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-61-72. (in Russian)
 24. Lutskiy A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M. et al. Interferon- γ : biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Zhurnal infek-tologii*. 2015; 7(4): 10-22. (in Russian)
 25. Savlevich E.L., Haydukov S.V., Kurbacheva O.M., Bondareva G.P., Shachnev K.N., Simbirtsev A.S. Cellular immunity indexes in patients with chronic polyposis rhinosinusitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2017; 19(6): 731-8. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-731-738. (in Russian)
 26. Stagnieva I.V., Simbirtsev A.S. The effectiveness of immunomodulatory therapy in patients with rhinosinusitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17 (5): 423-30. (in Russian)
 27. Kuznetsova L.V., Babadzhani V.D., Kravchun P.G., Elizarova T.A., Shulyak M.A., Shejh Sadzhade Mohammad Reza et al. Current views on the etiology and pathogenesis of polyposis rhinosinusitis with year-round allergic rhinitis [Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze polipoznykh rinosinitov, protekayushchikh na fone kruglogodichnogo allergicheskogo rinita]. Kiev: Aktavis Ukraina; 2015. (in Russian)
 28. Glushkova E.F., Surovenko T.N. Immunomodulatory therapy in patients with infections of the upper respiratory tract and ENT organs. *Meditsinskiy sovet*. 2016; 16: 80-6. (in Russian)
 29. Sologub T.V., Midikari A.S., Agafonov V.N., Suzdal'tsev A.A., Tsvetkov V.V. Efficacy and appropriateness of recombinant interferon gamma in the treatment of influenza A(H1N1)pdm09 patients. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2017; 22(2): 58-63. DOI: 10.18821/1560-9529-2017-2-58-63. (in Russian)
 30. Nikiforov V.V., Sologub T.V., Tokin I.I., Tsvetkov V.V., Erofeeva M.K., Zarubaev V.V. The possibility of using interferon- γ in influenza infection. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2015; 20(3): 11-6. (in Russian)