

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Ащина Л.А.¹, Баранова Н.И.¹, Шкурова Н.А.^{1,2}, Федин А.В.^{1,2}

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РИНОСИНУСИТА

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

Бактериальный риносинусит (БРС) является осложненной формой риносинусита, характеризуется острым течением и тенденцией к хронизации процесса. Значимую роль в патогенетических механизмах БРС играет функциональное состояние нейтрофилов, ответственных за развитие воспаления при БРС. Исследование метаболической активности нейтрофилов на внешние стимулы методом хемилюминесценции у больных с острой и хронической формами заболевания позволит разработать способ дифференциальной диагностики форм БРС. Проведено обследование 65 пациентов с БРС, которые были разделены на больных с острой формой (n=35) и с хронической формой заболевания (n=30). Контрольную группу составили 30 здоровых людей. Функциональную активность нейтрофилов изучали в цельной крови методом хемилюминесценции с двойной стимуляцией (форбол-12-миристан-13-ацетатом (ФМА) и N-формилметионил-лейцил-фенилаланином (фМЛФ)).

У больных с острой формой БРС установлено повышение показателей удельной максимальной интенсивности свечения нейтрофилов, светосуммы спонтанной и стимулированной люминолзависимой хемилюминесценции и снижение времени выхода на максимум. У пациентов с хронической формой БРС выявлено снижение светосуммы спонтанной, стимулированной продукции нейтрофилов и максимальной интенсивности свечения. На основе достоверно значимых различий по показателям хемилюминесценции нейтрофилов разработан способ дифференциальной диагностики форм БРС. Полученные результаты свидетельствуют о повышенной продукции нейтрофилами активных форм кислорода (АФК) в процессе киллинга у больных с острой формой БРС и об истощении функции и резерва клеток у больных с хронической формой. Разработанный на основе изученных показателей способ диагностики форм БРС методом хемилюминесценции, позволит дифференцировать острую и хроническую формы заболевания, что повысит эффективность лечения пациентов.

Ключевые слова: бактериальный риносинусит; хронический риносинусит; хемилюминесцентный анализ; нейтрофилы

Для цитирования: Ащина Л.А., Баранова Н.И., Шкурова Н.А., Федин А.В. Оценка функциональной активности нейтрофилов для диагностики риносинусита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (9): 552-557.
https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-552-557

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

Aschina L.A.¹, Baranova N.I.¹, Shkurova N.A.^{1,2}, Fedin A.V.^{1,2}

EVALUATION OF NEUTROPHIL FUNCTIONAL ACTIVITY FOR RHINOSINUSITIS DIAGNOSIS

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

Bacterial rhinosinusitis (BRS) is a complicated form of rhinosinusitis, characterized by its acute course and tendency to chronicity. A significant role in pathogenetic mechanisms of HRS is played by functional state of neutrophils responsible for inflammation development at HRS. Investigation of neutrophils metabolic activity on external stimuli by chemiluminescence method in patients with acute and chronic forms of the disease will enable to develop method of differential diagnostics of BRS forms. The examination of 65 patients with BRS which were divided into patients with acute form (n=35) and chronic form of the disease (n=30) was carried out. The control group consisted of 30 healthy subjects. Functional activity of neutrophils was studied in whole blood by chemiluminescence with double stimulation (phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) and N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP)). In patients with the acute form of BRS we found an increase in parameters of specific maximum intensity of neutrophils luminescence, light sum of spontaneous and stimulated luminol-dependent chemiluminescence and a decrease in time to maximum output. Patients with the chronic form of BRS revealed a decrease in the luminescence of spontaneous, stimulated neutrophil production and maximum luminescence intensity. On the basis of significant differences in chemiluminescence indices of neutrophils, a method of differential diagnosis of the BRS forms was developed. The results obtained testify to increased production of reactive oxygen species (ROS) by neutrophils in the process of killing in patients with acute form of LRS and depletion of cell function and reserve in patients with the chronic form. Developed on the basis of the studied indicators method of diagnosing the forms of BRS by chemiluminescence will allow to differentiate acute and chronic forms of the disease, which will increase the effectiveness of treatment of patients.

Key words: bacterial rhinosinusitis; chronic rhinosinusitis; chemiluminescence analysis; neutrophils

For citation: Aschina L.A., Baranova N.I., Shkurova N.A., Fedin A.V. Evaluation of neutrophil functional activity for rhinosinusitis diagnosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (9): 552-557 (in Russ.). https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-552-557

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

Information about authors:

Aschina L.A., <http://orcid.org/0000-0002-4445-5619>
Baranova N.I., <http://orcid.org/0000-0002-2991-0898>
Shkurova N.A., <http://orcid.org/0000-0003-0434-1972>
Fedin A.V., <http://orcid.org/0000-0002-0765-6657>

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

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interests.*

Received 09.03.2021
Accepted 13.03.2021

Введение. Риносинусит – один из самых распространенных инфекций верхних дыхательных путей, заболеваемость которым не имеет тенденции к снижению [1,2]. В современной оториноларингологии данная проблема не перестает быть актуальной из-за существенного снижения качества жизни пациентов трудоспособного возраста [3-5].

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) – это осложненная форма риносинусита (РС), причиной возникновения которого является бактериальная инфекция [1]. В последние годы отмечена тенденция затяжного течения ОБРС, что увеличивает риск перехода заболевания в хроническую форму [3].

Совершенствование методов диагностики и лечения больных с данной патологией не привело к снижению их количества, напротив, с каждым годом наблюдается рост числа пациентов с хронической формой бактериального риносинусита [6], а использование иммунотропных препаратов у данных больных до сих пор не нашло широкого применения [7-11].

Доказано, что важную роль в патогенезе острого воспаления, рецидивов и хронизации ОБРС играет иммунная система и при снижении ее функционального состояния происходит инвазия патогенных микроорганизмов в клетки верхних дыхательных путей [6].

Нейтрофилы относятся к клеткам врожденного иммунитета и выполняют роль первой линии защиты в борьбе с бактериальной инфекцией [12-15]. Их патогенное действие связано главным образом с фагоцитозом и генерацией активных форм кислорода (АФК) [16]. Одним из наиболее простых и чувствительных методов исследования активности нейтрофилов является хемилуминисцентный (ХЛ) метод, который позволяет за счет использования различных ХЛ-зондов и клеточных индукторов оценивать синтез всего спектра и конкретных форм АФК нейтрофилами [17-19].

Изучению нейтрофильного звена иммунитета при остром бактериальном и хроническом риносинусите было посвящено немало работ [20-22]. Была показана повышенная спонтанная и зимозан-индуцированная продукция нейтрофилов периферической крови и угнетение фагоцитарной активности данной клеточной популяции в смывах из гайморовых пазух у больных ОБРС [23]. У больных хроническим риносинуситом (ХРС) наблюдалось увеличение спонтанной и стимулированной продукции нейтрофильных гранулоцитов, что отражало повышенные резервные способности клеток у данных больных [24]. Однако, при хронизации ОБРС было показано снижение функциональной активности нейтрофилов, которую оценивали по РСС-тесту [25].

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о неоспоримом значении нейтрофилов в патогенетических механизмах развития риносинуситов, а изучение функциональных особенностей данной кле-

точной популяции у пациентов с БРС позволит назначать обоснованную иммунотерапию, которая повысит эффективность лечения.

Целью настоящего исследования явилось создание способа дифференциальной диагностики форм БРС на основе изучения функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов методом хемилуминесценции.

Материал и методы. Были обследованы 65 пациентов с БРС (30 мужчин и 35 женщин), которые находились на лечении в оториноларингологическом отделении «Клиническая больница № 6 имени Г.А. Захарьина», г. Пенза в период с 2019 по 2020 год. Проведено клиническое, открытое, перспективное, рандомизированное исследование. Критериями включения больных в исследование явились: острая форма БРС, хроническая форма БРС, возраст от 18 до 60 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: риносинусит небактериальной этиологии, психические заболевания, онкологические заболевания, туберкулез в активной фазе, беременность, период лактации. Средний возраст больных составил 42 ± 15 года. Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 35 пациентов с острой формой БРС, вторую группу составили 30 пациентов с хронической формой БРС, в стадии обострения. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, сопоставимые по полу и возрасту с группами больных.

Иммунологические исследования были проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проводимые исследования, оформленное в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Клиническое обследование больных БРС включало сбор анамнеза и оториноларингологический осмотр. Были выполнены наружный осмотр ЛОР-органов, передняя, задняя риноскопия, отоскопия, мезофарингоскопия, осмотр и пальпация области проекции околоносовых пазух, пальпация мест выхода тройничного нерва, пальпация, перкуссия козелка, сосцевидного отростка, рентгенография или компьютерная томография околоносовых пазух и височных костей.

Взятие крови на исследование у пациентов осуществляли утром, натощак из кубитальной вены в объеме 5 мл в вакутейнеры с Li-гепарином и доставляли в лабораторию в термоконтейнере в течение 2 часов.

Функциональную активность нейтрофилов изучали с помощью хемилуминесцентного анализа по методике, предложенной И.В. Образцовым [19], которая заключается в последовательной стимуляции нейтрофи-

лов двумя стимулами (форбол-12-миристан-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. В качестве активатора ХЛ использовали люминол (Sigma-Aldrich), что позволило охарактеризовать синтез нейтрофилами первичных и вторичных форм АФК. В качестве объекта была использована цельная кровь, поскольку выделение фагоцитов в градиенте плотности активирует клетки и усложняет процедуру анализа. Используемый в качестве стимула ФМА (Sigma-Aldrich), выполняет роль праймирующего стимула - активирует нейтрофилы, при этом не происходит полноценного ответа, но запускаются процессы, ведущие к усиленному отклику, а фМЛФ (Sigma-Aldrich) является основным стимулом для люминолзависимой хемилюминесценции.

Определяли следующие показатели ХЛ: нормированная светосумма спонтанной и ФМА+фМЛФ-стимулированной продукции нейтрофилов ($S_{\text{спонт}}$, $S_{\text{стим}}$), показатель светосуммы, деленный на абсолютное количество нейтрофилов в образце крови, нормированная максимальная интенсивность свечения нейтрофилов (I_{max}) (максимальная интенсивность, деленная на абсолютное количество нейтрофилов в образце крови), коэффициент активации (K_a), равный отношению показателя нормированной светосуммы ФМА+фМЛФ-стимулированных нейтрофилов к показателю нормированной светосуммы спонтанной продукции нейтрофилов. Единицы измерения показателей светосуммы и максимальной интенсивности свечения выражали в PPs (количество импульсов света в секунду времени в пересчете на миллион нейтрофилов).

Статистический анализ данных. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 12.0 (США), SPSS (США) и Microsoft Excel (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 $Q_{0,75}$). Вследствие того, что анализируемые показатели не имели нормального распределения (применяли критерий Шапиро-Уилко), сравнительный анализ групп оценивали по критерию Манна-Уитни. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для достоверно значимых показателей был проведен ROC-анализ и определены их пороговые значения. Многофакторный анализ включал в себя корреляционный анализ и пошаговый регрессионный ана-

лиз, при помощи которого с использованием нескольких достоверно значимых показателей была получена математическая модель дифференциальной диагностики форм БРС у больных. Статистическую значимость математической модели оценивали по F-критерию Фишера и констатировали при $p < 0,05$.

Результаты. Хемилюминесцентный анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови позволил установить, что у больных с острой формой БРС наблюдался повышенный уровень нормированной светосуммы спонтанной продукции нейтрофилов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, показатели нормированной светосуммы ФМА+фМЛФ-стимулированных нейтрофилов и нормированная максимальная интенсивность свечения нейтрофилов также были повышены у больных по сравнению со значениями в группе здоровых лиц. Время выхода на максимум стимулированной продукции нейтрофилами у больных с острой формой БРС было снижено, однако коэффициент активации не имел достоверно значимых различий между больными и здоровыми пациентами (см. таблицу).

В группе больных с хронической формой БРС в стадии обострения отмечался более низкий уровень нормированной светосуммы спонтанной продукции нейтрофилов по сравнению с показателями контрольной группы. Также наблюдалось снижение уровней нормированной светосуммы ФМА+фМЛФ-стимулированных нейтрофилов и нормированной максимальной интенсивности свечения нейтрофилов у пациентов данной группы. При этом коэффициент активации и время выхода на максимум у больных с хронической формой БРС не имел достоверно значимых различий по сравнению с группой контроля.

Проведенный сравнительный анализ 1-й и 2-й групп пациентов показал достоверно повышенные уровни изучаемых показателей функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в группе больных с острой формой БРС. А именно, показатель удельной светосуммы спонтанной продукции нейтрофилов был выше в 5,6 раз, показатель удельной светосуммы ФМА+фМЛФ-стимулированных нейтрофилов был выше в 7,9 раз, а уровень удельной максимальной интенсивности свечения нейтрофилов превышал в 5,8 раз уровень данного показателя у больных с хронической формой БРС. Коэффициент активации и время выхода на максимум не различался между сравниваемыми группами больных (см. таблицу).

Показатели функциональной активности нейтрофилов у больных с острой и хронической формами БРС

Показатели	Контроль (n=30)	БРС		Тест Манна-Уитни, p		
		Острая (n=35)	Хроническая (n=30)	Контроль vs острая	Контроль vs хроническая	Острая vs хроническая
$S_{\text{спонт}}$, PPs	7,5 (4,2-13,1)	23,7 (9,6-45,1)	4,2 (2,97-6,8)	0,00013*	0,002*	0,0001*
$S_{\text{стим}}$, PPs	180,6 (70,4-210,1)	363,8 (181,8-473,2)	46,2 (36,6-66,7)	0,00037*	0,000147*	0,000001*
I_{max} , PPs	0,13 (0,09-0,2)	0,345 (0,2-0,5)	0,06 (0,04-0,11)	0,00007*	0,000296*	0,000001*
T_{max} , с	2760 (2200-3350)	1980 (1920-2100)	2200 (2040-2280)	0,0047*	0,185	0,287
K_a	15,7 (9,6-24,5)	11,8 (5,9-22,4)	10,0 (6,8-19,5)	0,28	0,185	0,66

Примечание. Значения показателей представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$, n – число больных.

Далее, для дифференциальной диагностики форм БРС методом пошагового регрессионного анализа была построена математическая модель (1) ($F = 5,199032$, $p = 0,00046$) на основе полученных достоверно значимых показателей, которая имела вид:

$$y = 0,000391 \cdot x_1 + 0,389649 \cdot x_2 + 0,000827 \cdot x_3 + 0,358001, \quad (1)$$

где: y – форма БРС, x_1 – $S_{\text{спонт.}}$ (PPs), x_2 – I_{max} (PPs), x_3 – $S_{\text{спонт.}}$ (PPs).

Интерпретация полученных результатов у пациентов заключается в следующем: при значениях y от 0 до 0,4, диагностируют хроническую форму БРС, а при значениях y от 0,6 и выше диагностируют острую форму БРС. Однако, у некоторых больных полученные в математической формуле значения могут попадать в промежутки от 0,41 до 0,59, и тогда стоит руководствоваться пороговыми значениями для изучаемых показателей, которые были получены методом ROC-анализа. Так, для показателя нормированной светосуммы спонтанной продукции нейтрофилов пороговое значение составило – 7,631 PPs (чувствительность теста 91,3% и специфичность теста 80,0%), для показателя нормированной светосуммы ФМА+фМЛФ-стимулированной продукции нейтрофилов – 82,158 PPs (чувствительность теста 100,0% и специфичность теста 93,3%), а для показателя нормированной максимальной интенсивности свечения нейтрофильных гранулоцитов – 0,136 PPs (чувствительность теста 91,3%, специфичность теста 93,3%).

Обсуждение. Доказано, что нейтрофилы способны быстро перемещаться в очаг воспаления и осуществлять фагоцитоз, который является одной из главных систем защиты организма от чужеродных агентов [26-28]. При этом кислородзависимая микробицидность фагоцитов осуществляется за счет синтеза АФК. Под действием индуктора фагоцит активируется, что сопровождается респираторным взрывом – процессом активной краткосрочной выработки АФК, направленной на окисление и разрушение молекулярных структур чужеродного агента. На сегодняшний день понятие АФК включает широкий спектр реакционно-активных форм соединений кислорода, связанных с первичным синтезом супероксид-радикала. Первичные АФК обладают регуляторным и умеренным бактерицидным действием, а вторичные – выраженной бактерицидной активностью [27]. Поэтому, хемилуминисцентный анализ дает возможность оценки влияния различных регуляторных факторов на функцию фагоцитов [29].

В проведенном исследовании в качестве зонда ХЛ был применен люминол. Молекулы люминола способны при определенных концентрациях проходить через клеточные мембраны и вступать в хемилуминисцентную реакцию, как с первичными, так и вторичными АФК, и отражать внеклеточные и внутриклеточные процессы образования АФК [17].

В работе было установлено повышение продукции первичных и вторичных АФК нейтрофилами, находящимися в состоянии покоя (спонтанная люминол-зависимая ХЛ) у больных с острой формой БРС по сравнению с контрольными значениями, что согласуется с данными литературы [23]. При бактериальных инфекциях часто наблюдается избыточная продукция АФК гиперстимулированными нейтрофилами, направленная на фагоцитоз патогенных агентов. Кроме того, у данной группы больных спонтанная люминолзависимая ХЛ была выше по сравнению с пациентами с хронической

формой воспаления БРС. Данный показатель ХЛ у больных с хронической формой БРС был значительно ниже контрольных значений, что можно объяснить тем, что длительная бактериальная нагрузка приводит к подавлению активности клеток.

Для изучения стимулированной продукции АФК нейтрофильными гранулоцитами была применена современная методика двойной стимуляции клеток, суть которой заключается в использовании двух стимулов для продукции АФК нейтрофилами. В исследовании ФМА обладал праймирующим действием, а основным активатором дыхательного взрыва явился синтетический аналог полипептидов бактериального происхождения – фМЛФ.

У больных с острой формой БРС на фоне базовой (спонтанной) повышенной функциональной активности дополнительная стимуляция нейтрофилов ФМА и фМЛФ приводила к соответствующему увеличению продукции АФК нейтрофильными гранулоцитами крови по сравнению с контрольными значениями. Это выразилось в повышенной нормированной светосумме стимулированных ФМА и фМЛФ нейтрофилов, а также повышенной нормированной максимальной интенсивности свечения нейтрофилов у больных с острой формой БРС.

В данном случае нормированная светосумма нейтрофилов характеризовала весь комплекс АФК, вырабатываемый нейтрофилами за исследуемый период. А максимальная интенсивность хемилуминисценции определяла максимальную активность синтеза АФК клеткой [27]. Полученные данные свидетельствуют о повышенной функциональной активности нейтрофилов у больных с острой формой БРС.

Однако, индекс активации, который вычисляется через отношение светосуммы индуцированной хемилуминисценции к светосумме спонтанной хемилуминисценции, и характеризует наличие внутриклеточных метаболических резервов для реализации респираторного взрыва [27], у пациентов не отличался от контрольных значений, что может свидетельствовать о нормальных резервных возможностях нейтрофильных гранулоцитов у больных с острой формой БРС.

При этом у больных с хронической формой БРС на фоне сниженной спонтанной функциональной активности нейтрофилов, дополнительная стимуляция респираторного взрыва фМЛФ также показала более низкую продукцию АФК по сравнению с показателями в контрольной группе, что отражает снижение функциональных возможностей нейтрофильных гранулоцитов. Это может свидетельствовать о дисфункции фагоцитарного звена у больных с хронической формой воспаления БРС, которая могла быть вызвана повышенной антигенной нагрузкой нейтрофилов. В результате нарушаются процессы захвата и киллинга бактерий. Данные процессы формируют порочный круг хронизации заболевания, а также его рецидивирующее течение. Кроме того, деактивация нейтрофилов при хронической форме БРС может быть следствием не только нарушения функционирования фагоцитов, но и недостаточностью гуморальных активирующих или избытком супрессорных факторов сыворотки [6].

Сравнительный анализ показал существенные различия функциональной активности между больными с острой и хронической формами БРС. Была установлена повышенная функциональная активность нейтрофиль-

ных гранулоцитов в состоянии покоя и повышенная стимулированная продукция первичных и вторичных АФК под действием ФМА и ФМЛФ у больных с острой формой БРС.

Полученные различия в показателях функциональной активности нейтрофилов между исследуемыми группами пациентов и легли в основу математической модели, при помощи которой можно производить дифференциальную диагностику форм БРС. Данными показателями явились нормированная светосумма спонтанной продукции нейтрофилов, нормированная светосумма ФМА+ФМЛФ-стимулированной продукции и нормированная максимальная интенсивность свечения нейтрофильных гранулоцитов. Кроме того, для данных показателей были определены пороговые величины, которые позволяют дифференцировать острую и хроническую формы БРС.

Выводы:

1. Острая форма БРС характеризовалась повышенной спонтанной и стимулированной продукцией АФК нейтрофилами, и сокращенным временем максимальной интенсивности свечения нейтрофилов, что свидетельствует об участии нейтрофилов в кислород-зависимом киллинге микробов при данной форме заболевания.

2. Хроническая форма БРС характеризовалась снижением спонтанной и стимулированной выработки АФК нейтрофилами, что свидетельствовало об истощении функциональных и резервных возможностей клеток.

3. Разработанный способ диагностики форм БРС методом хемилуминесценции позволит дифференцировать острую и хроническую формы данного заболевания, что повысит эффективность лечения пациентов.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5, 13-16, 21-22
см. REFERENCES)

1. Кривопапов А.А. Осложненные формы острого бактериального риносинусита у взрослых: этиология, патогенетические принципы и организация лечения. *Медицинский совет*. 2015; 4: 20-4.
2. Пшеничников Д.С., Анготоева И.Б. Принципы медикаментозного лечения острого бактериального риносинусита: от доказательной медицины к практике. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2018; 26 (1): 106-16. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2018261106-116>
3. Сакович А. Р. Острый риносинусит. Учебно-методическое пособие. М.: БГМУ; 2007.
4. Кочетков П.А., Фатьянова Е.И. Острый риносинусит: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2017; 8: 130-6. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-130-136>
6. Федин А.В., Баранова Н.И., Дружинина Т.А., Починина Н.К. Иммунологические аспекты патогенеза острого бактериального риносинусита: выявление критериев хронизации процесса. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2014; 4: 56-60. <https://doi.org/10.14427/jirai.2014.4.56>
7. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф. Особенности иммунотропной терапии при воспалении верхних дыхательных путей: результаты 30-летних исследований. *Вестник оториноларингологии*. 2012; 6: 30-2.
8. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2015; 17 (5): 423-30.

9. Глушкова Е.Ф., Суровенко Т.Н. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. *Медицинский совет*. 2016; 16: 80-6.
10. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Эффективность бактериальных иммуностимуляторов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *Российский медицинский журнал*. 2017; 25 (11): 797-804.
11. Кривопапов А.А., Щербань К.Ю. Роль современных иммуномодуляторов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха. *Медицинский совет*. 2017; 16: 68-72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-68-72>
12. Дружинина Т.А., Федин А.В., Баранова Н.И. Оценка показателей нейтрофильного звена фагоцитоза у больных риносинуситом. *Врач-аспирант*. 2013; 5: 85-8.
17. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е. В. Свободные радикалы и клеточная хемилуминесценция. *Успехи биологической химии*. 2009; 49: 341-88.
18. Образцов И.В., Годков М.А. Хемилуминесцентный анализ клеток крови в медицине: история, теория, практика. *Молекулярная медицина*. 2013; 4: 3-9.
19. Образцов И.В., Годков М.А., Полимова А.М., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Оценка функциональной активности нейтрофилов цельной крови методом двухстадийной стимуляции: новый подход к хемилуминесцентному анализу. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(4): 418-25.
20. Варюшина Е.А., Котов А.Ю., Пигарева Н.В., Синева С.А., Демьянов А.В., Минаева Е.Н., и др. Изучение особенностей продукции цитокинов и функций нейтрофилов в очаге воспаления при хроническом гнойном риносинусите. *Цитокины и воспаление*. 2018; 17(1-4): 102-7.
23. Коленчукова О.А. Функциональная и метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов при остром бактериальном риносинусите. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 3(3): 269-74. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2013-3-269-274>
24. Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности люминол- и люцигенин-зависимой хемилуминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2010; 12(4-5): 437-40.
25. Федин А.В. Роль оценки иммунного статуса в определении критериев хронизации бактериального риносинусита. *Российская ринология*. 2013; 21(2): 82.
26. 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 хемилуминесцентной активности нейтрофилов у больных хроническим эндометритом и аднекситом. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(1): 61-72. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-61-72>
27. 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. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-327-340>
28. Солодовникова О.Н., Молочный В.П. «Кислородный взрыв» нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе воспалительной реакции при гнойных инфекциях у детей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012; 1: 118-22.
29. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Гвоздев И.И. Особенности цитокиновой регуляции респираторного взрыва нейтрофилов крови в прогнозировании абдоминального сепсиса у больных распространенным гнойным перитонитом. *Медицинская иммунология*. 2016; 18(5): 475-82. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-475-482>

REFERENCES

1. Krivopalov A.A. Complicated forms of acute bacterial rhinosinusitis in adults: etiology, pathogenetic principles and organization of treatment. *Meditsinskiy sovet*. 2015; 4: 20-4. (in Russian)
2. Pshennikov D.S., Angotoeva I.B. Principles of drug treatment for acute bacterial rhinosinusitis: from evidence-based medicine to practice. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2018; 26 (1): 106-16. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2018261106-116> (in Russian)

3. Sakovich A. R. Acute rhinosinusitis. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: BGMU; 2007. (in Russian)
4. Kochetkov P.A., Fat'yanova E.I. Acute rhinosinusitis: modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 8: 130-6. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-130-136> (in Russian)
5. Gómez Gabaldón N., Manzanares Arnaiz C., Noguero Cánovas L., Juan Armas J. Management of Rhinosinusitis in Primary Care. *Semerger*. 2018; 44(7): 492-9. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.11.008>
6. Fedin A.V., Baranova N.I., Druzhinina T.A., Pochinina N.K. Immunological aspects of the pathogenesis of acute bacterial rhinosinusitis: identification of criteria for the chronicity of the process. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2014; 4: 56-60. <https://doi.org/10.14427/jipai.2014.4.56> (in Russian)
7. Aref'eva N.A., Aznabaeva L.F. Features of immunotropic therapy for inflammation of the upper respiratory tract: the results of 30 years of research. *Vestnik otorinolaringologii*. 2012. 6: 30-2. (in Russian)
8. Stagnieva I.V., Simbirtsev A.S. The effectiveness of immunomodulatory therapy in patients with rhinosinusitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17 (5): 423-30. (in Russian)
9. 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)
10. Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. The effectiveness of bacterial immunostimulants in the treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 25 (11): 797-804. (in Russian)
11. Krivopalov A.A., Shcherban' K.Yu. The role of modern immunomodulators in the treatment and prevention of diseases of the upper respiratory tract and ear. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 16: 68-72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-68-72> (in Russian)
12. Druzhinina T.A., Fedin A.V. Baranova N.I. Assessment of parameters of the neutrophilic link in phagocytosis in patients with rhinosinusitis. *Vrach-aspirant*. 2013; 5: 85-8. (in Russian)
13. Hefin R. Jones, Calum T. Robb, Mauro Perretti, Adriano G. Rossi. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Semin. Immunol*. 2016; 28(2): 137-45. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.007>
14. Harry L. Malech, Frank R. DeLeo, Mark T. Quinn. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods Mol. Biol*. 2020; 2087: 3-10. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0154-9_1
15. Carlos Rosales. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J. Leukoc. Biol*. 2020; 108(1): 377-96. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>
16. Samia Bedouhène, Farida Moulti-Mati, Margarita Hurtado-Nedelec, Pham My-Chan Dang, Jamel El-Benna. Luminol-amplified chemiluminescence detects mainly superoxide anion produced by human neutrophils. *Am. J. Blood Res*. 2017; 7(4): 41-8.
17. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E. V. Free radicals and cellular chemiluminescence. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2009; 49: 341-88. (in Russian)
18. Obraztsov I.V., Godkov M.A. Chemiluminescent analysis of blood cells in medicine: history, theory, practice. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013; 4: 3-9. (in Russian)
19. Obraztsov I.V., Godkov M.A., Polimova A.M., Demin E.M., Proskurnina E.V., Vladimirov Yu.A. Evaluation of the functional activity of whole blood neutrophils by the method of two-stage stimulation: a new approach to chemiluminescence analysis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 9(4): 418-25. (in Russian)
20. Varyushina E.A., Kotov A.Yu., Pigareva N.V., Sineva S.A., Dem'yanov A.V., Minaeva E.N. et al. To study the characteristics of cytokine production and neutrophil functions in the inflammatory focus in chronic purulent rhinosinusitis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2018; 17(1-4): 102-7. (in Russian)
21. Hai Wang, Li Pan, Zheng Liu. Neutrophils as a protagonist and target in chronic rhinosinusitis. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol*. 2019; 12(4): 337-47. <https://doi.org/10.21053/ceo.2019.00654>
22. Sun G.H., Li D.W., Guo S., Zhang D.M., Cui S.H. The role of neutrophil in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Lin Chung E. Bi Yan Hou To Jing Wa. K. Z. Zhi*. 2019; 33(8): 789-792. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2019.08.028>
23. Kolenchukova O.A. Functional and metabolic activity of neutrophilic granulocytes in acute bacterial rhinosinusitis. *Infektsiya i immunitet*. 2013; 3(3): 269-74. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2013-3-269-274> (in Russian)
24. Kolenchukova O.A., Savchenko A.A., Smirnova S.V. Features of luminol- and lucigenin-dependent chemiluminescence of neutrophilic granulocytes in patients with chronic rhinosinusitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010; 12(4-5): 437-40. (in Russian)
25. Fedin A.V. The role of assessing the immune status in determining the criteria for the chronicity of bacterial rhinosinusitis. *Rossiyskaya rinologiya*. 2013; 21(2): 82. (in Russian)
26. Savchenko A.A., Kasparov E.V., Arutyunyan S.S., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Gvozdev I.I. et al. The relationship between the content of Th- and T-regulatory cells in the blood and the chemiluminescent activity of neutrophils in patients with chronic endometritis and adnexitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2018; 20(1): 61-72. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-61-72> (in Russian)
27. Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Borisov A.G. Assessment methods and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. *Infektsiya i immunitet*. 2017; 7(4): 327-40. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-327-340> (in Russian)
28. Solodovnikova O.N., Molochnyy V.P. "Oxygen burst" of neutrophilic leukocytes in the pathogenesis of the inflammatory reaction in purulent infections in children. *Dal'nevostochniy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 1: 118-22. (in Russian)
29. Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetskiy D.E., Gvozdev I.I. Features of the cytokine regulation of the respiratory burst of blood neutrophils in predicting abdominal sepsis in patients with widespread purulent peritonitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2016; 18(5): 475-82. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-475-482> (in Russian)

Поступила 09.03.21
Принята к печати 13.03.21