



Прогнозирование развития осложнений у пациентов с риносинуситом по показателям цитокинового профиля

Надежда Ивановна Баранова¹, Людмила Андреевна Ащина^{1*},
Андрей Викторович Федин^{1,2}, Наталья Александровна Шкурова^{1,2},
Сергей Владимирович Сергеев¹

¹Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской
медицинской академии непрерывного профессионального
образования, г. Пенза, Россия;
Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина,
г. Пенза, Россия

Реферат

Цель. Разработка способа прогнозирования развития осложнений у больных риносинуситом на основе изучения цитокинового профиля.

Методы. Проведено обследование 110 пациентов с риносинуситами и 30 здоровых доноров (контрольная группа). Пациенты были разделены на группу больных без осложнённого течения риносинусита (первая группа, n=65) и группу с осложнённым течением риносинусита (вторая группа, n=45). В исследуемых группах в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли уровни интерлейкинов-1 β , -4, -8, -10, -17, -18 и интерферона γ . Статистический анализ результатов осуществлён с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 12.0. Статистические различия между сравниваемыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни и констатировали их значимость при $p < 0,05$. Многофакторный анализ включал корреляционный анализ и пошаговый регрессионный анализ. Статистическую значимость математической модели устанавливали при помощи F-критерия Фишера и констатировали при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлены изменения в цитокиновом профиле у пациентов с неосложнённым течением риносинусита, которые выражались снижением уровня интерлейкина-1 β ($p=0,00001$), интерлейкина-4 ($p=0,045$) и повышением содержания интерлейкина-18 ($p=0,00001$). Осложнённое течение риносинусита характеризовалось снижением уровня интерлейкина-1 β ($p=0,00002$), интерлейкина-4 ($p=0,049$) и повышением количества интерлейкинов-8 ($p=0,023$), -17 ($p=0,00015$) и -18 ($p=0,0002$). Сравнительный анализ первой и второй групп больных показал повышенный уровень интерлейкина-8 ($p=0,00001$), интерлейкина-17 ($p=0,0001$) и сниженное содержание интерлейкина-18 ($p=0,00045$) в группе пациентов с осложнённым течением риносинусита. На основании показателей интерлейкинов-8, -17, и -18 разработана математическая модель прогноза развития осложнений у больных риносинуситом.

Вывод. Осложнённое течение риносинусита характеризовалось снижением уровня интерлейкинов-1 β , -4 и повышением уровня интерлейкинов-8, -17, и -18, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе; для персонализированной терапии разработан подход по показателям интерлейкинов-8, -17, и -18, на основании которого можно прогнозировать развитие осложнённого течения у больных риносинуситом.

Ключевые слова: риносинусит, цитокины, иммунная система, прогноз.

Для цитирования: Баранова Н.И., Ащина Л.А., Федин А.В., Шкурова Н.А., Сергеев С.В. Прогнозирование развития осложнений у пациентов с риносинуситом по показателям цитокинового профиля. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 307–312. DOI: 10.17816/KMJ2021-307.

Predicting the development of complications in patients with rhinosinusitis by cytokine profile indicators

N.I. Baranova¹, L.A. Aschina¹, A.V. Fedin^{1,2}, N.A. Shkurova^{1,2}, S.V. Sergeev¹

¹Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

²Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharyin, Penza, Russia

Abstract

Aim. To develop a method for predicting the development of complications in rhinosinusitis patients based on the cytokine profile study.

Methods. We examined 110 patients with rhinosinusitis and 30 healthy donors (control group). The patients were divided into the group without a complicated course of rhinosinusitis (first group, n=65) and the group with a complicated course of rhinosinusitis (second group, n=45). The blood serum levels of interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, interferon (IFN)- γ were determined by enzyme immunoassay. Statistical analysis of the results was performed by using Microsoft Excel 2013 and Statistica 12.0 software. Statistically significant differences between the compared groups were determined by using the Mann–Whitney U-test, and $p < 0.05$ was considered significant. Multivariate analysis included correlation analysis and stepwise regression analysis. The mathematical model consistency was determined by using Fisher's F-test, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results. Changes in cytokine profile manifested by a decrease in the level of interleukin-1 β ($p=0.00001$), interleukin-4 ($p=0.045$) and an increase in the level of interleukin-18 ($p=0.00001$) were revealed in patients with uncomplicated course of rhinosinusitis. The complicated course of rhinosinusitis was characterized by a decrease in the level of interleukin-1 β ($p=0.00002$), interleukin-4 ($p=0.049$) and an increase in the level of interleukin-8 ($p=0.023$), interleukin-17 ($p=0.00015$) and interleukin-18 ($p=0.0002$). Comparative analysis of the first and the second groups of patients showed an increased level of interleukin-8 ($p=0.00001$), interleukin-17 ($p=0.0001$) and reduced levels of interleukin-18 ($p=0.00045$) in the group of patients with complicated course of rhinosinusitis. Based on interleukin-17, interleukin-8 and interleukin-18 levels, the mathematical model for predicting the development of complications in patients with rhinosinusitis was developed.

Conclusion. The complicated course of rhinosinusitis was characterized by decreased levels of interleukin-1 β , interleukin-4 and increased levels of interleukin-17, interleukin-8 and interleukin-18, indicating a more pronounced inflammatory process; for personalized therapy, an approach based on interleukin-17, interleukin-8 and interleukin-18 levels was developed on which the development of a complicated course in patients with rhinosinusitis can be predicted.

Keywords: rhinosinusitis, cytokines, immune system, prognosis.

For citation: Baranova N.I., Aschina L.A., Fedin A.V., Shkurova N.A., Sergeev S.V. Predicting the development of complications in patients with rhinosinusitis by cytokine profile indicators. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 307–312. DOI: 10.17816/KMJ2021-307.

Актуальность. Распространённость риносинусита (РС) в нашей стране и в мире растёт с каждым годом и составляет по данным литературы от 5 до 15% в популяции [1,2]. Главную роль в патогенезе РС играет изменённая иммунологическая реактивность [3]. Вследствие этого от характера иммунных нарушений зависит не только клиническое течение, но и длительность заболевания, а также возможность осложнённого течения РС, в частности средним отитом (СО).

В структуре оториноларингологической патологии доля острых воспалительных заболеваний среднего уха составляет до 20% [4]. В основе патогенеза СО лежит классический ответ иммунной системы на повреждение инородными агентами (бактериями, вирусами), которые, попадая на слизистую оболочку полости

носа, глотки, устья слуховой трубы, запускают каскад последовательных реакций [5].

В последние годы доказана главная роль цитокинов в определении характера течения патологического процесса и развитии реакций иммунологической защиты в ответ на внедрение патогенов и их участие в воспалительном процессе при РС и СО [6,7].

При РС с длительным вялым течением происходит вовлечение в воспалительный процесс других околоносовых пазух. Так, выявлено, что в 15–25% случаев у больных РС были различные осложнения, включая острый СО, тубоотит и др. При остром воспалительном процессе и частых обострениях хронического заболевания происходит быстрая генерализация процесса в результате снижения барьерной функции тканей и нарушений иммунной системы [8].

Таблица 1. Анализ значений цитокинов в группах пациентов с осложнённым и неосложнённым течением риносинусита и здоровых людей

Значения	Группа пациентов с неосложнённым течением (n=65), Ме [Q _{0,25} -Q _{0,75}]	Группа пациентов с осложнённым течением (n=45), Ме [Q _{0,25} -Q _{0,75}]	Группа здоровых людей (n=30), Ме [Q _{0,25} -Q _{0,75}]
ИЛ-1β, пг/мл	2,4 [0–3,2]*	2,6 [0–3,2]*	5,9 [3,1–8,3]
ИЛ-4, пг/мл	0,73 [0,2–1,7]*	1,2[0–1,8]*	2,5 [1,5–3,7]
ИЛ-8, пг/мл	2,6 [0,7–5,9]**	7,6 [7,0–8,2]*	4,5 [3,0–5,9]
ИЛ-10, пг/мл	1,4 [0–4,5]	2,7 [1,0–3,8]	2,2 [1,5–2,8]
ИЛ-17, пг/мл	0 [0–0,8]**	2,1 [1,8–2,3]*	0,6 [0–1,0]
ИЛ-18, пг/мл	309,2 [219,0–399,8]***	143,6 [121,0–171,2]*	98,1 [75,0–112,8]
Интерферон γ, пг/мл	0 [0–6,1]	2,3 [0–7,3]	4,3 [2,7–5,8]

Примечание: *статистически значимые различия пациентов с контрольной группой (p < 0,05); **статистически значимые различия между группами больных с неосложнённым и осложнённым течением (p < 0,05); ИЛ — интерлейкин.

Однако, несмотря на существующие современные методы обследования и лечения, широкий арсенал современных антибактериальных препаратов, заболеваемость РС и СО и частота связанных с ними осложнений не только не снижается, а неуклонно растёт [9].

Цель настоящей работы — разработка способа прогнозирования развития осложнений у больных РС на основе изучения цитокинового профиля.

Материал и методы исследования. В исследование включены 110 пациентов с РС, которые были разделены на две группы: первую группу составили 65 больных с неосложнённым течением РС, вторую группу — 45 больных с осложнённым течением РС. В первую группу вошли пациенты в возрасте от 30 до 65 лет, 43 женщины и 22 мужчины. Средний возраст больных 42,75±2,25 года. Во вторую группу вошли больные в возрасте от 29 до 62 лет, 27 женщин и 18 мужчин. Средний возраст пациентов 39,7±2,3 года. В качестве контрольной группы были обследованы 30 здоровых человек (19 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст 40,7±1,3 года), сопоставимых по полу и возрасту с группами больных.

Для подтверждения и апробации полученных в работе результатов дополнительно были обследованы 75 пациентов с РС.

Исследование проведено на базе оториноларингологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина» (г. Пенза) в период с 2019 по 2020 г. Иммунологические исследования выполнены на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей. Всем больным диагноз РС устанавливали согласно новым европейским рекомендациям EPOS 2020. У больных

с осложнённым течением РС развивался СО, который диагностировали на основании общероссийских клинических рекомендаций от 2016 г. Исследование выполнено с информированного согласия пациентов и одобрено локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей (протокол №85 от 20.02.2013).

Забор крови осуществляли у пациентов и здоровых людей натощак в объёме 5 мл из кубитальной вены в вакуумные пробирки Vacuette с активатором свёртывания крови. В изучаемых группах больных и контрольной группе в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли уровни интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-10, а также интерферона γ (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для измерения концентрации цитокинов использовали иммуноферментный анализатор Stat Fax 3200 и выражали полученные величины в пикограммах на 1 мл (пг/мл).

Статистический анализ проводили с использованием прикладных программ Statistica 12.0 и Microsoft Excel 2013 (США). Полученные результаты выражали в виде медианы и интерквартильного размаха (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Статистические различия между сравниваемыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни и констатировали их значимость при p < 0,05. Многофакторный анализ включал корреляционный анализ и пошаговый регрессионный анализ. Статистическую значимость математической модели устанавливали при помощи F-критерия Фишера и констатировали при p < 0,05.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показателей цитокинового профиля у пациентов с осложнённым и неосложнённым течением РС и здоровых людей представлены в табл. 1.

При изучении показателей цитокинов в исследуемых группах были выявлены следующие различия: в первой и второй группах больных зарегистрировано снижение уровня ИЛ-1 β по сравнению с группой контроля ($p=0,00001$ и $p=0,00002$ соответственно; U-критерий Манна–Уитни). Доказано, что иммунологическая роль ИЛ-1 β заключается в запуске первых стадий иммунного ответа с вовлечением в процесс иммунокомпетентных клеток. При этом низкие концентрации ИЛ-1 β нарушают процессы презентации антигена и не запускают иммунный ответ. Вследствие этого, недостаточный синтез ИЛ-1 β способствует формированию затяжного и рецидивирующего течения гнойного РС [10, 11].

Кроме того, в обеих группах больных выявлен более низкий уровень ИЛ-4 по сравнению с группой контроля ($p=0,045$ и $p=0,049$ соответственно; U-критерий Манна–Уитни). Известно, что важнейшая функция ИЛ-4 — стимуляция дифференцировки активированных антигеном Т-лимфоцитов-хелперов CD4⁺ в направлении Th2 [12]. Кроме того, ИЛ-4 обладает способностью подавлять активацию Th1, синтез фактора некроза опухоли и интерферона γ и тем самым снижать их иммуностимулирующее действие [13].

Исследование уровня ИЛ-8 показало повышение значения данного показателя в группе больных с осложнённым течением РС по сравнению со значениями контрольной группы ($p=0,023$; U-критерий Манна–Уитни) и больными с неосложнённым течением ($p=0,00001$; U-критерий Манна–Уитни). Показано, что ИЛ-8 регулирует миграцию в ткани нейтрофильных гранулоцитов, которые первыми элиминируют патогенные микроорганизмы [13]. Есть данные, свидетельствующие о повышенном содержании ИЛ-8 в очаге воспаления при СО [14]. Кроме того, доказано, что повышенный синтез ИЛ-8 приводит к формированию хронического очага асептического воспаления при РС [15].

Изучение показателей ИЛ-17 выявило достоверное повышение его содержания в группе больных с осложнённым течением РС по сравнению с данными контрольной группы ($p=0,00015$; U-критерий Манна–Уитни) и группой больных без осложнённого течения ($p=0,0001$; U-критерий Манна–Уитни). Доказано, что ИЛ-17 — продукт субпопуляции Т-хелперов-17 (Th17), обладающий провоспалительной активностью, а его повышенное содержание свидетельствует о проявлении воспалительной активности у пациентов с оториноларингологической патологией [12, 16].

Исследование показателей ИЛ-18 выявило достоверное повышение его содержания в группе больных без осложнённого течения РС ($p=0,00001$; U-критерий Манна–Уитни) и в группе больных с осложнённым течением ($p=0,0002$; U-критерий Манна–Уитни) по сравнению с контрольной группой. При анализе ИЛ-18 в сравниваемых группах больных было установлено достоверное повышение данного показателя у больных с неосложнённым течением РС ($p=0,00045$; U-критерий Манна–Уитни). Доказано, что ИЛ-18 служит одним из ключевых провоспалительных цитокинов в формировании врождённого и адаптивного иммунного ответа. За счёт того, что ИЛ-18 стимулирует синтез интерферона γ , данный цитокин играет важную роль при гнойной оториноларингологической патологии [17, 18].

Таким образом, сравнительный анализ первой и второй групп больных показал повышенные уровни ИЛ-8, ИЛ-17 и сниженное содержание ИЛ-18 во второй группе, что свидетельствует о более тяжёлом и выраженном воспалительном процессе у данных пациентов.

Кроме того, проведённый корреляционный анализ выявил наличие сильной прямой достоверной связи между группами пациентов с осложнённым течением и без осложнённого течения РС и показателями ИЛ-17 ($R=0,7231$, $p=0,0000$), ИЛ-8 ($R=0,7947$, $p=0,0000$) и наличие обратной связи средней силы с показателем ИЛ-18 ($R=-0,6070$, $p=0,0002$). По этой причине в качестве иммунологических критериев осложнённого течения РС были взяты показатели ИЛ-8, ИЛ-17 и ИЛ-18, которые использованы в работе для прогнозирования развития осложнённого течения у больных РС.

Для точного и удобного прогнозирования при помощи пошагового регрессионного анализа была построена математическая модель, в которую были включены выявленные иммунологические критерии. Данная математическая модель имела такой вид:

$$y=0,000391 \times x_1 + 0,389649 \times x_2 + 0,000827 \times x_3 + 0,358001,$$

где y — наличие развития осложнённого течения у больных РС: 0 — без развития, 1 — с развитием, x_1 — ИЛ-8, x_2 — ИЛ-17, x_3 — ИЛ-18.

Оценку качества полученной математической модели прогноза развития осложнённого течения у пациентов с РС проводили по коэффициенту детерминации, который определял её информационную значимость, и по значению F-критерия и уровню значимости модели, которые определяли её статистическую

значимость. В результате было выявлено, что полученная модель имеет высокую информационную значимость (коэффициент детерминации $R^2=0,71800228$) и статистическую ценность [$F(3,26)=22,0664$; $p < 0,0000$].

Путём подстановки в указанную математическую формулу значений показателей ИЛ-8, ИЛ-17 и ИЛ-18 были получены критерии принадлежности больных РС к группе с развитием или без развития осложнённого течения. Так, при значении y от 0 до 0,49 прогнозировали отсутствие развития осложнённого течения у больных РС, а при значении y от 0,5 и выше — развитие осложнённого течения у больных РС.

Для подтверждения и апробации полученной математической формулы для прогнозирования осложнения в виде СО у больных РС был проведён анализ показателей ИЛ-8, ИЛ-17 и ИЛ-18 у 75 пациентов с РС, которые были участниками исследования, и обратившихся в оториноларингологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №6 им. Г.А.Захарьина» (г. Пенза). По результатам анализа полученных математических расчётов из 75 пациентов с РС у 16 человек был спрогнозировано развитие СО. Дальнейшее наблюдение за данными пациентами показало, что у 15 из них развилось осложнение в виде СО, несмотря на получаемую стандартную терапию. Таким образом, по полученным данным правильный прогноз у пациентов был подтверждён в 96% случаев.

Таким образом, данную математическую модель можно рекомендовать для прогнозирования развития осложнений в виде СО у больных РС — как дополнительный лабораторный метод, что позволит персонализированно подходить к терапии пациентов. Назначение пациентам дополнительно к стандартной терапии иммунотерапии на основании полученных данных о содержании ИЛ-17, ИЛ-8 и ИЛ-18 будет способствовать повышению эффективности лечения, а также минимизировать риск развития осложнений у больных РС.

ВЫВОДЫ

1. У больных с осложнённым течением риносинусита по сравнению с группой контроля выявлены сниженные уровни интерлейкинов-1 β , -4 и повышенное содержание интерлейкинов-8, -17 и -18, что свидетельствует о сдвиге баланса цитокинов в сторону провоспалительных цитокинов, за счёт чего развивается выраженный воспалительный процесс.

2. Критериями осложнённого течения риносинусита служат показатели интерлейкинов-8, -17 и -18.

3. Для персонализированной терапии пациентов разработан подход по показателям интерлейкинов-8, -17 и -18, на основании которого можно прогнозировать развитие осложнений у больных риносинуситом.

Участие авторов. Н.И.Б. отвечала за концепцию и дизайн исследования, проводила исследования, написание текста, обзор литературы; Л.А.А. проводила анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы; А.В.Ф. отвечал за сбор и анализ результатов, участвовал в написании текста; Н.А.Ш. отвечала за сбор и анализ результатов, участвовала в написании текста; С.В.С. отвечал за сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Персонализированная диагностика и лечение пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированных коморбидной патологией на основе молекулярно-генетических и иммунологических биомаркёров», номер регистрации ААА-А-А20-120031090059-8 от 10.03.2020.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А.Г., Стагниева И.В., Ерошенко А.Ю. Значимость локального болевого синдрома при фронтите. *Вестн. оториноларингол.* 2010; (4): 38–40. [Volkov A.G., Stagnieva I.V., Eroshenko A.Iu. Significance of local pain syndrome in patients with frontitis. *Vestnik otorinolaringologii.* 2010; (4): 38–40. (In Russ.)]
2. Лопатин А.С., Гамов В.П. *Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения.* М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013; 91 с. [Lopatin A.S., Gamov V.P. *Ostryy i khronicheskiy rinosinusit: etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika i printsipy lecheniya.* (Acute and chronic rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment principles.) М.: Pervyy MGIMU im. I.M. Sechenova, 2013; 91 p. (In Russ.)]
3. Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Топическая антибактериальная терапия в практике отоларинголога. *Мед. совет.* 2019; (8): 10–17. [Svistushkin V.M., Shevchik E.A. Topical antibacterial therapy in the practice of otolaryngologist. *Meditinskiy sovet.* 2019; (8): 10–17. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-8-10-17.
4. Еремеева К.В., Будейкина Л.С. Особенности топической терапии острого среднего отита. *Мед. совет.* 2017; (8): 84–86. [Eremeyeva K.V., Budeikina L.S. Specifics of the local treatment of acute otitis media. *Meditinskiy sovet.* 2017; (8): 84–86. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-84-86.
5. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Гаров Е.В., Гарова Е.Е., Яновский В.В. Новые тенденции в лечении острого неосложнённого среднего отита

- у взрослых с позиций доказательной медицины. *Мед. совет.* 2013; (7): 36–40. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoilov A.Yu., Garov E.V., Garova E.E., Yanovskiy V.V. New trends in the treatment of uncomplicated acute otitis media in adults: evidence-based approach. *Meditsinskiy sovet.* 2013; (7): 36–40. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2013-7-36-40.
6. Байке Е.В., Уразова О.И. Цитокиновый профиль крови в зависимости от полиморфизма генов цитокинов у больных хроническим гнойным средним отитом. *Бюлл. сибирской мед.* 2018; 17 (1): 24–35. [Bayke E.V., Urazova O.I. The cytokine profile of blood in dependence on polymorphism of cytokine genes in patients with chronic purulent otitis media. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (1): 24–35. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-24-35.
7. Баранова Н.И., Шкурова Н.А., Федин А.В. Особенности микробного пейзажа, активности системы фагоцитоза и профиля ключевых цитокинов у больных с риносинуситами и средними отитами на фоне сахарного диабета 2 типа. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион.* 2020; (2): 5–14. [Baranova N.I., Shкурова N.A., Fedin A.V. Features of the microbial picture, the activity of the phagocytosis system and the profile of key cytokines in patients with rhinosinusitis and otitis media caused by the type 2 diabetes. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region.* 2020; (2): 5–14. (In Russ.)] DOI: 10.21685/2072-3032-2020-2-1.
8. Попов Н.Н., Гарюк Г.И., Филатова И.В., Огнивенко Е.В. Клинико-иммунологическая характеристика течения хронического гнойного верхнечелюстного синусита у больных сахарным диабетом. *Международн. мед. ж.* 2007; (1): 103–107. [Popov N.N., Gariuk G.I., Filatova I.V., Ognivenko E.V. Clinical immunological characteristics of the course of purulent maxillary sinusitis in patients with diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal.* 2007; (1): 103–107. (In Russ.)]
9. Гуров А.В. Особенности антибактериальной терапии острого гнойного синусита и острого гнойного среднего отита. *Мед. совет.* 2018; (6): 78–82. [Gurov A.V. Features of antibacterial therapy of acute purulent sinusitis and acute purulent otitis media. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (6): 78–82. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-6-78-82.
10. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Значение цитокинового профиля в проявлении болевого симптома при риносинусите. *Цитокины и воспаление.* 2015; 14 (4): 29–34. [Stagniyeva I.V., Simbirtsev A.S. Role of cytokine profile in manifestation of pain in rhinosinusitis. *Tsitokiny i vospaleniye.* 2015; 14 (4): 29–34. (In Russ.)]
11. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Шарипова Э.Р. IL-1β в патогенезе и лечении рецидивирующего гнойного риносинусита. *Вестн. оториноларингол.* 2012; (6): 51–52. [Arefieva N.A., Aznabaeva L.F., Sharipova E.R. The role of interleukin 1-beta in pathogenesis and treatment of recurrent suppurative rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii.* 2012; (6): 51–52. (In Russ.)]
12. Шкурова Н.А., Баранова Н.И. Иммунологические аспекты патогенеза риносинуситов и средних отитов у больных на фоне сахарного диабета 2 типа. *Рос. иммунол. ж.* 2014; 8 (3): 641–644. [Shкурова N.A., Baranova N.I. Immunological aspects of the pathogenesis of rhinosinusitis and medium otitis with diabetes mellitus type 2. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2014; 8 (3): 641–644. (In Russ.)]
13. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека.* СПб.: Фолиант. 2018; 512 с. [Simbirtsev A.S. *Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka.* (Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases.) SPb.: Foliant. 2018; 512 p. (In Russ.)]
14. Начаров П.В., Клячко Л.Л., Янов Ю.К. Цитокины в патогенезе средних отитов. *Цитокины и воспаление.* 2016; 15 (1): 5–11. [Nacharov P.V., Klyachko L.L., Yanov Yu.K. Cytokines in the pathogenesis of otitis media. *Tsitokiny i vospaleniye.* 2016; 15 (1): 5–11. (In Russ.)]
15. Безрукова Е.В., Симбирцев А.С., Кондратьева Е.В., Калашникова О.В. Изучение роли цитокинов в носовом секрете больных различными формами риносинусита. *Цитокины и воспаление.* 2012; 11 (2): 63–67. [Bezrukova E.V., Simbirtsev A.S., Kondratieva E.V., Kalashnikova O.V. The study of the levels of cytokines in nasal secretions of patients with various forms of rhinosinusitis. *Tsitokiny i vospaleniye.* 2012; 11 (2): 63–67. (In Russ.)]
16. Климов А.В., Климов В.В., Шустова В.А., Тазин И.Д. Содержание IL-8, IL-17, IL-22 и IFN-γ в назальном секрете детей с хроническим аденоидитом и рецидивирующим кариесом. *Мед. иммунол.* 2015; 17 (S): 315. [Klimov A.V., Klimov V.V., Shustova V.A., Tazin I.D. Soderzhaniye IL-8, IL-17, IL-22 i IFN-γ v nazal'nom sekrete detey s khronicheskim adenoiditom i retsdiviruyushchim kariyesom. *Meditsinskaya immunologiya.* 2015; 17 (S): 315. (In Russ.)]
17. Хайтов Р.М. *Иммунология: структура и функции иммунной системы.* Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 280 с. [Khaitov R.M. *Immunologiya: struktura i funktsii immunnnoy sistemy.* Uchebnoe posobie. (Immunology: structure and function of the immune system. Tutorial.) M.: GEOTAR-Media. 2013; 280 p. (In Russ.)]
18. Федин А.В., Баранова Н.И. Показатели ключевых цитокинов у больных острым бактериальным риносинуситом. *Международн. науч.-исслед. ж.* 2013; (7-5): 78–79. [Fedin A.V., Baranova N.I. Indicators of key cytokines in patients with acute bacterial rhinosinusitis. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal.* 2013; (7-5): 78–79. (In Russ.)]