

УДК 616.211-002-006.5:616-036.12-092(001.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-83-90

## МНОГОФАКТОРНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИСУСИТА

М.О.Иванов, Е.В.Егорова, Е.В.Фефелова, Н.Н.Цыбиков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Хронический риносинусит с полипами носа относится к группе хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с не до конца изученным этиопатогенезом. Несмотря на наличие разных теорий развития данного заболевания и принципов патогенетической терапии, некоторые пациенты продолжают страдать от заболевания, не поддающегося медикаментозному и хирургическому лечению. **Целью** исследования явилось определение наиболее значимых факторов риска развития полипозного риносинусита у больных хроническим гнойным риносинуситом с использованием бинарной логистической регрессии. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с диагнозом хронический гнойный риносинусит (n=40) и хронический гнойно-полипозный риносинусит (n=40), находившиеся на лечении в оториноларингологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита с 2016 по 2020 гг. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группами исследования. Всем обследуемым проведен комплекс общеклинических исследований, бактериологический анализ, эндоскопический осмотр, в сыворотке крови и назальном секрете определены уровни интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, дефензинов (HAD 1-3), белка теплового шока 70 и аутоантител к нему, коагуляционная активность назального секрета. Для анализа факторов риска развития полипозного риносинусита мы использовали математическую модель бинарной логистической регрессии. **Результаты.** Нами было показано, что высокой прогностической значимостью для развития полипоза слизистой носа у больных гнойным риносинуситом имеют показатели концентрации белка теплового шока 70, IL-10 и содержание HAD 1-3 в сыворотке крови. **Заключение.** Набор тестов, включающий уровни HSP70, IL-10 и HAD 1-3 в сыворотке крови, позволяет в 99 % предсказать развитие хронического полипозного риносинусита.

*Ключевые слова:* хронический полипозный риносинусит, цитокины, дефензины, белок теплового шока, регрессионный анализ.

## MULTIFACTORIAL REGRESSION ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF POLYPOID RHINOSINUSITIS

M.O.Ivanov, E.V.Egorova, E.V.Fefelova, N.N.Tsybikov

Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a group of chronic recurrent inflammatory diseases of the nasal mucosa and paranasal sinuses with an incompletely understood etiopathogenesis. Despite various theories on the development of this disease and principles of pathogenetic therapy, some patients continue to suffer from the disease, which is resistant to both medical and surgical treatment. **The aim** of this study was to identify the most significant risk factors for the development of polypoid rhinosinusitis in patients with chronic purulent rhinosinusitis using binary logistic regression. **Materials and methods.** The study included patients diagnosed with chronic purulent rhinosi-

### Контактная информация

Елена Викторовна Фефелова, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: fefelova.elena@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Elena V. Fefelova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation. E-mail: fefelova.elena@mail.ru

### Для цитирования:

Иванов М.О., Егорова Е.В., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н. Многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития полипозного риносинусита // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.83–90. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-83-90

### For citation:

Ivanov M.O., Egorova E.V., Fefelova E.V., Tsybikov N.N. Multivariate regression analysis of risk factors for the development of polyposis rhinosinusitis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):83–90 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-83-90

nusitis (n=40) and chronic purulent-polypoid rhinosinusitis (n=40) who were treated at the otorhinolaryngology department of the Chita Clinical Hospital "RZD-Medicine" from 2016 to 2020. The control group consisted of 20 healthy volunteers, matched by sex and age with the study groups. All subjects underwent comprehensive clinical examinations, bacteriological analysis, endoscopic examination, and measurements of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, defensins (HAD 1-3), heat shock protein 70 (HSP70), and autoantibodies to it in serum and nasal secretions, as well as the coagulation activity of nasal secretions. Binary logistic regression was used to analyze risk factors for the development of polypoid rhinosinusitis. **Results.** We demonstrated that high predictive significance for the development of nasal mucosal polyps in patients with purulent rhinosinusitis is associated with concentrations of heat shock protein 70, IL-10, and HAD 1-3 in serum. **Conclusion.** A test set that includes levels of HSP70, IL-10, and HAD 1-3 in serum can predict the development of chronic polypoid rhinosinusitis with 99% accuracy.

*Key words: chronic polypoid rhinosinusitis, cytokines, defensins, heat shock protein, regression analysis.*

Хронический гнойный риносинусит с полипами носа (ХГПРС) относится к группе хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и связан с ремоделированием тканей, дисфункцией естественных защитных механизмов пазух, индукцией различных воспалительных кластеров. Симптомы болезни обусловлены двусторонним и мультифокальным развитием полипов и включают в себя – заложенность носа, гипосмию, ринорею, лицевую боль в проекции верхних зубов или давление, которые продолжаются не менее 3 месяцев и вызывают существенное ухудшение качества жизни пациента [1]. Этиопатогенез ХГПРС остается неясным. Считается, что определенную роль играют такие факторы, как бактериальные биопленки и общее состояние организма человека. Несмотря на значительные достижения медицины, некоторые пациенты с ХГПРС страдают от резистентного течения заболевания, которое не поддается медикаментозному и хирургическому лечению. У этих пациентов часто наблюдаются полипы носа с тканевой эозинофилией, биопленкой слизистой оболочки с преобладанием *Staphylococcus aureus*, сопутствующей бронхиальной астмой и серьезно сниженным качеством жизни [2].

Типичная гистологическая особенность полипов носа включает иммуновоспаление, обусловленное Т-хелперами (Th) 2 типа и сопровождающееся утолщением базальной мембраны, гиперплазией эпителия, фиброзом слизистой оболочки. В структуре полипа обнаруживаются Т- и В-лимфоциты, врожденные лимфоидные клетки 2-й группы (ILC2), эозинофилы и нейтрофилы, тучные клетки и макрофаги, эпителиальные клетки, фибробласты. Цитокины, продуцируемые этими клетками, являясь ключевыми факторами, модулирующими межклеточную связь иммунологических реакций, ответ организма на инфекционные агенты и белки теплового шока, играют одну из центральных ролей в патогенезе хронического полипозного риносинусита [3, 4]. Th2 опосредуют активацию и поддержание гуморального иммунного ответа против внеклеточных паразитов, бактерий, аллергенов и токсинов, секретирова интерлейкин (IL)-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и усиливая выработку иммуноглобулинов и аутоантител к ним [5], активируя эозинофилы и противодействуя активации Th 1 типа. При этом IL-4 и IL-13 секретируются не только Th2-лимфоцитами, но и ILC2,

эозинофилами, базофилами, естественными киллерами, тучными клетками [6]. Существуют еще не эозинофильная инфильтрация полипов, где в формировании полипозной ткани преимущественно участвуют нейтрофилы, Th 17 или 22 типов [7].

Наряду с активностью адаптивного звена иммунной системы у больных с ХГПРС наблюдается активация врожденного звена иммунной системы, включая антимикробные белки [8]. Одними из представителей группы антимикробных пептидов являются дефензины (HAD 1-3) [9]. За последние два десятилетия было обнаружено, что HAD 1-3 не только обладают бактерицидной активностью [10], но и регулируют хемотаксис иммунных клеток, участвуют в активации системы свертывания крови, модулируют функционирование и врожденного, и адаптивного звеньев иммунного ответа [11]. Так, например, HAD 1-3 способны ингибировать синтез оксида азота и тем самым, ограничивать вторичную альтерацию [12].

Считается, что в патогенезе формирования полипов слизистой носа принимают участие не только цитокины Th2, но и IL-1 и фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , участвующие в ранних стадиях воспалительного каскада и обеспечивающие рекрутирование иммунокомпетентных клеток; IL-6, изменяющий проницаемость эпителиального барьера и индуцирующий фиброз; IL-10, ингибирующий выработку воспалительных цитокинов. Воспалительный процесс всегда сопровождается повреждением клеток и повышенной экспрессией белков теплового шока, которые являются антигенами для организма. Организм, реагируя на неантиген, начинает повышенный синтез аутоантител к шаперонам [4], что в свою очередь может индуцировать аутоиммунный компонент воспалительной реакции. Таким образом, развивается специфическая, сложная и до конца не изученная реакция клеток при ХГПРС.

Целью исследования явилось определение наиболее значимых факторов риска развития полипозного риносинусита у больных хроническим гнойным риносинуситом с использованием бинарной логистической регрессии.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включены 80 пациентов с диагнозом хронический риносинусит различной этиологии,

находившихся на лечении в оториноларингологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита с 2016 по 2020 гг. Возраст обследуемых составил от 25 до 35 лет, из них мужчин было 51%, женщин – 49%. Пациенты были разделены на 2 группы согласно нозологической форме заболевания: 1 группа – 40 человек с хроническим гнойным риносинуситом; 2 группа – 40 человек с хроническим гнойно-полипозным риносинуситом. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев (по 50% мужчин и женщин, имеющих средний возраст  $31,4 \pm 4,8$  лет). На участие в исследовании было получено информированное согласие всех пациентов, а также разрешение Локального этического комитета при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (№81 от 28.10.2016).

Критерием включения в исследование являлся диагноз хронический риносинусит (воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа длительностью более 12 недель, сопровождающееся двумя или более симптомами, одним из которых является затруднение носового дыхания или выделения из носа). На момент взятия крови все пациенты не применяли никакой медикаментозной терапии в течение не менее 1 месяца. Критериями исключения из исследования были: наличие у пациента различных тяжелых инфекционных процессов, наличие кист в околоносовых пазухах, возраст младше 25 и старше 35 лет. Также критерием исключения были заболевания крови (гемобластозы, гемофилии, тромбофилии, тромбоцитопеническая пурпура), болезни эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз/тиреотоксикоз, патология надпочечников), нарушения сердечного ритма (хроническая форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия), хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, воспалительные заболевания (острые и хронические в стадии обострения), хронический алкоголизм, иммунодефицит в анамнезе.

Всем обследуемым проведен комплекс общеклинических исследований, бактериологический анализ, эндоскопический осмотр. В сыворотке крови и назальном секрете методом иммуноферментного анализа определяли уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 согласно протоколу производителя с использованием коммерческих наборов реагентов ТОО «Протеиновый контур-тест» (Россия, Санкт-Петербург), содержание  $\alpha$ -дефензинов (HAD 1-3) – с помощью набора Hucult biotech (США), концентрацию белка теплового шока (HSP 70) и антитела к нему – посредством реактивов фирмы Enzo Life Science (США) с использованием фотометр-анализатора для ИФА Expert 96 (Biochrom Ltd, Великобритания I ASYS Hitech GmbH, Австрия).

Для определения содержания аутоантител к интерлейкинам лиофилизированные рекомбинантные цитокины человека (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 (GenScript, Пискагауэй, США) вносились в лунки

круглодонного планшета (Dynatech Laboratories, Шант-ильи, США) (0,1 мл раствора на лунку в концентрации 2 мг белка/мл (фосфатно-солевой буферный раствор (PBS), pH 7,0)), инкубировались 2 часа при комнатной температуре (22°C). Затем раствор антигена удаляли, а лунки заполнялись 1,0% сывороточным альбумином человека в PBS в течение 0,5 часов при 22°C. После этого в лунки вносились изучаемые образцы сыворотки крови и стандартизованный назальный секрет. Образцы инкубировали в течение ночи при 4°C. Связанные антитела определяли с помощью Ig, конъюгированных с пероксидазой (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США). Реактивность пероксидазы визуализировали с помощью о-фенилендиамин (0,2 мМ в 0,1 М цитратном буфере pH 5,0) в присутствии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3,5 мм). После остановки реакции было выполнено считывание значения оптической плотности (ОП) спектрофотометрией при длине волны 450 нм.

Коагуляционную активность назального секрета оценивали на аппарате АСКа 2-01-«Астра» (Россия) с использованием реактивов ООО Фирма «Технология-Стандарт» (Россия) согласно протоколу производителя.

Для анализа факторов риска развития полипозного риносинусита мы использовали математическую модель бинарной логистической регрессии, позволяющую описать взаимосвязи в многомерном пространстве и построить статистическую модель прогноза вероятности развития осложнений [12]. Для оценки прогностической способности модели использован показатель площади под кривой (AUC – Area Under Curve). Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Задачей нашего исследования было проведение многофакторного регрессионного анализа и определение наиболее значимых факторов, играющих роль в формировании полипов носа.

Для выделения факторов, ответственных за развитие полипозного риносинусита, нами в качестве переменных данных использовались клинические маркеры риносинуситов, уровни IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, HSP 70, HAD 1-3, аутоантител к изучаемым цитокинам в сыворотке крови и назальном секрете, показатели коагулограммы назального секрета. Наличие предиктора отмечалось как «1», а отсутствие обозначалось как «0». В результате пошаговой регрессии был подобран оптимальный набор независимых предикторов развития полипозного риносинусита у больных хроническим гнойным риносинуситом, сочетание которых объясняет практически 80% всей выборки ( $R^2=0,787$ ). В качестве прогностических коэффициентов были отобраны такие переменные, как уровень HSP 70, IL-10 и содержание HAD 1-3 в сыворотке крови (табл. 1).

Таблица 1

Параметры линейной части модели бинарной логистической регрессии для прогнозирования формирования полипов носа

Предиктор	Вес	p	Отношение шансов [95% ДИ]
Константа	-55,117	0,0020	
Уровень HSP 70 в сыворотке крови	3,0982	0,0060	22,16 [0,88 – 5,32]
Уровень интерлейкина 10	2,0379	0,0019	7,67 [0,33 – 3,74]
Концентрация HAD 1-3	0,0417	0,0030	1,04 [0,01 – 0,07]

Далее, нами из полученных данных было построено уравнение множественной регрессии развития полипозного риносинусита у больных, страдающих хроническим гнойным риносинуситом (формула №1).

Формула №1

$$A = -55,117 + (3,0982 * \text{HSP 70}) + (2,0379 * \text{ИЛ-10}) + (0,0417 * \text{HAD 1-3})$$

где: А – формирование полипов; HSP 70 – уровень HSP 70 в сыворотке крови (мкг/мл); ИЛ-10 – уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (пг/мл); HAD 1-3 – содержание α-дефензимов (нг/мл).

Для подсчета вероятности формирования полипов слизистой носа использовалось уравнение логит-преобразования, результатом которого и будет являться значение, располагающееся в интервале от 0 до 1 (формула №2).

Формула №2

$$P = \frac{1}{1 + e^A}$$

где: P – вероятность того, что разовьётся полипоз-

ный риносинусит; e – основание натуральных логарифмов 2,7; А – значение, полученное при решении уравнения множественной линейной регрессии (формула №1).

После создания формулы №2 нами была произведена проверка эффективности модели и найдено пороговое значение вероятности. Значение отсечки является числом, расположенным в месте перекреста максимального числа истинно положительных (90%) и истинно отрицательных значений (85%) (табл. 2). Для данной модели оно составило 0,5 (рис. 1). Следовательно, если значение P будет больше значения отсечки, то можно сказать, что у пациента с хроническим гнойным риносинуситом могут сформироваться полипозные образования слизистой оболочки носа.

Поскольку при рассмотрении графика отсечки и результатов ROC-анализа (рис. 2), видно, что численный показатель площади под кривой (AUC=0,986) занимает практически 99% от общей площади истинно положительных и истинно отрицательных значений, то можно сказать, что построенная модель имеет высокий уровень прогнозирования (табл. 3).

Таблица 2

Классификационная таблица

Наблюдаемый	Предсказанный		% Правильных
	Есть сформировавшийся полип	Отсутствует сформировавшийся полип	
Есть сформировавшийся полип	38	2	95
Отсутствует сформировавшийся полип	3	37	92,5

Таблица 3

Прогностические меры модели

Специфичность	Чувствительность	AUC
0,95	0,925	0,986

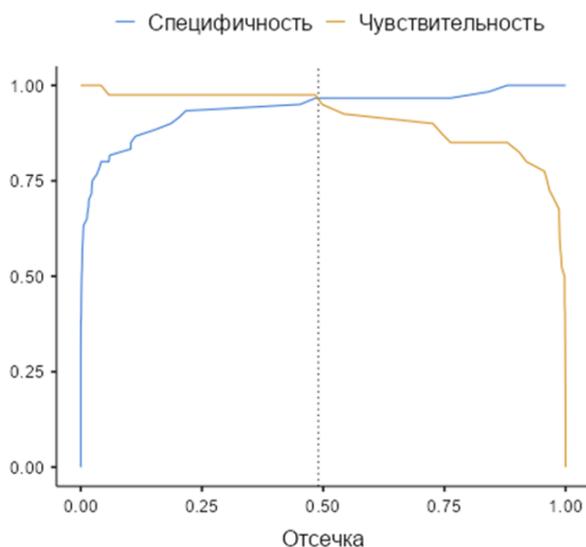


Рис. 1. График баланса специфичности и чувствительности. По оси X отложен порог отсечки, а по оси Y – чувствительность и специфичность модели.

С помощью применения метода бинарной логистической регрессии нами было показано, что высокой прогностической значимостью развития полипоза слизистой носа у больных гнойным риносинуситом имеют концентрации HSP70, IL-10 и содержание HAD 1-3 в сыворотке крови. Набор этих тестов позволяет предсказать в 99% развитие хронического полипозного риносинусита.

Согласно литературным данным [13, 14], полипоз развивается у лиц, страдающих хроническим гнойным риносинуситом, респираторными заболеваниями, обостряемыми приемом аспирина, некоторыми системными васкулитами. Нами уже были предприняты попытки определить биомаркеры формирования хронического заболевания слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух с характерным образованием и рецидивирующим ростом полипов [15]. Однако в 2016 году мы проводили только корреляционный анализ взаимосвязи показателей. Проведение многофакторного анализа позволило более точно выделить факторы, ответственные за возникновение полипозной дегенерации синуса. Так, согласно отношению шансов, рост концентрации HSP70 на 1 мкг/мл в сыворотке крови увеличивает риск возникновения полипов в 22 раза, а рост концентрации IL-10 на 1 пг/мл – более чем в 7 раз.

Таким образом, можно предложить следующую патогенетическую цепь событий развития полипозного риносинусита: у пациентов с воспалением слизистой

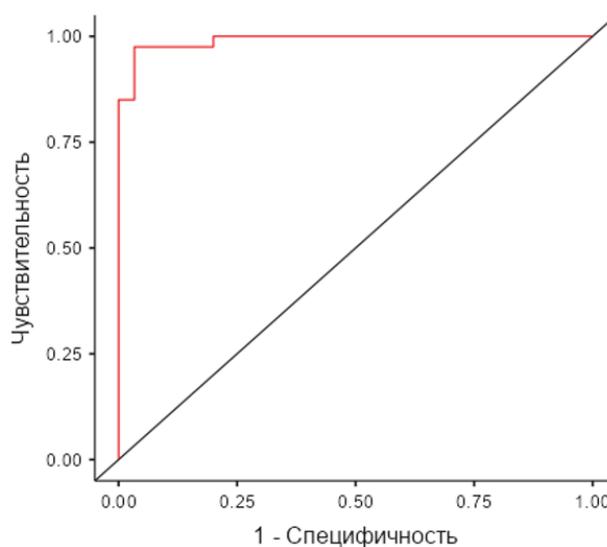


Рис. 2. ROC-кривая предсказательной способности модели бинарной логистической регрессии для прогнозирования развития полипозного риносинусита.

оболочки носа основным источником HSP70 является респираторный эпителий, а также активированные эозинофилы, тучные клетки и клетки, подвергшиеся процессу апоптоза. В свою очередь, HSP70 стимулируют антигенпрезентирующие клетки синтезировать в повышенном количестве провоспалительные цитокины, хемокины, NF-κB, что приводит к привлечению в очаг воспаления, в частности, эозинофилов. Гранулы активированных эозинофилов содержат токсичный основной катионный белок, влияние которого приводит к отеку субэпителия и лизису эпителия [16]. Как механизм, ограничивающий воспалительный процесс, увеличивается секреция IL-10.

#### Вывод

По данным проведенной бинарной логистической регрессии наиболее значимыми факторами развития хронического полипозного риносинусита являются уровни HSP70, IL-10 и HAD 1-3 в сыворотке крови.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

#### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### Funding Sources

This study was not sponsored

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Amirapu S., Biswas K., Radcliff F.J., Wagner Mackenzie B., Ball S., Douglas R.G. Sinonasal tissue remodelling during chronic rhinosinusitis // Int. J. Otolaryngol. 2021. Vol. 2021. Article number:7428955. <https://doi.org/10.1155/2021/7428955>
2. Shaghayegh G., Cooksley C., Ramezanpour M., Wormald P.J., Psaltis A.J., Vreugde S. Chronic rhinosinusitis, S.

- aureus biofilm and secreted products, inflammatory responses, and disease severity // *Biomedicines*. 2022. Vol.10, Iss.6. Article number:1362. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061362>
3. Carsuzaa F., Béquignon É., Dufour X., de Bonnecaze G., Lecron J.C., Favot L. Cytokine signature and involvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.23, Iss.1. Article number:417. <https://doi.org/10.3390/ijms23010417>
  4. Tsybikov N.N., Egorova E.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Heat shock protein 70 and anti-heat shock protein 70 antibodies in nasal secretions of patients with chronic rhinosinusitis // *Allergy Rhinol. (Providence)*. 2016. Vol.7, Iss.1. P.14–20. <https://doi.org/10.2500/ar.2016.7.0149>
  5. Tsybikov N.N., Kuznik B.I., Egorova E.V., Fefelova E.V., Magen E. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis // *Allergy Asthma Proc.* 2015. Vol.36, Iss.6. P.473–480. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3880>
  6. Jonstam K., Alsharif S., Bogaert S., Suchonos N., Holtappels G., Jae-Hyun Park J., Bachert C. Extent of inflammation in severe nasal polyposis and effect of sinus surgery on inflammation // *Allergy*. 2021. Vol.76, Iss.3. P.933–936. <https://doi.org/10.1111/all.14550>
  7. Ishikawa C., Takeno S., Okamoto Y., Kawasumi T., Kakimoto T., Takemoto K., Nishida M., Ishino T., Hamamoto T., Ueda T., Tanaka A. Oncostatin M's involvement in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: focus on type 1 and 2 inflammation // *Biomedicines*. 2023. Vol.11, Iss.12. Article number:3224. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123224>
  8. Viksne R.J.; Sumeraga G., Pilmane M. Antimicrobial and defense proteins in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Medicina (Kaunas)*. 2023. Vol.59. Article number:1259. <https://doi.org/10.3390/medicina59071259>
  9. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo // *Biomolecules*. 2018. Vol.8, Iss.1. Article number:4. <https://doi.org/10.3390/biom8010004>
  10. Santacroce L., Topi S., Charitos I.A., Lovero R., Luperto P., Palmirota R., Jirillo E. Current views about the inflammatory damage triggered by bacterial superantigens and experimental attempts to neutralize superantigen-mediated toxic effects with natural and biological products // *Pathophysiology*. 2024. Vol.31, Iss.1. P.18–31. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31010002>
  11. Fu J., Zong X., Jin M., Min J., Wang F., Wang Y. Mechanisms and regulation of defensins in host defense // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. Vol.8, Iss.1. Article number:300. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01553-x>
  12. Brook M., Tomlinson G.H., Miles K., Smith R.W., Rossi A.G., Hiemstra P.S., van 't Wout E.F., Dean J.L., Gray N.K., Lu W., Gray M. Neutrophil-derived alpha defensins control inflammation by inhibiting macrophage mRNA translation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. Vol.113, Iss.16. P.4350–4355. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601831113>
  13. Мудров В.А. Алгоритм применения Рос-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // *Забайкальский медицинский вестник*. 2021. №1. С.148–153. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2021\\_1\\_148](https://doi.org/10.52485/19986173_2021_1_148)
  14. Nazari J., Shahba F., Jafariaghdam N., Mohebbi S., Arshi S., Bemanian M.H., Fallahpour M., Shokri S., Atashrazm F., Amini S., Roomiani M., Jamee M., Babaheidarian P., Khoshmirisafa M., Nabavi M. Immune endotyping and gene expression profile of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) and the non-AERD subgroups // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024. Vol.20, Iss.1. Article number:14. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00876-w>
  15. Alnemare A.K., Almutairi A.B., Almutairi A.F., Bin Mahfoz T., Almutairi S.B., Alnemare A.K., Almjlad R.B., Alhumam M.N., Alghassab R.E. Prevalence of risk factors of chronic rhinosinusitis with nasal polyps among the Saudi population // *Cureus*. 2023. Vol.15. Iss.9. Article number:e45420. <https://doi.org/10.7759/cureus.45420>
  16. Tsybikov N.N., Egorova E.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and  $\alpha$ -defensins // *Allergy Asthma Proc.* 2016. Vol. 37, Iss.1. P.35–42. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3899>
  17. Gong X., Han Z., Fan H., Wu Y., He Y., Fu Y., Zhu T., Li H. The interplay of inflammation and remodeling in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: current understanding and future directions // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1238673. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238673>

## REFERENCES

1. Amirapu S., Biswas K., Radcliff F.J., Wagner Mackenzie B., Ball S., Douglas R.G. Sinonasal tissue remodelling during chronic rhinosinusitis. *Int. J. Otolaryngol.* 2021; 2021:7428955. <https://doi.org/10.1155/2021/7428955>
2. Shaghayegh G., Cooksley C., Ramezani M., Wormald P.J., Psaltis A.J., Vreugde S. Chronic rhinosinusitis, S. aureus biofilm and secreted products, inflammatory responses, and disease severity. *Biomedicines* 2022; 10(6):1362. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061362>
3. Carsuzaa F., Béquignon É., Dufour X., de Bonnecaze G., Lecron J.C., Favot L. Cytokine signature and involvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23(1):417. <https://doi.org/10.3390/ijms23010417>
4. Tsybikov N.N., Egorova E.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Heat shock protein 70 and anti-heat shock

protein 70 antibodies in nasal secretions of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy Rhinol. (Providence)* 2016; 7(1):14–20. <https://doi.org/10.2500/ar.2016.7.0149>

5. Tsybikov N.N., Kuznik B.I., Egorova E.V., Fefelova E.V., Magen E. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36(6):473–480. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3880>

6. Jonstam K., Alsharif S., Bogaert S., Suchonos N., Holtappels G., Jae-Hyun Park J., Bachert C. Extent of inflammation in severe nasal polyposis and effect of sinus surgery on inflammation. *Allergy* 2021; 76(3):933–936. <https://doi.org/10.1111/all.14550>

7. Ishikawa C., Takeno S., Okamoto Y., Kawasumi T., Kakimoto T., Takemoto K., Nishida M., Ishino T., Hamamoto T., Ueda T., Tanaka A. Oncostatin M's involvement in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: focus on type 1 and 2 inflammation. *Biomedicines* 2023; 11(12):3224. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123224>

8. Viksne R.J.; Sumeraga G., Pilmane M. Antimicrobial and defense proteins in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59:1259. <https://doi.org/10.3390/medicina59071259>

9. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo. *Biomolecules* 2018; 8(1):4. <https://doi.org/10.3390/biom8010004>

10. Santacroce L., Topi S., Charitos I.A., Lovero R., Luperto P., Palmirotta R., Jirillo E. Current views about the inflammatory damage triggered by bacterial superantigens and experimental attempts to neutralize superantigen-mediated toxic effects with natural and biological products. *Pathophysiology* 2024; 31(1):18–31. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31010002>

11. Fu J., Zong X., Jin M., Min J., Wang F., Wang Y. Mechanisms and regulation of defensins in host defense. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8(1):300. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01553-x>

12. Brook M., Tomlinson G.H., Miles K., Smith R.W., Rossi A.G., Hiemstra P.S., van't Wout E.F., Dean J.L., Gray N.K., Lu W., Gray M. Neutrophil-derived alpha defensins control inflammation by inhibiting macrophage mRNA translation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113(16):4350–4355. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601831113>

13. Mudrov V.A. [ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin* 2021; 1:148–153 (in Russian). [https://doi.org/10.52485/19986173\\_1\\_148](https://doi.org/10.52485/19986173_1_148)

14. Nazari J., Shahba F., Jafariaghdam N., Mohebbi S., Arshi S., Bemanian M.H., Fallahpour M., Shokri S., Atashrazm F., Amini S., Roomiani M., Jamee M., Babaheidarian P., Khoshmirisafa M., Nabavi M. Immune endotyping and gene expression profile of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) and the non-AERD subgroups. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024; 20(1):14. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00876-w>

15. Alnemare A.K., Almutairi A.B., Almutairi A.F., Bin Mahfoz T., Almutairi S.B., Alnemare A.K., Almjlad R.B., Alhumam M.N., Alghassab R.E. Prevalence of risk factors of chronic rhinosinusitis with nasal polyps among the Saudi population. *Cureus* 2023; 15(9):e45420. <https://doi.org/10.7759/cureus.45420>

16. Tsybikov N.N., Egorova E.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and  $\alpha$ -defensins. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37(1):35–42. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3899>

17. Gong X., Han Z., Fan H., Wu Y., He Y., Fu Y., Zhu T., Li H. The interplay of inflammation and remodeling in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: current understanding and future directions. *Front. Immunol.* 2023; 14:1238673. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238673>

---

**Информация об авторах:**

**Михаил Олегович Иванов**, аспирант кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: 89148008008@mail.ru

**Елена Владимировна Егорова**, д-р мед. наук, зав. кафедрой отоларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: egorovaelen@mail.ru

**Елена Викторовна Фефелова**, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: fefelova.elena@mail.ru

**Author information:**

**Mikhail O. Ivanov**, Postgraduate student, Department of the Pathological Physiology, Chita State Medical Academy; e-mail: 89148008008@mail.ru

**Elena V. Egorova**, MD, PhD, DSc (Med.), Head of the Department of Otolaryngology of the Chita State Medical Academy; e-mail: egorovaelen@mail.ru

**Elena V. Fefelova**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Pathological Physiology of the Chita State Medical Academy; e-mail: fefelova.elena@mail.ru

---

**Намжил Намзатович Цыбиков**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [thybikov@mail.ru](mailto:thybikov@mail.ru)

**Namzhil N. Tsybikov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology of the Chita State Medical Academy; e-mail: [thybikov@mail.ru](mailto:thybikov@mail.ru)

---

*Поступила 09.04.2024*

*Принята к печати 30.06.2024*

*Received April 09, 2024*

*Accepted June 30, 2024*

---