

Молекулярно-генетические аспекты полипозного риносинусита

© Ю.П. МОИСЕЕВА, Г.З. ПИСКУНОВ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В связи с распространенностью полипозного риносинусита (ПРС) и склонностью его к рецидивированию поиск новых патогенетических механизмов до сих пор сохраняет актуальность. Несмотря на множество классификаций и попыток эндотипирования этого заболевания, вопрос остается открытым. Современным направлением персонализированной медицины является изучение иммунологических механизмов и поиск генетических предикторов. Одной из таких мишеней стал интерлейкин (IL) 33, который рассматривается как новый ключевой фактор в развитии аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, аллергического ринита и ПРС. Интерес вызвал не только этот цитокин и его рецептор ST2, а также однонуклеотидные полиморфизмы гена IL-33, которые могут предопределять тяжесть течения заболевания.

Ключевые слова: IL-33, полипозный риносинусит, клинические фенотипы, эндотипирование, бронхиальная астма.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Моисеева Ю.П. — <https://orcid.org/0000-0001-6063-3043>

Пискунов Г.З. — <https://orcid.org/0000-0003-2223-4812>

Автор, ответственный за переписку: Моисеева Ю.П. — e-mail: skier_yula@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Молекулярно-генетические аспекты полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2020; 28(1):26-31. <https://doi.org/10.17116/rosrino20202801126>

Molecular genetic aspects of polyposis rhinosinusitis

© YU.P. MOISEEVA, G.Z. PISKUNOV

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

Due to the prevalence of polypous rhinosinusitis (PRS) and its tendency to recur, the search for new pathogenetic mechanisms still remains relevant. Despite many classifications and attempts of endotyping this disease, the question remains open. The modern direction of personalized medicine is the study of immunological mechanisms and the search for genetic predictors. One of these targets was interleukin (IL) 33, which is seen as a new key factor in the development of allergic diseases, including bronchial asthma, allergic rhinitis and PRS. Not only this cytokine and its receptor ST2, as well as single-nucleotide polymorphisms of the IL-33 gene, which can determine the severity of the disease, caused interest.

Keywords: IL-33, polypous rhinosinusitis, clinical phenotypes, endotyping, bronchial asthma.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Moiseeva Yu.P. — <https://orcid.org/0000-0001-6063-3043>

Piskunov G.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-2223-4812>

Corresponding author: Moiseeva Yu.P. — e-mail: skier_yula@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Moiseeva Yu.P., Piskunov G.Z. Molecular genetic aspects of polypous rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2020; 28(1):26-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosrino20202801126>

Сокращения:

ОНП — околоносовые пазухи

ПРС — полипозный риносинусит

IgE — иммуноглобулин E

IgY — куриный желточный иммуноглобулин

IL — интерлейкин

IL-1R1 — рецептор IL-1, тип I

IFN — интерферон

MMP — матричные металлопротеиназы

OVA — овальбумин (яичный альбумин)

PGE2 — простагландин 2

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм (мн.ч — SNPs)

ST2 — супрессор онкогенности 2

Th2 — Т-хелперы 2-го типа

TNF- α — фактор некроза опухоли- α

Актуальной проблемой оториноларингологии до сегодняшнего дня остается полипозный риносинусит (ПРС). Это заболевание характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) с вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, секреторных клеток желез, а также образованием полипов, инфильтрированных различными клетками иммунной системы [1].

Интерес к этой патологии обусловлен ее склонностью к рецидивированию, что существенно ухудшает качество жизни пациентов и создает большую финансовую нагрузку на систему здравоохранения, а также распространенностью, которая, по данным Европейского согласительного документа по риносинуситу и назальным полипам 2012 (EPOS 2012), колеблется в пределах 0,5–4,3% от общей численности взрослого населения в мире [2].

Эпидемиологические исследования, проведенные в России, выявили ПРС у 1–1,3% обследованных. Таким образом, этим заболеванием в нашей стране могут страдать до 1,5 млн больных [3]. В США распространенность ПРС составляет приблизительно 13–16% взрослого населения [4–6], а в Китае — около 8% [7].

Взгляд на этиологию ПРС и его классификации Известно, что ПРС — полиэтиологическое заболевание, в развитии которого задействовано множество факторов. Согласно EPOS 2012, к ним относятся:

- экзотоксин золотистого стафилококка [8, 9];
- аллергия [10];
- дефект метаболизма эйкозаноидов [11, 12];
- дисбаланс врожденного иммунного ответа эпителия слизистой оболочки полости носа [13];
- грибковая контаминация ОНП [14];
- вирусные и респираторные инфекции [2, 15] и др.

С.В. Рязанцев и соавт. [3, 16] выдвинули многофакторную теорию ПРС, в основе которой лежит принцип взаимодействия биологических дефектов (как врожденных, так и приобретенных), а также факторов внешней среды. Биологические дефекты могут возникать на разных уровнях. Так, дисбаланс вегетативной нервной системы относится к организменному уровню, нарушение мукоцилиарного клиренса — органному, гиперреактивность тучных клеток — клеточному, неполноценность рецепторного аппарата — субклеточному и т.д. Г.З.

Пискунов и соавт. [1, 3] объединили и расширили эти представления в классификации клинических фенотипов ПРС, основанной на этиопатогенетическом принципе:

- ПРС в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП;
- ПРС в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП;
- ПРС в результате грибкового поражения слизистой оболочки; ПРС в сочетании с бронхиальной астмой;

— ПРС при муковисцидозе и синдроме Картагенера.

Принципиально новым моментом в этой классификации стало выделение нарушения аэродинамики, связанное с такими анатомическими дефектами, как искривление перегородки носа, *Concha bullosa*, изменениями в области остиомаатального комплекса и т.д., в отдельную патогенетическую группу. Эта классификация позволила на основании клинической картины определять оптимальную тактику ведения пациентов с ПРС. Рациональность и эффективность такого подхода подтверждена более чем двадцатилетними клиническими наблюдениями.

Тем не менее за это время представление о патогенетических механизмах развития назальных полипов, иммунных реакциях и молекулярных взаимодействиях шагнуло далеко вперед, что создает предпосылки для оптимизации предложенной ранее классификации клинических фенотипов, а также проведения ее эндотипирования.

Помимо классификаций, характеризующих ПРС по этиологическим и клиническим параметрам, в мире существует разделение назальных полипов в соответствии с гистологической, рентгенологической и даже иммуногистохимической картинами. Наиболее доступна и распространена классификация хронического риносинусита с назальными полипами по гистологическому принципу на эозинофильный (европейский) и нейтрофильный (азиатский) типы [2, 17]. Присутствие тканевой эозинофилии при ПРС часто ассоциируется с обширным поражением пазух, сочетанием с бронхиальной астмой, снижением качества жизни и более высокой частотой рецидивирования полипов [2, 18].

Наиболее современной и сложной классификацией является кластерное разделение хронического риносинусита по иммуногистохимическому анализу биомаркеров в ткани слизистой оболочки [19], которая представляет большой научный интерес. Однако использование ее в клинической практике имеет ряд ограничений, таких как необходимость достаточного количества биопсийного материала, сложность исследования и финансовые расходы на его проведение. Кроме того, классификация не является специфической для ПРС, а охватывает все формы хронического риносинусита, в том числе и без полипов.

Поиск генетических предикторов ПРС

От 15 до 50% пациентов с ПРС имеют семейный анамнез, что указывает на генетическую предрасположенность к заболеванию [20]. В связи с развитием молекулярной и персонализированной медицины в настоящее время изучение ПРС вышло на новый уровень с исследованием генетических предикторов заболевания. Ранее генетику связывали с назальными полипами лишь при наследовании гена *CFTR* (Cystic

Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), являющегося трансмембранным регулятором муковисцидоза [21]. Сегодня представления по этому поводу претерпели значительные изменения. Причину развития и рецидивирования ПРС стали искать в генах, субстраты которых могут участвовать в формировании тех или иных форм назальных полипов.

Особую популярность занимает изучение однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism — SNP), являющихся результатом точечных мутаций в этих генах [22]. Одними из первых внимание ученых привлекли матричные металлопротеиназы (MMP), так как они являются цинко и кальцийзависимыми эндопептидазами, которые важны в процессе ремоделирования верхних дыхательных путей.

X. Wang и соавт. провели ряд исследований (2008—2010), по результатам которых не выявили достоверной связи развития назальных полипов с SNPs MMP-2 [23], но подтвердили возможность увеличения риска возникновения ПРС при наличии полиморфизмов rs3918242, rs2274756, rs3787268 и rs2664538 в гене MMP-9 [24].

Позднее группа ученых из Испании во главе с D. Benito Pescador (2012) заинтересовалась SNPs в генах лейкотриен-С₄-синтазы (LTC₄S) цистеинового лейкотриенового рецептора 1 (CYSLTR1), рецептора простагландина D₂ (PTGDR), синтазы оксида азота (NOS₂), субстраты которых участвуют в воспалительных реакциях. Авторы обнаружили, что связь между специфическими полиморфизмами этих генов и назальными полипами существует только у пациентов с бронхиальной астмой, атопией, непереносимостью НПВС, аспириновой триадой [25]. Кроме того, у пациентов с ПРС была отмечена повышенная частота аллеля HLA-DRB1*03 и аллеля HLA-DRB1*04 и уменьшенная частота аллеля HLA-DRB1*08 [26]. Также изучались SNPs в генах глутатион-S-трансферазы (GST) [27], остеобластического специфического фактора-2 (OSF-2), лактоферрина (LF) [22], интерлейкинов (IL) 1β, IL-5 и фактор некроза опухоли-α (TNF-α) [28].

Несмотря на широкий спектр исследований в этой области, однозначное мнение по поводу генетических предикторов не сформировано и поиск прецендентов продолжается.

Как известно, не все клинические фенотипы ПРС склонны к тяжелому течению и высокому риску рецидивирования. В основном это относится к полипам с выраженной тканевой эозинофилией, сопряженным с бронхиальной астмой и атопией. Недавно было обнаружено, что IL-33, являющийся членом семейства IL-1 и важным модулятором иммунной системы, играет важную роль в развитии этих рефрактерных состояний, главным образом индуцируя Th2-иммунный ответ посредством мембранного рецептора ST2 (также известного, как IL-1-R1) [29].

Впервые этот цитокин был идентифицирован в 2013 г. как ядерный фактор клеток высокого эндотелия венул (NF-HEV), выполняющий роль репрессора транскрипции (внутриклеточная функция) [29, 30]. Позднее были выявлены и внеклеточные эффекты IL-33. Они связаны со стимулированием IL-33 выработки провоспалительных цитокинов различными по происхождению клетками организма, такими как Т-хелперы 2-го типа (Th2), естественные киллеры (NK), гранулоциты (эозинофилы, базофилы), макрофаги, тучные клетки и другие. Основными источниками IL-33 являются тканевые эпителиальные клетки, из которых он высвобождается в качестве сигнала тревоги иммунной системы после воздействия экзогенных стимулов, включая аллергены [29, 31—33].

Механизм внеклеточной функции IL-33 заключается в его механическом связывании с рецепторами ST2 и IL-1RAcP, после чего образуется гетеродимерный рецепторный комплекс, который активирует переходный белок фактора дифференцировки миелоидного белка 88 (MyD88) в домене рецептора IL-1. Последующие молекулярные взаимодействия включают комплектование и активацию IL-1-рецептор-ассоциированной киназы 1 (IRAK1), IRAK4 и TNF — R-ассоциированного фактора 6 (TRAF6) [33—35]. Эти сигнальные молекулы могут, в свою очередь, запускать различные сигнальные пути, тем самым индуцируя выработку воспалительных цитокинов [33]. Помимо мембранной формы ST2 имеется растворимый ST2 (sST2), продуцируемый альтернативным сплайсингом и действующий как рецептор-приманка для подавления IL-33-индуцированных иммунных ответов [33].

У пациентов с тяжелыми формами астмы в слизистой оболочке бронхов повышена экспрессия IL-33, а также увеличивается его рецепторная экспрессия ST2 в эндобронхиальных образцах и клетках крови [36—38]. Известно, что инфицирование риновирусами или грибами является основной причиной обострений у таких пациентов в связи с высвобождением IL-33, который может действовать как супрессор врожденного противовирусного иммунитета, подавляя выработку интерферона (IFN) α и IFN-λ [39, 40].

Помимо этого, повышенная экспрессия IL-33 связана с увеличением и функционированием в дыхательных путях циркулирующих фиброцитов с дальнейшим синтезом ими коллагена и утолщением ретикулярной базальной мембраны. Исследования на мышшиной модели показали, что серийное интраназальное воздействие IL-33 вызывает ангиогенез дыхательных путей, модулируя миграцию гемопоэтических клеток-предшественников. Кроме того, высокий уровень IL-33, экспрессируемый в бронхиальном эпителии и гладких мышцах, коррелирует с гиперреактивностью дыхательных путей. Это происходит посредством индуцирования этим цитокином продук-

ции IL-5 и IL-13 естественными хелперными клетками и NK [33]. IL-33 вовлекается и в патогенез ПРС, что обусловлено связью цитокина с тканевыми эозинофилами [41].

В 2008 г. W. Cherry и соавт. [42] опубликовали работу, в которой сообщили, что эозинофилы экспрессируют рецептор IL-1R1 (ST2) и сильно активируют IL-33, который увеличивает их выживаемость и дегрануляцию по меньшей мере так же эффективно, как IL-5, который является одним из наиболее эффективных эозинофильных избирательных цитокинов [43].

Эксперименты *in vivo* показали, что мыши, инъецированные IL-33, демонстрируют увеличение количества эозинофилов в крови и глубокие патологические изменения в тканях слизистой оболочки легкого и кишечника, характеризующиеся инфильтрацией эозинофилами. Также IL-33 способствует адгезии, дегрануляции и выживанию тучных клеток, продуцированию ими цитокинов [44–45]. Было показано, что уровень этого цитокина в большей степени повышен, как на уровне белка, так и на уровне мРНК при ПРС, резистентном к лечению [41].

Примечательно, что при терапии анти-IL-33-препаратами значительно улучшаются гистопатологические показатели. Кроме того, интраназальное введение анти-TNF- α IgY приводит к снижению продукции IL-33 и OVA-специфических уровней IgE в периферической крови и жидкости назального лаважа [33, 45, 46].

Роль в развитии определенных форм ПРС, в частности сопряженных с эозинофилией и астмой, активно изучается не только для IL-33, но и для SNPs его гена. В общем полногеномном поиске ассоциаций GABRIEL полиморфизмы в гене *IL-33* (rs1342326) и гене его рецептора IL-1R1 (rs3771166) показали сильную корреляцию с предрасположенностью к астме [47, 48]. Более того, удалось проследить связь определенных фенотипов астмы с SNPs гена *IL-33*, поскольку rs4742170 и rs7037276 связаны с интермиттирующим проявлением одышки, а rs1342326 встречается у пациентов с персистирующим течением [49].

Интересно, что редкий вариант IL-33, аллель rs146597587-C, характеризуется более низкими эозинофильными показателями и снижением риска развития астмы и аллергического ринита у европейцев. Он разрушает твердо установившийся сайт акцептора сплайсинга перед последним кодирующим экзонном и приводит к потере функции IL-33 [50].

В свою очередь, I. Buyschaert и соавт. [51] сообщили, что из 10 SNPs, связанных с эозинофилией, ассоциация с ПРС была получена в большей мере с rs3939286 в гене IL-33, это указывает на его определенную роль в развитии назальных полипов. Обращает на себя внимание тот факт, что только один из 10 выбранных SNPs, влияющих на количество эозинофилов, показал значительную связь с назальными

полипами. Отечественные авторы также изучали роль этого полиморфизма в развитии аллергического ринита и бронхиальной астмы. В исследованиях обнаружили достоверные различия в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу rs3939286 гена IL-33 между группой больных профессиональным аллергическим ринитом и здоровыми индивидами [52]. Было показано, что генотип TT полиморфного локуса rs3939286 гена IL-33 может являться маркером развития бронхиальной астмы в популяции, в то время как генотип CT того же локуса был расценен как маркер тяжелого течения заболевания [53]. Исходя из этих данных следует, что необходимо изучение SNPs IL-33 как возможных предикторов ПРС.

Помимо диагностической роли IL-33 интересен как возможная мишень для терапии ПРС. В 2019 г. группа ученых во главе с A. Agarwal [54] опубликовали работу об использовании моноклональных антител в лечении ПРС. Одним из препаратов, который уже рассматривается для использования, является AMG 282, являющийся моноклональным антителом против ST2, ингибирующим связывание IL-33 с этим рецептором.

Фаза I исследования по оценке безопасности и переносимости AMG 282 у здоровых добровольцев и у пациентов с ПРС была недавно завершена. Хотя в настоящее время не проводится никакого исследования этого препарата во II фазе, другое моноклональное антитело, направленное на IL-33, этосимаб, будет оценено для применения у взрослых с хроническим риносинуситом с назальными полипами в предстоящей двойной слепой фазе II плацебо-контролируемого исследования.

Выводы

Возможности персонализированной медицины открывают новые горизонты в понимании патофизиологических механизмов развития определенных патологий. Данные современных исследований позволяют предположить, что IL-33 играет роль в развитии аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, аллергического ринита, ПРС.

Более того, опираясь на SNPs, можно предугадать течение этих патологий, прогнозировать развитие тяжелых форм. Это даст возможность проводить эндотипирование клинических фенотипов ПРС с использованием не только эндоскопической, рентгенологической, морфологической картин, но и генетического скрининга. Помимо диагностической роли IL-33 становится интересной мишенью для медикаментозного лечения. Так, IL-33 блокирующие препараты могут стать перспективными терапевтическими средствами, особенно для тяжелых форм ПРС и бронхиальной астмы, включающих инфицирование вирусом или грибом.

Тем не менее пока исследований по этому вопросу недостаточно. Известно, что четвертый фенотип, согласно классификации Г.З. Пискунова, сопряжен с бронхиальной астмой и отличается более тяжелым течением, но до настоящего времени не установлено, что предшествует такому сочетанию болезней — ПРС или астма.

У пациентов с 1, 2 и 3 фенотипами ПРС (нарушение аэродинамики, гнойное воспаление, грибковое поражение слизистой оболочки полости носа и ОНП) не исключено развитие бронхиальной астмы. Возникает вопрос: возможно ли с помощью генетического скрининга, в том числе с помощью SNPs IL-33, выявить группу пациентов, предрасположенных к

формированию бронхиальной астмы и, напротив, у больных с астмой предсказать вероятность развития назальных полипов? Для ответа на эти вопросы требуется проведение дополнительной исследовательской работы.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ю. М., Г. П.
 Сбор и обработка материала: Ю. М., Г. П.
 Статистическая обработка: Ю. М., Г. П.
 Написание текста: Ю. М., Г. П.
 Редактирование: Ю. М., Г. П.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пискунов Г.З. Полипозный риносинусит. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Piskunov GZ. Polipoznyj rinosinit. Moskva: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 23:1-299. <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2>
3. Рязанцев С.В., Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Карнеева О.В. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». М.–СПб.; 2014. Ryazancev SV, Lopatin AS, Piskunov GZ, Karneeva OV. Klinicheskie rekomendacii «Polipoznyj rinosinit». Moskva-Sankt-Peterburg; 2014. (In Russ.).
4. Pleis JR, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1998. *Vital and Health Statistics*. 2002; 10:1-113.
5. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital and Health Statistics*. 2009; 10:1-157.
6. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA; Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital and Health Statistics*. 1999; 10:1-203.
7. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, Lv W, Liu SX, Li PZ, Ou CQ, Xu G. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015; 70:533-539. <https://doi.org/10.1111/all.12577>
8. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante A. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2003; 17(1):9-15.
9. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, Lin P, Bousquet J, Van Steen K. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010; 126(5):962-968. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.007>
10. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2003; 128(1):14-16.
11. Ogino S. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Oto-Laryngologica*. 1986; 430:21-27.
12. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011; 128(4):728-732. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.049>
13. Patadia M, Dixon J, Conley D, Chandra R, Peters A, Suh LA, Kato A, Carter R, Harris K, Grammer L, Kern R, Schleimer R. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010; 24(1):11-16. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3386>
14. Ebbens F, Georgalas C, Fokkens W. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2009; 17:43-49. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e32831de91e>
15. Tian T, Zi X, Peng Y, Wang Z, Hong H, Yan Y, Guan W, Tan KS, Liu J, Ong HH, Kang X, Yu J, Ong YK, Thong KT, Shi L, Ye J, Wang DY. H3N2 influenza virus infection enhances Oncostatin M expression in human nasal epithelium. *Experimental Cell Research*. 2018; 371(2):322-329. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.08.022>
16. Муминов А.И., Плужников М.С., Рязанцев С.В. Полипозные риносинуситы. УзССР, Ташкент: Медицина; 1990. Muminov AI, Pluzhnikov MS, Ryazancev SV. Polipoznye rinosinity. UzSSR, Tashkent: Medicina; 1990. (In Russ.).
17. Mygind N. Nasal polyps. In: Mygind N, ed. *Nasal Allergy*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1978.
18. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *The International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018; 8(11):1218-1225. <https://doi.org/10.1002/alr.22214>
19. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, Förster-Ruhrmann U, Kowalski ML, Olszewska-Ziaber A, Holtappels G, De Ruyck N, Wang X, Van Druenen C, Mullol J, Hellings P, Hox V, Toskala E, Scadding G, Lund V, Zhang L, Fokkens W, Bachert C. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 137(5):1449-1456. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>
20. Cohen NA, Widelitz JS, Chiu AG, Palmer JN, Kennedy DW. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2006; 134:601-604. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.11.042>
21. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245(4922):1066-1073.
22. Dinarte VRP, Santos ARDD, Araújo LF, Reis MGAD, Tamashiro E, Valera FCP, Silva Júnior WAD, Anselmo-Lima WT. Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – a systematic review. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2017; 83(6):705-711. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.03.002>
23. Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2005; 131:237-240.
24. Wang LF, Chien CY, Kuo WR, Tai CF, Juo SH. Matrix metalloproteinase-2 gene polymorphisms in nasal polyps. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2008; 134:852-856.
25. Benito Pescador D, Isidoro-García M, García-Solaesa V, Pascual de Pedro M, Sanz C, Hernández-Hernández L, Sánchez-López J, Lorente SF, Picado C, Valero A, Dávila I. Genetic association study in nasal polyposis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2010; 20:331-340.
26. Ramírez-Anguiano J, Yamamoto-Furusho JK, Barquera R, Beltrán O, Granados J. Association of HLA-DR3 and HLA-DR4 with sinonasal polyposis in Mexican Mestizos. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2006; 135(1):90-93.
27. Hayes JD, Strange RC. Glutathione s-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology*. 2000; 61:154-166. <https://doi.org/10.1159/000028396>

28. Левченко А.С., Мезенцева О.Ю., Бушуева О.Ю., Воробьева А.А., Фрейдин М.Б., Полоников А.В. Изучение полиморфизмов генов цитокинов IL5, IL1 и TNFα в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018; 4(4):10-19. Levchenko AS, Mezenceva OYu, Bushueva OYu, Vorob'eva AA, Frejdin MB, Polonikov AV. Izuchenie polimorfizmov genov citokinov IL5, IL1 i TNFα v formirovanii predraspolozhennosti k hronicheskomu polipoznomu rinosinusitu. Nauchnye rezultaty biomeditsinskih issledovanij. 2018; 4(4):10-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-2>
29. Колобов В.В. Интерлейкин-33 ключевой посредник в реализации иммунного ответа. Цитокины и воспаление. 2011; 10(3):5-9. Kolobov VV. Interlejkyn-33 klyuchevoj posrednik v realizacii immunnogo otveta. Citokiny i vospalenie. 2011; 10(3):5-9. (In Russ.).
30. Baekkevold ES, Roussigné M, Yamanaoka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F, Brandtzaeg P, Erard M, Haraldsen G, Girard JP. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *The American Journal of Pathology*. 2003; 163:69-79.
31. Martin NT, Martin MU. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin. *Nature Immunology*. 2016; 17:122-131.
32. Cayrol C, Duval A, Schmitt P, Roga S, Camus M, Stella A, Burlet-Schiltz O, Gonzalez-de-Peredo A, Girard JP. Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. *Nature Immunology*. 2018; 19:375-385. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0067-5>
33. Ding W, Zou G-L, Zhang W, Lai X-N, Chen H-W, Xiong L-X. Interleukin-33: Its Emerging Role in Allergic Diseases. *Molecules*. 2018; 23:1665. <https://doi.org/10.3390/molecules23071665>
34. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, Bouche G, Girard JP. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104:282-287.
35. Ali S, Mohs A, Thomas M, Klare J, Ross R, Schmitz ML, Martin MU. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF-κB to dampen NF-κB-stimulated gene transcription. *The Journal of Immunology*. 2011; 187:1609-1616.
36. Traister RS, Uvalle CE, Hawkins GA, Meyers DA, Bleeker ER, Wenzel SE. Phenotypic and genotypic association of epithelial IL1RL1 to human TH2-like asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135:92-99. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.023>
37. Haag P, Sharma H, Rauh M, Zimmermann T, Vuorinen T, Papadopoulos NG, Weiss ST, Finotto S. Soluble ST2 (sST2) regulation by Rhinovirus (RV) and 25 (OH) Vitamin-D3 in the blood of asthmatic children. *Clinical and Experimental Immunology*. 2018; 193(2):207-220.
38. Liu T, Lv C, Cao Z. Expression and role of IL-33 and its receptor ST2 in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (in Chinese). *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015; 29:1350-1353.
39. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BMJ, Shamji BWH, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J, del-Rosario J, Telcian AG, Nikonova A, Zhu J, Anisenco J, Gogszadze L, Bakhsholiani E, Traub S, Dhariwal J, Porter J, Hunt D, Hunt T, Stanciu LA, Khaitov M, Bartlett NW, Edwards MR, Kon OM, Mallia P, Papadopoulos NG, Akdis CA, Westwick J, Edwards MJ, Cousins DJ, Walton RP, Johnston SL. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014; 190:1373-1382. <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1039OC>
40. Lynch JP, Werder RB, Simpson J, Loh Z, Zhang V, Haque A, Spann K, Sly PD, Mazzone SB, Upham JW, Phipps S. Aeroallergen-induced IL-33 predisposes to respiratory virus-induced asthma by dampening antiviral immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 138:1326-1337. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.039>
41. Song W, Wang C, Zhou J, Pan S, Lin S. IL-33 Expression in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Its Relationship with Clinical Severity. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties*. 2017; 79:323-330. <https://doi.org/10.1159/000484527>
42. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. Anovel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 121:1484-1490. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.005>
43. Iikura M, Suto H, Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Okayama Y, Saito H, Galli SJ, Nakae S. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Laboratory Investigation*. 2007; 87:971-978. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700663>
44. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase, H Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 2008; 88:1245-1253. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.82>
45. Pushparaj PN, Tay HK, H'ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A, Liew FY, Melendez AJ. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106: 9773-9778. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901206106>
46. Каплин В.С., Каплина О.Н. IgY-технологии в медицине. Лечение и профилактика неинфекционных заболеваний. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2018; 3:10-21. Kaplin VS, Kaplina ON. IgY-tekhnologii v medicine. Lechenie i profilaktika neinfekcionnyh zabolevanij. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. 2018; 3:10-21. (In Russ.).
47. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, von Mutius E, Farrall M, Lathrop M, Cookson WOCM; GABRIEL Consortium. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(13):1211-1221. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906312>
48. Kim KW, Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2019; 11(2):170-187. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.2.170>
49. Savenije OE, Mahachie JM, Granell R, Kerkhof M, Dijk FN, de Jongste JC, Smit HA, Brunekreef B, Postma DS, Van Steen K, Henderson J, Koppelman GH. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 134:170-177.
50. Smith D, Helgason H, Sulem P, Bjornsdottir US, Lim AC, Sveinbjornsson G, Hasegawa H, Brown M, Ketchum RR, Gavalta M, Garrett L, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Sigurdsson A, Magnusson OT, Eyjolfsson GI, Olafsson I, Onundarson PT, Sigurdardottir O, Gislason D, Gislason T, Ludviksson BR, Ludviksdottir D, Boezen HM, Heinzmann A, Krueger M, Porsbjerg C, Ahluwalia TS, Waage J, Backer V, Deichmann KA, Koppelman GH, Bonnelykke K, Bisgaard H, Masson G, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, Johnston JA, Jonsdottir I, Stefansson K. A rare IL33 loss-of-function mutation reduces blood eosinophil counts and protects from asthma. *PLoS Genetics*. 2017; 13:e1006659. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006659>
51. Buyschaert ID, Grulois V, Eloy P, Jorissen M, Rombaux P, Bertrand B, Collet S, Bobic S, Vlamincx S, Hellings PW, Lambrechts D. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy*. 2010; 65:616-622. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02227.x>
52. Багаудинова Э.Г., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Шагалина А.У., Бакиров А.Б. Роль полиморфного локуса rs3939286 гена ИЛ-33 в развитии аллергического ринита у работников агропромышленного производства. *Иммунология*. 2016; 37(2):76-78. Bagaudinova EG, Karimov DO, Muhammadieva GF, SHAGALINA AU, Bakirov AB. Rol' polimorfного pokusa rs3939286 gena IL-33 v razvitiu allergicheskogo rinita u rabotnikov agroopasnyh proizvodstv. *Immunologiya*. 2016; 37(2):76-78. (In Russ.).
53. Борисова А.И., Каримов Д.О., Идиятулина Э.Ф., Кутлина Т.Г., Валова Я.В., Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б., Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М. Ассоциация полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 с риском развития и степенью тяжести бронхиальной астмы. *Российский иммунологический журнал*. 2018; 12(4):612-615. Borisova AI, Karimov DO, Idiyatulina EF, Kutlina TG, Valova YaV, Mulkhamadiyeva GF, Bakirov AB, Galimova ES, Nurtidinova GM. Assotsiatsiya polimorfного lokusa rs3939286 gena IL33 s riskom razvitiya i stepenyu tyazhesti bronhial'noy astmy. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2018; 12(4):612-615. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S102872210002613-9>
54. Agarwal A, Spath D, Sherris DA, Kita H, Ponikau JU. Therapeutic Antibodies for Nasal Polyposis Treatment: Where Are We Headed? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. May 10, 2019. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08734-z>

Поступила 09.06.19
 Received 09.06.19
 Принята к печати 05.12.19
 Accepted 05.12.19