

## Влияние полиморфизмов гена ИЛ-33 на формирование клинических фенотипов полипозного риносинусита

© Ю.П. МОИСЕЕВА, Г.З. ПИСКУНОВ

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

### Резюме

**Актуальность.** Полипозный риносинусит (ПРС) представляет особую сложность в лечении из-за наличия различных патогенетических механизмов формирования назальных полипов и склонности заболевания к рецидивированию. Сопоставление клинических фенотипов ПРС с генетическими мутациями может расширить понимание того, какой иммунологический механизм будет запущен у конкретного пациента.

**Цель исследования.** Спрогнозировать развитие определенных клинических фенотипов у пациентов, страдающих ПРС, с помощью генотипирования.

**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 90 пациентов с ПРС и 50 относительно здоровых (контрольная группа), которые были обследованы на предмет наличия мутаций в однонуклеотидных полиморфизмах rs3939286 и rs1342326 гена ИЛ-33.

**Результаты.** Выявлено, что А-аллель однонуклеотидного полиморфизма rs3939286 является генетическим предиктором развития ПРС (ОШ 2,727, 95% ДИ 1,179—6,309,  $p=0,02931$ ), а именно его второго клинического фенотипа, когда назальные полипы формируются на фоне хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОШ 2,768, 95% ДИ 1,181—6,489,  $p=0,02399$ ). Наличие G-аллеля rs1342326 увеличивает вероятность развития бронхиальной астмы у пациентов с ПРС.

**Выводы.** Однонуклеотидные полиморфизмы rs3939286 и rs1342326 гена ИЛ-33 играют прогностическую роль в формировании определенных фенотипов ПРС.

**Ключевые слова:** ИЛ-33, полипозный риносинусит, генотипирование, фенотипирование.

### Информация об авторах:

Моисеева Ю.П. — <https://orcid.org/0000-0001-6063-3043>; e-mail: skier\_yula@mail.ru

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. Влияние полиморфизмов гена ИЛ-33 на формирование клинических фенотипов полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2020;28(4):205-210. <https://doi.org/10.17116/rosrino202028041205>

## Influence of IL-33 gene polymorphisms on formation of clinical phenotypes of polyposis rhinosinusitis

© YU.P. MOISEEVA, G.Z. PISKUNOV

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

### Abstract

**Actuality** Polypoid rhinosinusitis (PRS) is of particular difficulty in treatment due to the presence of various pathogenetic mechanisms of formation of nasal polyps and the tendency of the disease to recur. Comparison of clinical phenotypes of PRS with genetic mutations can expand understanding of which immunological mechanism will be triggered in a particular patient.

**Aim of study.** To predict the development of certain clinical phenotypes in patients with PRS using genotyping.

**Patients and methods.** The study involved 90 patients with PRS and 50 relatively healthy (control group), who were examined for the presence of mutations in single nucleotide polymorphisms rs3939286 and rs1342326 of the IL-33 gene.

**Results.** It was revealed that the A allele of the single nucleotide polymorphism rs3939286 is a genetic predictor of the development of PRS (OR 2.727, 95% CI 1.179—6.309,  $p=0.02931$ ), namely its second clinical phenotype, when nasal polyps are formed against the background of chronic purulent inflammation of the nasal cavity and paranasal sinuses mucous membrane (OR 2.768, 95% CI 1.181—6.489,  $p=0.02399$ ). The presence of the G allele rs1342326 increases the likelihood of developing bronchial asthma in patients with PRS.

**Conclusions.** Single-nucleotide polymorphisms rs3939286 and rs1342326 of the IL-33 gene play a prognostic role in the formation of certain PRS phenotypes.

**Keywords:** IL-33, polypous rhinosinusitis, genotyping, phenotyping.

### Information about the authors:

Moiseeva Yu.P. — <https://orcid.org/0000-0001-6063-3043>; e-mail: skier\_yula@mail.ru

Piskunov G.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-2223-4812>; e-mail: gzpiskunov@mail.ru

**Corresponding author:** Moiseeva Yu.P. — e-mail: skier\_yula@mail.ru

### To cite this article:

Moiseeva YuP, Piskunov GZ. Influence of IL-33 gene polymorphisms on formation of clinical phenotypes of polyposis rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2020;28(4):205-210. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosrino202028041205>

**Сокращения:**

ИЛ — интерлейкин  
ОНП — околоносовые пазухи  
ПРС — полипозный риносинусит  
SNP (Single Nucleotide Polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм (мн.ч. — SNPs)  
Th2 — Т-хелперы 2-го типа

**Введение**

Полипозный риносинусит — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом назальных полипов, инфильтрированных различными клетками иммунной системы [1]. Распространенность патологии в мире составляет 1—5% взрослого населения [2, 3]. С проблемой рецидивирования назальных полипов сталкиваются до 60—85% пациентов с ПРС, что значительно ухудшает качество их жизни, определяет финансовую нагрузку на систему здравоохранения и представляет сложность для врача в выборе оптимальной тактики ведения таких больных [4, 5]. Полиэтиологичность ПРС обуславливает разнообразие его клинических форм, называемых фенотипами, каждый из них формируется как результат взаимодействия генотипа с факторами внешней и внутренней среды.

В клинических рекомендациях по этиопатогенетическому принципу выделены следующие клинические фенотипы ПРС:

- 1) развившийся в результате нарушения аэродинамики в полости носа и околоносовых пазух;
- 2) возникший в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП;
- 3) появившийся в связи с грибковым поражением слизистой оболочки;
- 4) в сочетании с бронхиальной астмой;
- 5) при муковисцидозе и синдроме Картагене-ра [1, 2, 6—8].

Следует отметить, что первые три фенотипа протекают более благоприятно, так как возможно устранение провоцирующего фактора, а 4-й и 5-й обусловлены биологическими дефектами, определенными мутациями в геноме [8]. С развитием персонализированной медицины возрос интерес к генотипированию. Изучение генетики в большей степени связано с исследованием однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphisms — SNPs). Генами-кандидатами в этом случае становятся гены, субстраты которых связаны с:

- ремоделированием слизистой оболочки;
- метаболизмом арахидоновой кислоты;
- развитием Th2-воспаления и эозинофилией;
- являющиеся звеньями врожденного иммунитета [9, 10].

На данный момент генотипирование ПРС в большей степени базируется на поиске склонности к фор-

мированию назальных полипов в зависимости от мутаций в определенных SNPs, при этом сопоставление с эндотипами и фенотипами практически не проводится.

В последнее время широко изучается интерлейкин-33 (ИЛ-33) и соответственно его ген. Этот цитокин представляет собой член семейства ИЛ-1. Он является врожденным цитокином и важным модулятором иммунной системы, который вырабатывается макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками в ответ на экзогенные стимулы, включая аллергены [11]. Биологически активный полноразмерный ИЛ-33, высвобождающийся при повреждении ткани и некроптозе эпителиальных клеток, играет роль в воспалении слизистой оболочки, рекрутируя нейтрофилы с помощью хемокинов. В то время как сплайс-вариант ИЛ-33 с отсутствием экзонов 3 и 4, локализующийся в цитоплазме эпителиальных клеток, тесно связан с Th2-воспалением. Таким образом, ИЛ-33 может способствовать индукции различных типов воспаления в различных микроокружениях [12, 13].

Интересную работу по генотипированию SNP rs3939286 гена ИЛ-33 опубликовала группа ученых во главе с I. Buyschaert [14]. Исследователи сообщили, что из 10 изучаемых ими SNPs, которые имели связь с эозинофилией, ассоциация с образованием назальных полипов была получена с rs3939286 в гене ИЛ-33. Позднее в отечественных работах данный полиморфизм фигурировал как предиктор развития профессионального аллергического ринита и бронхиальной астмы [15, 16]. Возможным генетическим предиктором бронхиальной астмы пульмонологами также рассматривается rs1342326 гена ИЛ-33 [17]. Так как именно ПРС в сочетании с бронхиальной астмой отличается тяжелым течением и склонностью к рецидивированию назальных полипов, то выявление впервые обратившихся на прием пациентов, имеющих предрасположенность к формированию именно этого фенотипа, представляет профилактическую ценность.

**Цель исследования** — сопоставить определенные варианты SNPs гена ИЛ-33 с клиническими фенотипами ПРС, для того чтобы выявить генотипы, которые ассоциированы с наибольшей склонностью к рецидивированию назальных полипов и формированию сопутствующей бронхиальной астмы.

**Пациенты и методы**

Обследованы 90 пациентов с разными клиническими фенотипами ПРС. Участники исследования находились на стационарном лечении в отделении оториноларингологии Центральной клинической больницы гражданской авиации с октября 2018 г. по март 2020 г. и проходили хирургическое лечение по поводу этой патологии. Наряду с впервые выявленными пациентами в исследовании приняли

Таблица 1. Распределение пациентов с ПРС по генотипам и клиническим фенотипам  
Table 1. Distribution of patients with ORS by genotypes and clinical phenotypes

Генотип	Пациенты		Рецидив		ИПН		ХГВ		ГП		БА		Инф БА	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
GG; TT	48	52,7	21	43,75	41	85,4	17	35,4	5	10,4	9	18,8	6	67
GA; TT	18	18,8	4	22,2	15	83,3	15	83,3	4	22,2	2	11,1	2	100
GG; TG	1	1	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
GA; TG	15	16,5	11	73,3	8	53,3	5	33,3	1	6,6	6	40	2	33
AA; TT	4	4,4	3	75	3	75	3	75	0	0	3	75	3	100
AA; TG	5	5,5	3	60	5	100	2	40	0	0	1	20	0	0
Итого	91		42	46	73	80	42	46	10	11	21	23	13	62

Примечание. Генотип — генотип (rs3939286 первое значение, rs1342326 второе значение); Пациенты — число пациентов; Рецидив — рецидивы назальных полипов; ИПН — искривление перегородки носа; ХГВ — хроническое гнойное воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП; ГП — грибковое поражение слизистой оболочки полости носа и ОНП; БА — бронхиальная астма; Инф БА — бронхиальная астма с инфекционно-зависимым компонентом; абс. — абсолютное значение.

Note. Genotype — genotype (rs3939286 first value, rs1342326 second value); Пациенты — the number of patients; Рецидив — recurrence of nasal polyps; ИПН — nasal septum deviation; ХГВ — chronic purulent inflammation of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinus; ГП — fungal sinusitis; БА — bronchial asthma; Инф БА — bronchial asthma with an infectious-dependent component; abs. — absolute value.

участие больные с рецидивирующими назальными полипами. Контрольная группа включала 50 относительно здоровых лиц без аллергических реакций и наличия близких родственников с ПРС и бронхиальной астмой в анамнезе. Пациенты проходили стандартное предоперационное обследование, а также дополнительные методы исследования, включающие эндоскопию полости носа с определением стадии по шкале Lund—Kennedy, компьютерную томографию ОНП с оценкой по шкале Lund—Mackey, гистологическое исследование ткани полипа, генетическое исследование. Кроме того, больные были фенотипированы на группы пациентов: с нарушением аэродинамики в полости носа и ОНП; с хроническим гнойным воспалением слизистой оболочки полости носа и ОНП; с грибковым поражением ОНП; с бронхиальной астмой. Один и тот же больной мог быть распределен в несколько групп по фенотипу и лишь в одну по генотипу.

Генотипирование проводилось по SNPs гена ИЛ-33, которые по результатам научного обзора фигурировали в патогенезе формирования назальных полипов (rs3939286) и бронхиальной астмы (rs1342326). Биологическим материалом для изучения полиморфизмов послужила венозная кровь, забранная вакуумной пробиркой ЭДТА-К3. Для выделения ДНК из цельной крови применялся набор реагентов S-сорб фирмы «Синтол». Определение последовательности полиморфизмов осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием наборов реагентов ThermoFisher C\_\_2762168\_20 (rs3939286) и C\_\_8785826\_10 (rs1342326).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения RStudio Version 1.2.5019. При определении достоверности различий частот генотипов и аллелей между группами использовали отношения шансов (ОШ), критерий  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой Йетса; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди 90 пациентов с ПРС были 35 (39%) женщин и 55 (61%) мужчин, средний возраст составил  $45,82 \pm 12,24$  года. Из них 73 (80%) больных имели искривление перегородки носа, 42 (46%) — хроническое гнойное воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП; 10 (11%) — грибковое поражение ОНП; 21 (23%) — бронхиальную астму, у 42 (46%) был зафиксирован рецидивирующий рост полипов. Нескольким фенотипам соответствовали одновременно 39 (43%) больных. Распределение частоты изученных SNPs в группе пациентов с ПРС и контрольной группе соответствовало ожидаемому по равновесию Харди—Вайнберга. Генотипирование по SNP rs3939286 гена ИЛ-33 выявило, что наличие аллеля А предрасполагает развитие назальных полипов (ОШ 2,727, 95% ДИ 1,179—6,309,  $p=0,02931$ ), а при изучении rs1342326 была обнаружена связь аллеля G с развитием бронхиальной астмы у пациентов с ПРС (ОШ 5,185, 95% ДИ 1,401—19,187,  $p=0,01799$ ).

На основании генотипирования по двум полиморфизмам удалось выделить 6 групп (табл. 1).

Пациенты 1-й группы, имеющие дикий генотип по обоим SNPs (GG; TT), были разделены на 2 подгруппы. У пациентов 1-й подгруппы отмечалось крайне небольшое количество факторов риска в анамнезе (сезонный и/или круглогодичный аллергический ринит или другие аллергические реакции, полипозный риносинусит и/или бронхиальная астма у близких родственников, эозинофилия крови и/или ткани полипа), пациенты относились в основном к первому клиническому фенотипу (нарушение аэродинамики полости носа) и не были склонны к рецидивированию назальных полипов. Контингент 2-й подгруппы, напротив, сочетал в себе несколько клинических фенотипов одновременно, включая наличие бронхиальной астмы, у больных отмечалось нарастание количества предрасполагающих факто-

Таблица 2. Генотип GG; TT (дикий) с разделением на группы пациентов с рецидивами назальных полипов и без рецидивов  
Table 2. Genotype GG; TT (wild) divided into groups of patients with recurrent nasal polyps and with no recurrence

Пол	Возраст	ИПН	ХГВ	ГП	БА	rs3939286	rs1342326	Рецидивы	cAP	гФР	Аллергия	АПРС	АБА	Эндокринопатия	Эозинофилия	Курение
М	57	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	2,6	—
Ж	35	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	2	—
М	35	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	2	—
М	54	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	4,5	—
М	57	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	4	—
М	35	Нет	Да	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	4	—
М	32	Да	Да	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	4	—
Ж	29	Да	Да	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	0,5	—
М	34	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	3	—
Ж	32	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	1,4	—
М	58	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	4,2	—
М	42	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	4,8	—
Ж	28	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	4,6	—
М	41	Да	Да	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	2,8	—
М	62	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	1,4	—
М	43	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	1,8	—
М	39	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	2	—
М	46	Да	Нет	Да	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	2	—
М	48	Да	Да	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	4,2	—
Ж	29	Да	Да	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	1,6	—
Ж	37	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	2	—
М	47	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	7,1	—
М	37	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	6,9	—
М	40	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	10	—
Ж	33	Да	Да	Нет	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	5,5	—
М	46	Да	Да	Да	Нет	GG	TT	Нет	—	—	—	—	—	—	1,4	—
М	38	Да	Да	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	5,87	—
М	36	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	6,9	—
М	43	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	3,5	—
Ж	35	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	6,9	—
М	56	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	7,1	—
М	55	Нет	Да	Да	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	2,5	—
М	43	Да	Нет	Да	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	2	—
М	32	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	4,0	—
М	47	Нет	Да	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	5,6	—
М	59	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	5,7	—
Ж	50	Да	Нет	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	0	—
М	45	Да	Да	Нет	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	6,2	—
М	42	Да	Нет	Нет	Да	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	5,11	—
М	70	Да	Да	Нет	Да	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	8,5	—
Ж	62	Да	Да	Да	Нет	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	14,6	—
Ж	36	Нет	Да	Нет	Да	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	12	—
М	50	Нет	Нет	Нет	Да	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	2,7	—
Ж	52	Нет	Нет	Нет	Да	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	8,8	—
Ж	37	Нет	Да	Нет	Да	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	2,9	—
М	67	Да	Нет	Нет	Да	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	9,8	—
М	40	Да	Да	Да	Да	GG	TT	Да	—	—	—	—	—	—	5,3	—

Примечание. Пол: м — мужской, ж — женский; ИПН — искривление перегородки носа; ХГВ — хроническое гнойное воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП; ГП — грибковое поражение ОНП; rs3939286 и rs1342326 — генотип; Рецидив — рецидивы назальных полипов; cAP — сезонный аллергический ринит; гАР — круглогодичный аллергический ринит; АПРС — ПРС в анамнезе у близкого родственника; АБА — астма в анамнезе у близкого родственника; Эозинофилия — эозинофилия крови.

Наличие признака

ИПН ХГВ ГП БА Генотип Рецидив Норма Патология

Note. Пол: м — male, ж — female; ИПН — nasal septum deviation; ХГВ — chronic purulent inflammation of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinus; ГП — fungal sinusitis; rs3939286 и rs1342326 — genotype; БА — bronchial asthma; Рецидив — recurrence of nasal polyps; cAP — seasonal allergic rhinitis; гАР — year-round allergic rhinitis; АПРС — CRSwNP in the anamnesis of close relatives; АБА — asthma in the anamnesis of close relatives; Эндокринопатии — diseases of the endocrine system; Эозинофилия — blood eosinophilia.



ров, все имели эпизоды повторного образования назальных полипов (табл. 2).

Во 2-ю группу вошли 18 пациентов с гетерозиготной мутацией по rs3939286 (GA; TT), из них у 15 (83,3%) отмечалось хроническое гнойное воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП, что позволило предположить связь аллеля А rs3939286 с формированием второго клинического фенотипа и установить ее статистическую значимость (ОШ 2,768, 95% ДИ 1,181—6,489,  $p=0,02399$ ), причем эта связь увеличивалась при оценке исключительно гетерозиготной мутации (ОШ 9,412, 95% ДИ 2,387—37,117,  $p=0,001999$ ), косвенно свидетельствуя, что при монозиготном варианте мутации такая тенденция может быть не оправдана. Гетерозиготная мутация только по SNPs rs1342326 (GG; TG) была обнаружена лишь у одного больного, что не дает возможности оценивать ее.

Следующие три группы отличались более грубыми генетическими «поломками»: гетерозиготные мутации по обоим полиморфизмам (GA; TG) и наличие гомозиготной мутации в rs3939286 (AA; TT и AA; TG), у пациентов этих групп отмечались большее количество предрасполагающих факторов, сочетание нескольких клинических фенотипов и склонность к рецидивирующему росту полипов (73,3, 75 и 60% соответственно), что дает основания рассматривать их как маркеры тяжелого течения ПРС.

## Обсуждение

Группа пациентов с отсутствием мутаций по наблюдаемым полиморфизмам (1-я группа) рассматривалась как наиболее благоприятная по прогнозу, однако наряду с пациентами, которые после хирургического лечения не имели рецидивов ПРС, 43,75% больных столкнулись с ним, у части (18,8%) пациентов развилась бронхиальная астма. Это свидетельствует о том, что оценки SNPs одного гена-кандидата недостаточно, чтобы дать полноценный прогноз по течению ПРС вследствие полиэтиологичности заболевания и разнообразия патогенетических механизмов формирования назальных полипов. В связи с этим необходимо формировать прогноз либо с учетом клинических фенотипов (принадлежность к нескольким из них, особенно ПРС в сочетании с бронхиальной астмой) и факторов риска, поскольку у этого контингента они имелись, либо расширять панель генетического скрининга с вовлечением большого спектра генов-кандидатов. Во 2-й группе, которую составили гетерозиготы по rs3939286 (GA; TT), помимо преобладания хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа (83,3%) и ОНП, были отмечены наивысшие показатели грибковой контаминации (22,2%) и наименьшие показатели рецидивирования (22,2%), т.е. адекватное хирургическое и медикаментозное лечение, включающее уstra-

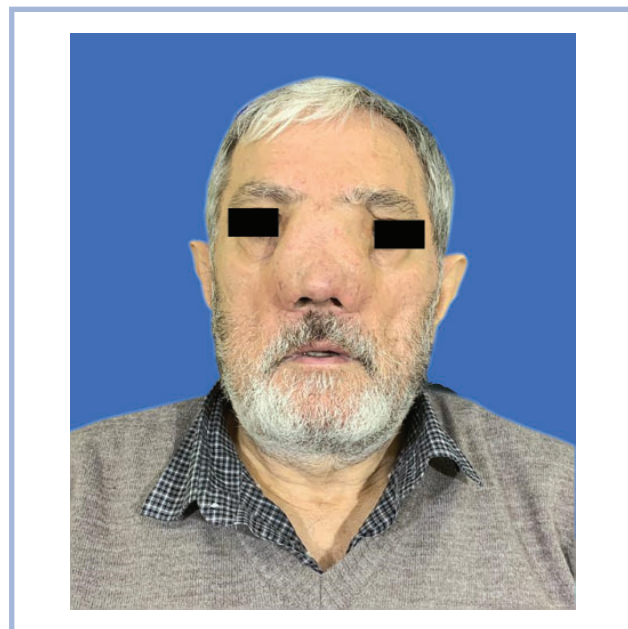


Рис. Пациент с деформацией наружного носа на фоне аспириновой триады (генотип AA; TT).

Fig. A patient with deformity of the external nose against the background of aspirin triad (genotype AA; TT).

нение очага гнойного воспаления, продемонстрировало хороший прогностический результат.

Таким образом, А-аллель rs3939286 может быть связан с нарушением врожденного мукозального иммунитета, что обуславливает склонность к гнойному воспалению, вследствие чего образуются назальные полипы. Данный полиморфизм достоверно не показал склонность к развитию астмы, тем не менее в группе пациентов с монозиготной мутацией (AA; TT и AA; TG), которая была обнаружена всего у 9 больных, наблюдалось наиболее тяжелое течение ПРС. Необходимо отметить, что 75% случаев астмы у этих пациентов имеет смешанную форму с зависимостью приступов не только от аллергических агентов, но и инфекционных, а также сопряжена с непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств. В одном из случаев у пациента с генотипом AA; TT и анамнезом аспириновой триады более 30 лет сформировалась грубая деформация наружного носа в виде расширения спинки носа (см. рисунок).

## Выводы

Наличие у человека мутантного аллеля А rs3939286 гена ИЛ-33 можно расценивать не только как предрасположенность к формированию ПРС, но и как склонность к развитию именно второго клинического фенотипа этого заболевания, что может быть обусловлено свойствами самого ИЛ-33 как врожденного цитокина, который одним из первых реагирует на внешние раздражители слизистой оболочки, т.е. при мутации гена

этого ИЛ возможно ослабление местного мукозально-го иммунитета. G аллель rs1342326 показал статистически значимую ассоциацию с развитием бронхиальной астмы у пациентов с назальными полипами.

Таким образом, изучение SNPs генов-кандидатов имеет важное прогностическое значение в понимании патогенетических механизмов, запускающих формирование назальных полипов.

#### Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

#### Source of financing

Research and analytical work was carried out at the personal funds of the team of authors.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов

Сбор и обработка материала — Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов

Написание текста — Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов

Редактирование — Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пискунов Г.З. *Клиническая ринология*. 3-е издание. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. Piskunov GZ. *Klinicheskaya rinologiya*. 3-e izdanie; M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2017. (In Russ.).
2. Рязанцев С.В., Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Карнеева О.В. *Полипозный риносинусит*. Клинические рекомендации. М.—СПб. 2014. Ryazancev SV, Lopatin AS, Piskunov GZ, Karneeva OV. *Polipoznyj rinosinit*. Klinicheskie rekomendacii. M.—SPb. 2014. (In Russ.).
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(suppl 29):1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
4. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(3):209-214. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62468-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62468-4)
5. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*. 2007;114:811-813. <https://doi.org/10.1097/00005537-200405000-00004>
6. Пискунов Г.З. Полипоз носа, околоносовых пазух и его лечение. *Российская ринология*. 2003;2:10-13. Piskunov GZ. Polyposis of the nose, paranasal sinuses and its treatment. *Rossijskaya rinologiya*. 2003;2:10-13. (In Russ.).
7. Пискунов Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2019;27(4):224-231. Piskunov GZ. Clinical phenotypes of polyposis rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2019;27(4):224-231. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>
8. Пискунов Г.З. Физиологическое и патофизиологическое обоснование функциональной риносинусохирургии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(1):23-28. Piskunov GZ. Physiological and pathophysiological substantiation of functional rhinosinusosurgery. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(1):23-28. (In Russ.).
9. Левченко А.С. Генетические аспекты полипозного риносинусита. *Генетика*. 2018;54(8):904-914. Levchenko AS. Genetic aspects of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Genetika*. 2018;54(8):904-914. (In Russ.).
10. Dinarte VR, Santos AR, Araújo LF, Reis MG, Tamashiro E, Valera FC, 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>
11. 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>
12. Kim DW, Cho SH. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2017;9(4):299-306. <https://doi.org/10.4168/aair.2017.9.4.299>
13. Gordon ED, Simpson LJ, Rios CL, Ringel L, Lachowicz-Scroggins ME, Peters MC, Wesolowska-Andersen A, Gonzalez JR, MacLeod HJ, Christian LS, Yuan S, Barry L, Woodruff PG, Ansel KM, Nocka K, Seibold MA, Fahy JV. Alternative splicing of interleukin-33 and type 2 inflammation in asthma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(31):8765-8770. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601914113>
14. Buyschaert ID, Grulois V, Eloy P, Jorissen M, Rombaux P, Bertrand B, Collet S, Bobic S, Vlaminc 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>
15. Багаутдинова 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 аллергоопасных производств. *Иммунология*. 2016;37(2):76-78. Bagautdinova EG, Karimov DO, Muhammediyeva GF, Shagalina AU, Bakirov AB. The role of the polymorphic locus rs3939286 of the IL-33 gene in the development of allergic rhinitis in workers of allergic hazardous industries. *Immunologiya*. 2016;37(2):76-78. (In Russ.).
16. 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 ИЛ33 с риском развития и степенью тяжести бронхиальной астмы. *Российский иммунологический журнал*. 2019;12(4):612-614. Borisova AI, Karimov DO, Idiyatulina EF, Kutlina TG, Valova YaV, Muxhamadiyeva GF, Bakirov AB, Galimova ES, Nurtidinova GM. Association of the IL33 gene polymorphic rs3939286 locus with the risk of development and severity of bronchial asthma. *Rossiyskij immunologicheskij zhurnal*. 2019;12(4):612-614. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S102872210002613-9>
17. 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 Genome wide Association Study of Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(13):1211-1221. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906312>

Поступила 25.04.2020

Received 25.04.2020

Принята к печати 20.05.2020

Accepted 20.05.2020