

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА А2В И ИНТЕРФЕРОНА А2В В
СОЧЕТАНИИ С Г-D-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАНОМ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ С
СОПУТСТВУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Безрукова Е. В. ¹,

Варюшина Е. А. ²,

Афлитонов М. А. ³,

Артюшкин С. А. ¹,

Симбирцев А. С. ⁴

¹ ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

² ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, ул. Профессора Попова, д.15/17, г. Санкт-Петербург, Россия.

³ ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница.

⁴ ФГУП ГНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА, Санкт-Петербург, Россия.

**CLINICAL EFFICACY AND MECHANISM OF ACTION OF
RECOMBINANT INTERFERON A2B AND INTERFERON A2B IN
COMBINATION WITH Г-D-GLUTAMYL-L-TRYPTOPHAN IN CHRONIC
POLYPOUS RHINOSINUSITIS WITH COMORBID BRONCHIAL
ASTHMA**

Bezrukova E. V. ^a,

Varyushina E. A. ^b,

Aflitonov M. A. ^c,

Artyushkin S. A. ^a,

Simbirtsev A. S. ^d

^a North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St.Petersburg, Russia.

^b Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, St.-Petersburg, Russia.

^c Leningrad Regional Clinical Hospital, St.Petersburg, Russia.

^d State Research Institute of High Pure Biopreparations, St.Petersburg, Russia.

Резюме

Известные методы лечения хронического полипозного риносинусита не оказывают существенного влияния на прогрессивный характер течения заболевания. В последнее время проводится разработка и внедрение антицитокиновой терапии. Однако высокая стоимость препаратов и сложность их производства делает необходимостью поиск других средств, обладающих схожими механизмами действия. Такими иммуномодулирующими препаратами могут быть рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ и дипептид γ -D-глутамил-L-триптофан. Цель исследования - изучение механизма действия и оценка эффективности локального применения интерферона $\alpha 2b$ и γ -D-глутамил-L-триптофана при полипозном риносинусите с сопутствующей бронхиальной астмой. Пациентам первой группы (31 человек) в течение пяти дней в полипозную ткань вводили интерферон $\alpha 2b$ в дозе 1 млн. ЕД. Пациентам второй группы (31 человек) в течение пяти дней в полипозную ткань вводили интерферон $\alpha 2b$ в дозе 1 млн. ЕД и γ -D-глутамил-L-триптофаном в дозе 0,1 мг. Пациенты наблюдались в течение года. До лечения, через 1, 6 и 12 месяцев выполняли цитологическое исследование слизистой оболочки носа с определением среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиоцитов, среднего цитохимического коэффициента, оценку состояния тиол-дисульфидной системы слизистой оболочки носа, анализировали клинические симптомы (размер полипозной ткани, затруднение носового дыхания, отечность слизистой оболочки носа), также до лечения и через 1 месяц после проведения иммуномодулирующего лечения была выполнена биопсия полипозной ткани с анализом морфологических изменений. Локальное введение в полипозную ткань интерферона $\alpha 2b$ и сочетания интерферона $\alpha 2b$ с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном вызывает снижение активности Т2 воспаления, что подтверждается морфологическими изменениями слизистой оболочки полипозной ткани: уменьшение межклеточного отека, уплотнение ткани, снижение числа лимфоцитов, эозинофилов, плазматических, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки полипозной ткани. Через месяц после проведенной терапии размер полипозной ткани уменьшился, причем при применении рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном размер полипов уменьшился примерно на 70%, а применение только рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ на 40%. Через 6 месяцев наблюдалось увеличение полипозной ткани на 10-20% по сравнению со значениями, которые были через 1 месяц. Через год рост полипов остался на уровне значений, полученных через 6 месяцев. Применение как интерферона $\alpha 2b$, так и сочетания интерферона $\alpha 2b$ с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном является патогенетически обоснованным лечением полипозного риносинусита, что позволяет его использовать в качестве консервативной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$, γ -D-глутамил-L-

триптофан, хронический полипозный риносинусит, бронхиальная астма, средний цитохимический коэффициент, тиолдисульфидный коэффициент, средний показатель деструкции, индекс цитолиза клеток.

Abstract

Known methods of treating chronic polypous rhinosinusitis do not have a significant effect on the progressive nature of the disease. Recently, anticytokine therapy has been developed and introduced. However, the high cost of drugs and the complexity of their production make it necessary to search for other drugs with similar mechanisms of action. Such immunotropic drugs can be recombinant interferon $\alpha 2b$ and the γ -D-glutamyl-L-tryptophan. The aim of the study is to study the mechanism of action and evaluate the effectiveness of local application of interferon $\alpha 2b$ and γ -D-glutamyl-L-tryptophan in chronic polypous rhinosinusitis with concomitant bronchial asthma. Patients of the first group (31 people) were injected with interferon $\alpha 2b$ at a dose of 1 million units into the polypous tissue for five days. Patients of the second group (31 people) were injected with interferon $\alpha 2b$ at a dose of 1 million units and γ -D-glutamyl-L-tryptophan at a dose of 0.1 mg into the polypous tissue for five days. Patients were observed for a year. Before treatment and 1 month after treatment, a biopsy of polypous tissue was performed with analysis of morphological changes. Local administration of interferon $\alpha 2b$ and its combination with the γ -D-glutamyl-L-tryptophan into polypous tissue causes a decrease in the activity of T2 inflammation: decreased intercellular edema, tissue compaction, decreased the number of lymphocytes, eosinophils, plasma cells infiltrating the mucous membrane of polypous tissue. An analysis of the study results based on an assessment of the size of polyps showed that a month after therapy, the size of the polyps decreased, and when using interferon $\alpha 2b$ with γ -D-glutamyl-L-tryptophan, the size of the polyps decreased by approximately 70%, and the use only recombinant interferon $\alpha 2b$ by 40%. After 6 months, there was an increase in polyp tissue by 10-20% compared to the values after 1 month. After a year, the growth of polyps remained at the level of the values obtained after 6 months. The use of both interferon $\alpha 2b$ and its combination with the γ -D-glutamyl-L-tryptophan is a pathogenetically substantiated method of treating chronic polyposis rhinosinusitis, which allows its use as a conservative therapy for this disease.

Keywords: recombinant interferon $\alpha 2b$, γ -D-glutamyl-L-tryptophan, chronic polypous rhinosinusitis, bronchial asthma, average cytochemical coefficient, thiol disulfide coefficient, average destruction index, cell cytolysis index.

1 Введение

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) определяется как хронический риносинусит с эндоскопически подтвержденными назальными полипами. Полипы представляют собой отечные воспалительные разрастания эпителия слизистой оболочки околоносовых пазух, которые проникают в полость носа через соустья пазух, тем самым затрудняя носовое дыхание пациента. По различным оценкам, распространенность ХПРС в мире составляет 2–4%. В России, по данным эпидемиологических исследований, количество таких пациентов может составлять около 1 млн 500 тыс. человек [3, 4, 7].

Согласно современным представлениям, ХПРС считается системным заболеванием, возникающим вследствие сложных взаимодействий между факторами со стороны организма пациента (функциональные и структурные нарушения эпителиальных белков, недостаточность защитных протеаз, антимикробных белков, нарушение переноса ионов, воды, гормональные изменения) и факторами окружающей среды (микробы, вирусы, грибы, поллютанты). Вышеописанные факторы приводят к активации иммунного ответа и развитию хронической воспалительной реакции [1].

Воспалительный процесс при ХПРС часто ассоциирован с Т2-иммунным ответом, протекающим по эозинофильному типу (Т2–ХПРС) [1, 13, 8, 11]. Как правило, пациенты с Т2–ХПРС страдают бронхиальной астмой (БА), аллергическим ринитом, аллергическим дерматитом или аспирином-индуцированными респираторными заболеваниями. У пациентов с Т2–ХПРС в тканях полипов нередко обнаруживаются повышенные, по сравнению со здоровой популяцией, уровни цитокинов и хемокинов, представляющих медиаторы Т2-воспаления – интерлейкин-4 (IL-4), IL-5, IL-13, эотаксин-3 и тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC). Кроме того, у них также регистрируется увеличение количества клеток, характерных для Т2-воспаления, – лимфоидных клеток врожденного иммунитета второго типа (ILC2), эозинофилов, тучных клеток и М2-макрофагов [8, 12].

Стандартная терапия ХПРС основана на местном или системном использовании кортикостероидов, антибиотиков, эндоскопической хирургии пазух [5]. Однако применение этих методов лечения не оказывает существенного влияния на прогрессивный характер течения ХПРС.

В последнее время разработка и внедрение консервативного лечения Т2-ХПРС проводится в области антицитокиновой терапии [2, 11]. Однако высокая стоимость и сложность производства делает необходимостью поиск других средств, обладающих схожими механизмами действия. Одним из способов снижения выраженности длительного локального воспалительного процесса является применение различных классов иммуномодулирующих препаратов [10, 15]. Такими препаратами могут стать цитокины, в частности интерферон и дипептид γ-D-глутамил-L-триптофан. Вместе с тем, механизм их действия у больных ХПРС недостаточно изучен.

Основанием применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ для терапии ХПРС является не только его известная антипролиферативная активность, но и выраженное иммуномодулирующее действие. Известно, что интерферон- α (IFN- α) переключает T2 путь иммунного ответа на T1 за счет ингибирования фактора транскрипции GATA-3 [10]. Sousa J. C. et al. обнаружили, что воздействие IFN- α на культуры клеток эозинофильных полипов значительно снижает концентрацию IL-4 в тканях [15]. В другом исследовании было показано, что IFN- α ингибирует экспрессию генов IL-5, IL-13 [13]. Кроме того, под влиянием IFN- α значительно увеличивается уровень цитокинов Th1-профиля: IL-10, IFN- γ и IL-6 [15]. Как было продемонстрировано ранее, γ -D-глутамил-L-триптофана обладает стимулирующей активностью по отношению к реакциям клеточного и гуморального иммунитета, процессам регенерации клеток и улучшения клеточного метаболизма, нормализации количества Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношений [6]. Данные свойства γ -D-глутамил-L-триптофана послужили основанием для его применения в терапии ХПРС. Однако клиническая эффективность данных препаратов при хроническом полипозном процессе ранее не изучалась.

В связи с этим, целью нашего исследования является изучение механизма действия и оценка эффективности локального применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и γ -D-глутамил-L-триптофана при ХПРС в сочетании с бронхиальной астмой.

2 Материалы и методы

В исследовании приняли участие 62 пациента в возрасте от 18 и старше с диагнозом ХПРС в сочетании с бронхиальной астмой (ХПРС+БА). Со всеми пациентами было подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты были разделены на две группы. Первой группе (31 человек) в течение пяти дней в полипозную ткань вводили интерферон $\alpha 2b$ в дозе 1 млн. ЕД. Пациентам второй группы (31 человек) в течение пяти дней в полипозную ткань вводили интерферон $\alpha 2b$ в дозе 1 млн. ЕД и γ -D-глутамил-L-триптофан в дозе 0,1 мг. Пациенты наблюдались в течение года. До лечения, через 1, 6 и 12 месяцев выполняли цитологическое исследование слизистой оболочки носа и проводили оценку состояния тиол-дистульфидной системы слизистой оболочки носа. До лечения и через 1 месяц после проведения иммуностропного лечения была выполнена биопсия полипозной ткани. Биопсийный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующим заключением в парафиновые блоки. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азур-эозином II и пикрофуксином по Ван Гизону. Микроскопию срезов проводили под микроскопом (Leika M320) при увеличении $\times 125$, $\times 250$, $\times 400$. В срезах оценивали качественный и количественный состав воспалительного инфильтрата в пяти полях зрения с анализом значений медиан и квартилей (Me

86 (Q1; Q3)).

87 Носовой секрет со слизистой оболочки нижней носовой раковины
88 собирали цитологической щеточкой и наносили на предметные стекла. После
89 фиксации метанолом мазки окрашивали по Романовскому-Гимза. Для
90 определения биоцидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов слизистой
91 оболочки носа мазки высушивали, фиксировали спиртом и окрашивали
92 спиртовым раствором прочного зеленого и азуром II. Микроскопию мазков
93 проводили под световым микроскопом (Leika M320) с использованием
94 масляной иммерсии при увеличении $\times 1000$ (окуляр 10 $\times$ объектив 100). Степень
95 деструкции эпителиальных клеток оценивали согласно классификации Л.А.
96 Матвеевой (1986). В исследовании использовали 2 параметра,
97 характеризующего структурные нарушения реснитчатых клеток: средний
98 показатель деструкции (СПД) и индекса цитолиза клеток (ИЦК). Содержание
99 катионных белков в гранулоцитах определяли полуколичественным способом
100 по формуле: $СЦК = (3a + 2b + 1v + 0g) / n$ (4), где: СЦК – средний цитохимический
101 показатель катионных белков: а- гранулы занимают всю цитоплазму клетки,
102 б- гранулы занимают $\frac{3}{4}$ части цитоплазмы, в – единичные гранулы, г
103 отсутствие гранул, п – количество подсчитанных клеток в препарате.

104 Антиоксидантный статус оценивали по содержанию сульфгидрильных
105 (-SH-) и дисульфидных (-S-S-) групп в назальных секретах с помощью
106 амперометрического титрования нитратом серебра по I. Kolthoff и W. Harris,
107 модифицированного В.В. Соколовским (1996). Определение выполняли на
108 анализаторе тиоловых антиоксидантов («АТА-1»). Количественной
109 характеристикой соотношения –SH/-SS- является тиолдисульфидный
110 коэффициент – ТДК. Для определения референтных значений изучаемых
111 показателей СПД, ИЦК, СЦК, ТДК были получены мазки и назальные секреты
112 от практически здоровых людей (38 человек).

113 При клиническом обследовании выраженность отека носовых раковин
114 оценивали в баллах: 0 баллов – отсутствие отека нижних и средних носовых
115 раковин, 1 балл – закрытие 1/3 просвета общего носового хода, 2 балла –
116 закрытие половины просвета общего носового хода и 3 балла – полное
117 закрытие просвета общего носового хода [7, 8]. Объем полипозной ткани
118 выражали в баллах: 0 баллов – отсутствие полипов, 1 балл – полипы в среднем
119 носовом ходе, 2 балла - полипы выходят за пределы среднего носового хода, 3
120 балла – полипы выходят за пределы среднего носового хода, но не блокируют
121 общий носовой ход, 4 балла – полипы полностью закрывают носовой ход
122 (баллы с одной и другой половины носа суммировались) [8]. Для оценки
123 симптома затруднение носового дыхания использовали визуальную
124 аналоговую шкалу (ВАШ), предложенную Европейским обществом
125 ринологов в согласительном документе EPOS 2020.

126 Анализ результатов проводили с помощью методов описательной
127 статистики, однофакторного рангового дисперсионного анализа по Краскелу–

Уоллису (для независимых групп) и по Фридману (для зависимых переменных).

3 Результаты исследования

На основе цитологического метода исследования были получены следующие результаты. До лечения СПД и ИЦК однородно ($p=0,54$ и $p=0,08$) статистически значимо снижен в обеих группах по сравнению со значениями практически здоровых людей ($p<0,001$). На фоне местного применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и его сочетания с γ -D-глутамил-L-триптофаном через 1 месяц наблюдалось снижение показателей деструкции эпителиальных клеток слизистой оболочки носа (рисунок 1 А). При этом СПД достиг уровня практически здоровых лиц ($p=0,40$ и $p=0,21$). ИЦК значимо снизился в обеих группах и достиг уровня здоровых лиц в случае применения сочетания рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном $p=0,34$) (рисунок 1 Б).

При изучении влияния препаратов на состояние нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа, продемонстрировано (рисунок 1 Г), что до лечения наблюдали однородное снижение СЦК нейтрофилов ($p=0,90$). Через месяц после проведенной терапии было получено значимое увеличение СЦК ($p<0,001$) в обеих группах, причем применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало достижению уровня значений практически здоровых лиц. Через 6 месяцев СЦК снизился примерно на 14% и через год значения вернулись к исходному уровню.

До лечения у пациентов обеих групп выявлено однородное ($p=0,59$) статистически значимое снижение ТДК по сравнению со значениями практически здоровых лиц ($p<0,001$). В результате применения иммуностропной терапии выявлено значимое увеличение ТДК через месяц наблюдения в обеих группах, это означает уравнивание окислительных и восстановительных процессов, и позволяет говорить об антиоксидантных свойствах изучаемых препаратов (рисунок 1 В). Однако стоит отметить, что ТДК не достиг уровня практически здоровых людей, что связано, вероятно, с небольшой продолжительностью применения данного лечения, что не позволило в полной мере вывести слизистую оболочку из состояния хронического оксидативного стресса. Также, как и другие показатели, ТДК через 6 месяцев и через год снизился, однако уровня до лечения не достиг.

Исследование морфологических изменений полипозной ткани после введения в нее иммуностропных средств показало следующие результаты. До лечения полипозная ткань характеризовалась дистрофическими изменениями покровного эпителия различной степени выраженности. Начальные дистрофические изменения проявлялись нечеткостью апикальной поверхности эпителиоцитов. В других участках слизистой оболочки

наблюдали более глубокие изменения: отрыв апикальной поверхности реснитчатых клеток, их полное отторжение с сохранением только одного ряда базальных клеток с формированием «голых ядер», вплоть до полного отрыва клеток эпителия и оголения базальной мембраны. В собственном слое слизистой оболочки выявляли изменения характерные для длительно текущего воспалительного процесса: увеличение объема слизистой оболочки с формированием полипообразных выростов, инфильтрация эозинофилами, плазмócитами и лимфоцитами, отек межклеточных пространств. Клеточная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки полипозной ткани носила очаговый характер, преимущественно в подэпителиальной и периваскулярной областях.

Результаты морфологического исследования полипозной ткани после введения сочетания интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном показали, что по сравнению с морфологической картиной полипозной ткани пациентов до лечения, отмечается уменьшение межтканевого отека и уплотнение волокон собственной пластики слизистой оболочки, уменьшение количества инфильтрирующих эозинофилов и плазмócитов, уплотнение хроматина в ядрах плазматических клеток, что свидетельствует о снижении активности воспаления и процессов ремоделирования слизистой оболочки.

В таблице 1 представлены изменения количества клеток, инфильтрирующих полипозную ткань: нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазмócитов у больных ХПРС в зависимости от вида иммунотропной терапии. До лечения в обеих группах выявлены изменения: преобладающим количеством клеток были лимфоциты - от 52 до 78 клеток, в практически равном количестве определялись плазмócиты и эозинофилы - от 9 до 27 клеток, самыми малочисленными были нейтрофилы - от 0 до 5 клеток в пяти полях зрения. Применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало снижению субэпителиальной и периваскулярной инфильтрации лимфоцитами в 2,9 раза, плазматическими клетками примерно в 2 раза, эозинофилами в 5 раз по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,01$). Применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ способствовало значимому снижению количества эозинофилов как в периваскулярной, так и субэпителиальной области в 4 раза, снижение лимфоцитов отмечалось только в периваскулярной области ($p = 0,0021$), на инфильтрацию плазматическими клетками значимого влияния оказано не было. Этот эффект можно объяснить тем, что интерферон- α ингибирует локальную экспрессию генов IL-5 и IL-4, цитокинов, участвующих в миграции, пролиферации, активации и выживании эозинофилов, а дополнение γ -D-глутамил-L-триптофаном способствует усилению процессов переключения иммунного ответа на T1-иммунный ответ, что проявляется уменьшением количества плазматических клеток и лимфоцитов [10, 15].

Сочетание рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном также вызывает повышение противовоспалительного эффекта за счет снижения активности провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12) и увеличения активности противовоспалительного цитокина - трансформирующего фактора роста (TGF- β), что приводит к уменьшению межклеточного отека и уплотнению тканей. Кроме того, γ -D-глутамил-L-триптофан способствует стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, продукции IL-2 и IFN- γ [6].

Результаты динамики клинических показателей у пациентов с ХПРС+БА в зависимости от терапии показывают, что до начала лечения значимых различий в клинической симптоматике пациентов исследуемых групп не обнаружено (рисунок 3А). Следовательно, группы пациентов достаточно однородны по степени тяжести заболевания, что позволяет корректно анализировать изменения клинических симптомов заболевания на фоне применения терапии.

Оценка эндоназальных полипов показала, что через месяц после проведенной терапии объем полипозной ткани уменьшился, причем при применении рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном размер полипов уменьшился примерно на 70%, а при использовании только рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ на 40% ($p < 0,001$). Через 6 месяцев наблюдалось увеличение полипозной ткани на 10-20% по сравнению со значениями, которые были через 1 месяц. Через год рост полипов остался на уровне значений, полученных через 6 месяцев (рисунок 3А).

Симптом затруднение носового дыхания через месяц после лечения снизился практически одинаково в обеих группах примерно на 80%. Через 6 месяцев и через год пациенты стали отмечать ухудшение носового дыхания примерно на 10% (рисунок 3Б).

Симптом отечность слизистой оболочки носа через 1 месяц значительно уменьшился на 75% по сравнению со значениями до лечения и сохранялся на этом уровне в течение года (рисунок 3С).

4 Обсуждение результатов

Интерфероны благодаря своему иммуномодулирующему, противовирусному и антипролиферативному действию широко используются для лечения различных хронических заболеваний, включая рассеянный склероз, вирус гепатита С и некоторые виды рака. Они также входят в терапевтический арсенал эозинофильных заболеваний, таких как идиопатический гиперэозинофильный синдром, являясь вариантом лечения в случаях, рефрактерных к кортикотерапии или вместе с ней для снижения дозы кортикостероидов [9].

Полученные нами результаты демонстрируют, что локальное введение в полипозную ткань интерферона $\alpha 2b$ и сочетания интерферона $\alpha 2b$ с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном вызывает снижение активности Т2 воспаления. Это подтверждается морфологическими изменениями слизистой оболочки полипозной ткани: уменьшением межклеточного отека, уплотнением ткани, а также снижением числа лимфоцитов, эозинофилов, плазмочитов, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки полипозной ткани. Надо отметить, что наиболее выраженные положительные изменения отмечали при введении сочетания интерферона $\alpha 2b$ с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном, что говорит о том, что γ -D-глутамил-L-триптофан усиливает действие рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$.

Противовоспалительное действие иммуномодуляторов проявляется и в том, что в течение месяца значительно уменьшается выраженность дистрофических процессов слизистой оболочки полости носа, что усиливает процессы восстановления ее барьерной функции, повышает антимикробную функцию нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа и снижают активность оксидативного стресса. Однако, через 6 месяцев и через год снова наблюдается рост показателей деструкции как СПД, так и ИЦК, снижение СЦК и ТДК, что свидетельствует о том, что иммуномодуляторная терапия должна быть более продолжительной и о необходимости повторения курсов данной терапии. Полученные результаты подтверждаются значительным уменьшением выраженности основных симптомов заболевания: размера эндоназальных полипов и отека слизистой оболочки носа, улучшением носового дыхания.

Таким образом, применение как интерферона $\alpha 2b$, так и сочетания интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном является патогенетически обоснованным способом лечения хронического полипозного риносинусита, что позволяет его использовать в качестве консервативной терапии данного заболевания. Наиболее выраженные эффекты отмечали при введении сочетания интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных сокращений

ИЦК- индекса цитолиза клеток

СПД - средний показатель деструкции

СЦК – средний цитохимический показатель катионных белков

ТДК - тиолдисульфидный коэффициент

ХПРС - хронический полипозный риносинусит

- 289 ХПРС+БА - хронический полипозный риносинусит с бронхиальной астмой
- 290 IL- интерлейкин
- 291 TARC - тимус-ассоциированный регуляторный хемокин
- 292 ILC2 - лимфоидные клетки врожденного иммунитета второго типа
- 293 IFN- интерферон
- 294 TGF- β - трансформирующий фактор роста

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Изменение количества нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазмоцитов в подслизистом слое полипозной ткани у больных ХПРС в зависимости от вида иммунотропной терапии (Me (Q1; Q3)).

Table 1. Quantity change of neutrophils, eosinophils, lymphocytes, plasmocytes in the submucosal layer of polyposis tissue in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) depending on the type of immunotherapy (Me (Q1; Q3)).

Показатель Parameter	Лечение Treatment		p
	интерферон interferon	интерферон + триптофан interferon+ tryptophan	
инфильтрация субэпителиально лимфоциты subepithelial lymphocyte infiltration			
до лечения before treatment	64 (52; 75)	70 (59; 78)	0,30
после лечения after treatment	59 (50; 73)	24 (20; 29)	< 0,001
	0,0074	< 0,001	
инфильтрация периваскулярно лимфоциты perivascular lymphocyte infiltration			
до лечения before treatment	73 (65; 84)	75 (66; 83)	0,60
после лечения after treatment	64 (51; 73)	26 (22; 29)	< 0,001
	0,0021	0,000001	
инфильтрация субэпителиально эозинофилы subepithelial eosinophil infiltration			
до лечения before treatment	16 (9; 18)	15 (10; 19)	0,33
после лечения after treatment	4 (2; 6)	3 (2; 6)	0,45

	< 0,001	< 0,001	
инфильтрация периваскулярно эозинофилы perivascular eosinophils infiltration			
до лечения before treatment	17 (7; 26)	18 (8; 27)	0,18
после лечения after treatment	3 (2; 6)	4 (2; 6)	0,68
	< 0,001	< 0,001	
инфильтрация субэпителиально плазмоциты subepithelial plasmocyte infiltration			
до лечения before treatment	25 (19; 32)	22 (13; 30)	0,37
после лечения after treatment	25 (18; 30)	11 (8; 16)	< 0,001
	0,64	< 0,001	
инфильтрация периваскулярно плазмоциты perivascular plasmocyte infiltration			
до лечения before treatment	16 (9; 24)	16 (10; 27)	0,71
после лечения after treatment	23 (18; 33)	7 (5; 9)	< 0,001
	0,049	< 0,001	
инфильтрация субэпителиально нейтрофилы subepithelial neutrophils infiltration			
до лечения before treatment	3 (1; 5)	1 (0; 2)	< 0,001
после лечения after treatment	3 (1; 5)	1 (0; 2)	< 0,001
	0,53	0,65	
инфильтрация периваскулярно нейтрофилы perivascular neutrophils infiltration			
до лечения before treatment	3 (2; 5)	2 (0; 3)	0,0060

после лечения after treatment	3 (1; 5)	1 (0; 3)	0,0021
	0,84	0,34	

РИСУНКИ

Рисунок 1. Динамика среднего показателя деструкции (А, Б) и индекса цитолиза эпителиальных клеток (В, Г), среднего цитохимического коэффициента (Д, Е), тиолдисульфидного коэффициента (Ж, З) у больных хроническим полипозным риносинуситом при различных способах и сроках лечения.

Figure 1. Dynamics of the average destruction rate (A, B) and the cytotoxicity index of epithelial cells (C, D), the average cytochemical coefficient (E, F), thiol disulfide coefficient (G, H) in patients with chronic polypous rhinosinusitis with various methods and terms of treatment.

Среднее; отрезок: 95% доверительный интервал

* – $p < 0,001$ при сравнении с лечением интерфероном

Average; intercept: 95% confidence interval

* – $p < 0.001$ when compared with interferon treatment

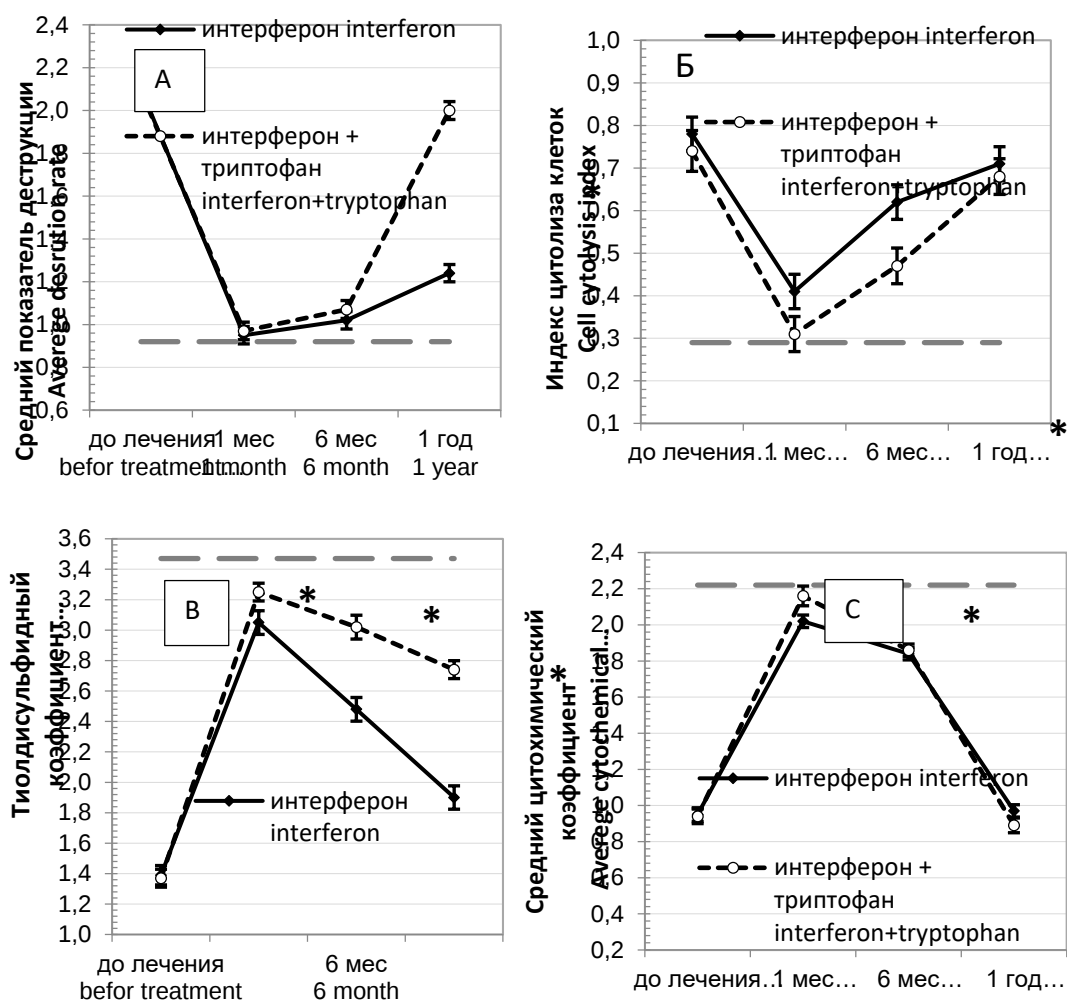
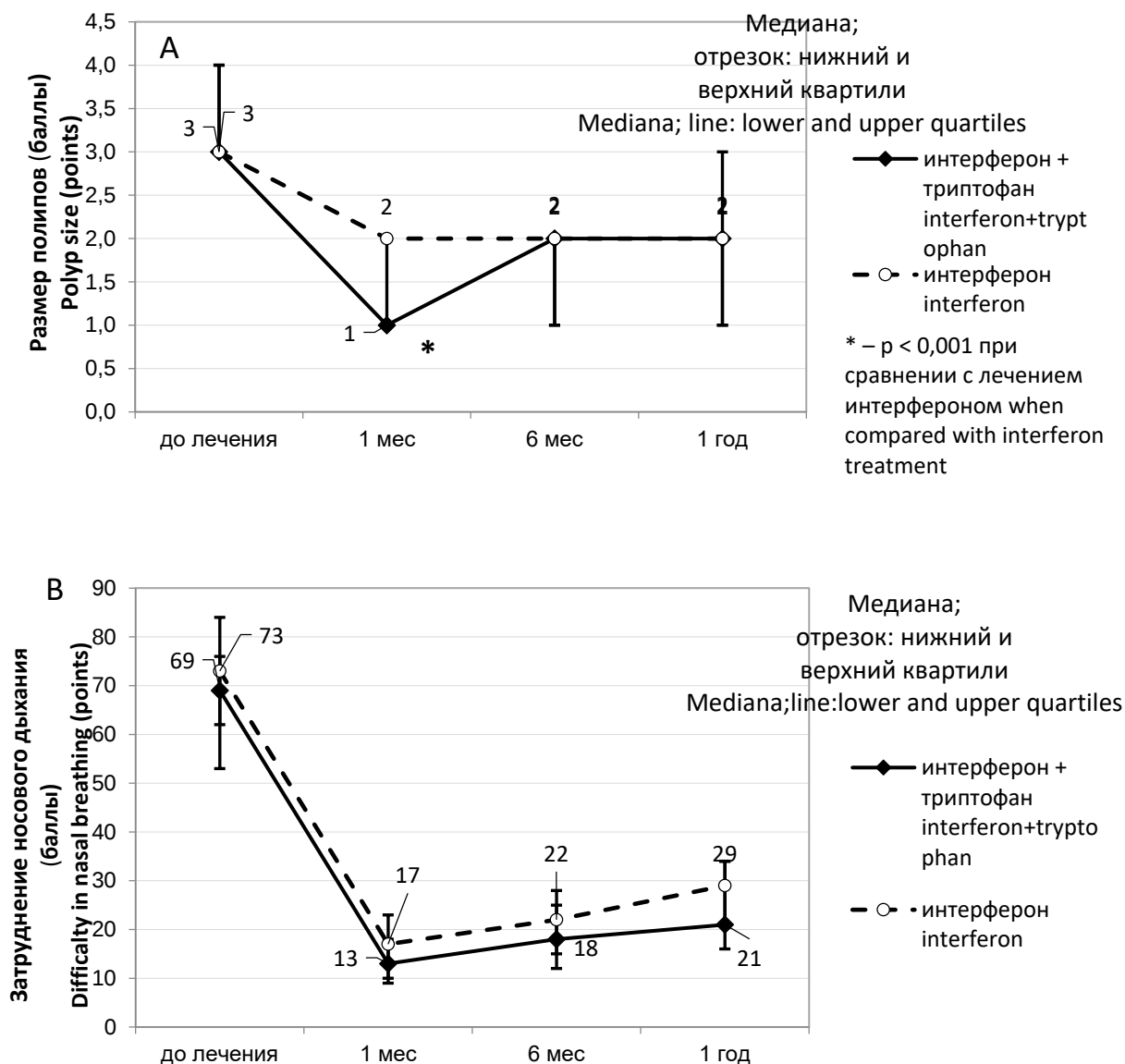
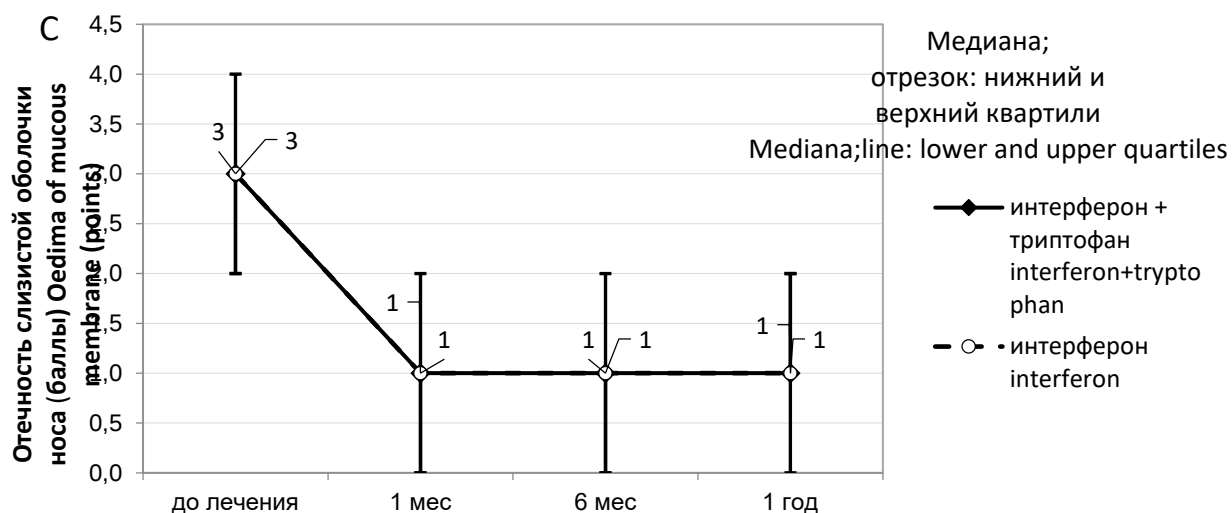


Рисунок 2. Динамика клинических симптомов (А, В, С) Т2- хронического полипозного риносинусита в зависимости от применяемого лечения в виде (Ме (Q1; Q3)).

Figure 2. Dynamics of clinical symptoms (A, B, C) of T2-chronic polyposis rhinosinusitis depending on the treatment used in the form (Me (Q1; Q3)).





ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Безрукова Евгения Валерьевна – к.м.н, доцент (уч. звание), доцент кафедры оториноларингологии;

адрес: 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47;

телефон: 8(921)759-07-88;

e-mail: ban@mail.ru

Bezrukova Evgeniya Valerevna – Assistant professor, otorhinolaryngology Department, PhD;

address: State budget institution of higher education “North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov” under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, 195067, Russia, Saint-Petersburg, Piskarevskij pr. 47;

telephone: 8(921)759-07-88;

e-mail: ban@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Варюшина Елена Анатольевна – д.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория векторных вакцин, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, ул. Профессора Попова, д.15/17, г. Санкт-Петербург, Россия;

Varyushina Elena Anatolevna – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, laboratory of vector vaccines, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, St.-Petersburg, Russia, 197376, Professor Popov Street, 15/17, St.-Petersburg, Russia;

Афлитонов Максим Александрович – к.м.н. зав. отделением оториноларингологии Ленинградской областной клинической больницы;

Aflitonov Maxim Alexandrovich – PhD Head of otorhinolaryngology department of Leningrad Regional Clinical Hospital, St.Petersburg, Russia;

Симбирцев Андрей Семенович – Член-корреспондент РАН, д.м.н, профессор. Научный руководитель ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России;

Simbirtsev Andrey Semenovich – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor. Scientific director of State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, 197110 Russia;

Артюшкин Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. каф. Оториноларингологии. Место работы: ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47;

Artyushkin Sergey Anatolievich – Doctor of Medical Sciences, Professor. Head of otorhinolaryngology department of State budget institution of higher education “North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov” under the

Блок 3. Метаданные статьи

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА А2В И ИНТЕРФЕРОНА А2В В СОЧЕТАНИИ С Г-D-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАНОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

CLINICAL EFFICACY AND MECHANISM OF ACTION OF RECOMBINANT INTERFERON A2B AND INTERFERON A2B IN COMBINATION WITH Г-D-GLUTAMYL-L-TRYPTOPHAN IN CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS WITH COMORBID BRONCHIAL ASTHMA

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИНТЕРФЕРОН А2В И Г-D-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАН

INTERFERON A2B, Г-D-GLUTAMYL-L-TRYPTOPHAN

Ключевые слова: рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$, γ -D-глутамил-L-

триптофан, хронический полипозный риносинусит, бронхиальная астма, средний цитохимический коэффициент, тиолдисульфидный коэффициент, средний показатель деструкции, индекс цитолиза клеток.

Keywords: recombinant interferon $\alpha 2b$, γ -D-glutamyl-L-tryptophan, chronic polypous rhinosinusitis, bronchial asthma, average cytochemical coefficient, thiol disulfide coefficient, average destruction index, cell cytolysis index.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 2.

28.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Развитие персонализированного подхода в лечении полипозного риносинусита//Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 3. – С. 40-45.	Moiseeva YuP, Piskunov GZ. The development of a personalized approach in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii, 2022, Vol. 87, no.3, pp. 40–45.	https://doi.org/10.17116/otorino20228703140
2	Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Биологическая терапия – новые возможности лечения T2-индуцированного полипозного риносинусита//Фармакология & Фармакотерапия. –2022, № S1. – С. 44-47.	Moiseeva Yu.P., Piskunov G.Z. Biological therapy – new possibilities for the treatment of T2-induced chronic rhinosinysitis with nasal polyps. Pharmacology & Pharmacotherapy, 2022,(special issue), pp.44–47.	doi - 10.46393/27132129_2022_S_44

3	Пискунов Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита// Российская ринология. – 2019. – Т. 27, № 4. – С. 224-231	Piskunov GZ. Clinical phenotypes of polyposis rhinosinusitis. Russian Rhinology, 2019, Vol. 27, no 4, pp. 224-231.	https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224
4	Рязанцев С.В., Будковская М.А., Артемьева Е.С., Хамгушкева Н.Н. Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания. Медицинский совет. – 2019. – №20. – С.13-18.	Ryazantsev S.V., Budkovskaya M.A., Artemieva E.S., Khamgushkeeva N.N. Rhinosinusitis with nasal polyps: main aspects of anti-relapse therapy and recovery of nasal breathing. Meditsinskiy sovet = Medical Council., 2019, Vol. no. 20, pp. 13-18.	doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-13-18
5	Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Шачнев К.Н., Татаренко Н.Г. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации//Росс. оторинолар. –2019. –Том 18, №1(98). – С. 124-135.	Savlevich E. L., Egorov V. I. , Shachnev K. N., Tatarenko N. G. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens in the Russian Federation. Rossiiskaya otorinolaringologiya, 2019, Vol. 18, no.1, pp.124–134.	doi 10.18692/1810-4800-2019-1-124-134

6	Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Михайленко В.А., Колобов А.А., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. Особенности динамики цитокинов назального секрета при локальном воздействии иммуномодулятора гамма -D-глутамил-L-триптофана (Бестим) на слизистую оболочку детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца//Российская оториноларингология. 2013. – № 2 (63). – С. 89-96	E. V. Shabaldina, A. V. Shabaldin, V. A. Mikhaylenko, A. A. Kolobov, S. V. Ryazantsev, A. S. Simbirtsev Features of changes in secret of nose at local influence of an immunomodulator of gamma –D- glutamyl-L-tryptophan (Bestim) on a mucous membrane of a nose of children of early and preschool age with a hypertrophy of almonds of a lymphoid pharyngeal ring//Rossiiskaya otorinolaringologiya, 2013, no. 2 (63), pp.89-96	https://www.elibrary.ru/download/elibrary_18929744_55554482.pdf
7	Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, Khan AH. Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>J Asthma Allergy.</i> , 2021, no.14, pp. 127–134.	-	doi: 10.2147/JAA.S290424
8	Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, Scadding GK, Wagemann M,		doi: 10.4193/Rhin22.489

	Bernal-Sprekelsen M, Chaker A, Heffler E, Han JK, Van Staeyen E, Hopkins C, Mullol J, Peters A, Reitsma S, Senior BA, Hellings PW. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. Rhinology, 2023, Jun Vol.1, no. 61(3), pp. 194-202.		
9	14. Gotlib J. World health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol., 2015, no. 90, pp. 1077–1089.		doi: 10.1002/ajh.24880
10	Huber J.P., Gonzales-van Horn S.R., Roybal K.T., Gill M.A., Farrar J.D. IFN- α suppresses GATA3 transcription from a distal exon and promotes H3K27 trimethylation of the CNS-1 enhancer in human Th2 cells. J Immunol., 2014, no. 192, pp. 5687–5694.		doi: 10.4049/jimmunol.1301908

11	Laidlaw T. M, Menzies-Gow A., Caveney S., Han J. K, Martin N., Israel E., Lee J. K, Llanos J.P., Martin N., Megally A., Parikh B., Vong S., Welte T., Corren J. Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR.J Asthma Allergy, 2023, no. 16, pp. 915–932.		doi: 10.1177/1945892419846263
12	Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol Pract., 2021, no. 9(3), pp. 1133–1141.		doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063
13	Radabaugh JP, Han JK, Moebus RG, Somers E, Lam K. Analysis of histopathological endotyping for chronic rhinosinusitis phenotypes based on comorbid asthma and allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy. 2019, Vol. 33 no. 5, pp. 507–512.		doi: 10.1177/1945892419846263

14	Sousa J. C, Etchbehere R. M., Rodovalho Alves E. A., Stark L. M., F., Murta C. E., . Michelin M. A. Interferon- α action in cytokine profile in eosinophilic nasal polyp cultures//Braz J Otorhinolaryngol., 2021 May-Jun., no. 87(3), pp. 260–268.		doi: 10.1016/j.bjorl.2019.08.010
----	--	--	-------------------------------------