



Внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза при хроническом риносинусите

В.М. Свистушкин¹, Г.Н. Никифорова¹, Н.В. Воробьева², А.С. Деханов^{✉1}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Хронический риносинусит (ХРС) является одним из самых распространенных заболеваний в структуре ЛОР-патологии. К хронизации этого заболевания часто приводит сочетание нескольких факторов, что существенно усложняет выбор тактики лечения при сохранении стойкого воспаления в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух. Появление новых данных об изменениях, происходящих на клеточно-молекулярном уровне, существенно влияет на понимание процессов, возникающих при патогенезе ХРС и других заболеваниях ЛОР-органов. В последние годы накапливается все больше информации о роли нейтрофилов и эозинофилов, а также такого механизма иммунного ответа, как образование внеклеточных ловушек, в структуре заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. В обзоре представлены актуальные сведения о влиянии нейтрофильных и эозинофильных внеклеточных ловушек на хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке дыхательных путей на примере ХРС.

Ключевые слова: нейтрофильные внеклеточные ловушки, эозинофильные внеклеточные ловушки, хронический риносинусит, патогенез риносинусита

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Воробьева Н.В., Деханов А.С. Внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза при хроническом риносинусите. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 395–399. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201025

REVIEW

Extracellular traps as an important part of the pathogenesis in chronic rhinosinusitis

Valery M. Svistushkin¹, Galina N. Nikiforova¹, Nina V. Vorobyeva², Artem S. Dekhanov^{✉1}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Chronic rhinosinusitis is one of the most common diseases in the structure of ENT pathology. A combination of several factors often leads to the chronicity of this disease, which significantly complicates the choice of treatment tactics while maintaining persistent inflammation in the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses. The emergence of new data on changes occurring at the cellular-molecular level significantly affects the understanding of the processes occurring during the pathogenesis of chronic rhinosinusitis and other diseases of the ENT organs. In recent years, more and more information has been accumulating on the role of neutrophils and eosinophils, as well as on such an immune response mechanism as the formation of extracellular traps in the structure of diseases of the upper and lower respiratory tract. The review presents current information on the effect of neutrophilic and eosinophilic extracellular traps on the chronic inflammatory process in the mucous membrane of the respiratory tract using the example of chronic rhinosinusitis.

Keywords: neutrophilic extracellular traps, eosinophilic extracellular traps, chronic rhinosinusitis, rhinosinusitis pathogenesis

For citation: Svistushkin VM, Nikiforova GN, Vorobyeva NV, Dekhanov AS. Extracellular traps as an important part of the pathogenesis in chronic rhinosinusitis. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 395–399. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201025

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Деханов Артем Сергеевич** – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dehanovartem@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0549-898X

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7414-1293

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: gn_nik_63@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8617-0179

Воробьева Нина Викторовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. каф. иммунологии биологического фак-та ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: nvvorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5233-9338

[✉]**Artem S. Dekhanov** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dehanovartem@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0549-898X

Valery M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7414-1293

Galina N. Nikiforova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gn_nik_63@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8617-0179

Nina V. Vorobyeva – Cand. Sci. (Biol.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: nvvorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5233-9338

Введение

Развитие современных методов диагностики способствует активному накоплению данных в иммунологии, что позволяет изучать ранее неизвестные аспекты патогенеза заболеваний, консервативное лечение которых не всегда приводит к стойкому эффекту. Одним из таких заболеваний является хронический риносинусит (ХРС). Согласно европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальному полипозу (EPOS) 2020 с ХРС сталкиваются от 5 до 12% человеческой популяции [1]. В России, по данным некоторых авторов, средняя распространенность заболевания составляет $16,42 \pm 10,89\%$ [2]. В последние годы появляется все больше информации о влиянии уникального механизма иммунного ответа – образования внеклеточных ловушек – на течение многих хронических заболеваний, включая ХРС [3–6].

Виды ХРС

В соответствии с последними рекомендациями EPOS 2020 [1] ХРС определяют как хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух длительностью более 12 нед, обязательными условиями которого являются жалобы на заложенность носа, а также один из следующих симптомов: дискомфорт в проекции околоносовых пазух или нарушение обоняния.

В большинстве случаев в клинической практике используется классификация ХРС согласно такому фенотипическому признаку, как наличие полипов. На основании этого условия ХРС подразделяется на полипозный и без полипов [1, 3, 5, 6].

Однако несмотря на то, что эта классификация удобна в использовании на практике, она не отражает действительных актуальных изменений в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух, происходящих на уровне гуморально-клеточных взаимодействий.

В связи с этим в последнее время наиболее активно ведется работа в направлении развития классификации, отражающей иммунологические процессы, свершающиеся в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух. В зависимости от причин развития воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух принято делить ХРС на первичный и вторичный (когда к развитию воспаления приводят локальные, механические, аутоиммунные факторы) [1]. Такой подход позволяет существенно индивидуализировать тактику лечения пациента и увеличить ее эффективность при первичном ХРС [1]. При вторичном ХРС в основе патогенетического лечения лежит устранение причины воспалительного процесса в околоносовых пазухах.

Внеклеточные ловушки

В 1996 г. описали путь прекращения жизненного цикла нейтрофилов, не похожий ни на апоптоз, ни на некроз [7]. После воздействия на нейтрофилы форбол-12-мириостат-13-ацетатом наблюдался выход во внеклеточное пространство ДНК вместе с везикулярными белками, что приводило к гибели нейтрофила. Лишь в 2004 г. в полной мере изучили механизм, лежащий в основе образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), который получил название НЕТоз (NET – neutrophil extracellular traps) [7, 8], а также исследовали его антибактериальные и противовирусные свойства. НЕТоз описан у многих представителей животного мира, включая млекопитающих, рыб и насекомых [9].

Схожий механизм прекращения жизненного цикла клетки с образованием внеклеточных ловушек показан и у других видов гранулоцитов. У эозинофилов это явление обнаружили в 2008 г. и охарактеризовали как ответ эозинофилов на чужеродную инфекцию, а сам процесс назвали ЭТозом [10]. Однако большинство исследований, посвя-

щенных внеклеточным ловушкам, направлено на изучение НЕТоза.

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что выброс НВЛ может быть результатом активации нейтрофила в условиях, когда поглощение чужеродного агента проблематично из-за несоответствия размеров фагоцита и патогена [11]. Для эозинофилов такой механизм активации образования внеклеточных ловушек изучен недостаточно.

Двойственная роль внеклеточных ловушек

Механизм иммунного ответа – образование НВЛ и эозинофильных внеклеточных ловушек (ЭВЛ) – направлено на повышение эффективности элиминации чужеродных патогенов из организма хозяина. Особенно высокой способностью к элиминации патогенов обладают нейтрофилы, которые первыми мигрируют в очаг инфекции и реализуют свои антимикробные свойства. Эозинофилы принимают участие в защите организма от грибковой или паразитарной инвазии. НВЛ и ЭВЛ формируют гидрофобные связи за счет анионного заряда поверхности бактерий и катионного заряда внеклеточных ловушек, практически охватывая патоген [12]. Образование внеклеточных ловушек дополняют привычные механизмы реализации иммунологических функций гранулоцитов, такие как фагоцитоз и активация комплемента.

НВЛ при остром воспалительном процессе предотвращают диссеминацию инфекционных агентов, захватывая патогены и уничтожая их при помощи антимикробных ферментов, способствуя миграции гранулоцитов в очаг воспаления [3, 13]. При этом НВЛ имеют прямое отношение к поддержанию избыточного воспалительного ответа, образованию тромбов в сосудах за счет активации тромбоцитов [13].

НВЛ необходимы для элиминации представительной грибковой микробиоты из легочной ткани [14], при этом их избыточное накопление способствует снижению легочной функции и легочной вентиляции при заболеваниях нижних дыхательных путей (ДП) [15]. Число НВЛ в мокроте напрямую коррелирует с тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких [15] и острого респираторного дистресс-синдрома [16].

Похожая ситуация с участием НВЛ наблюдается при кератите, воспалении роговицы глаза. Число НВЛ напрямую коррелирует с эффективностью лечения грибковой инвазии [17]. Однако при поражении роговицы глаза синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), а также воспалении, не ассоциированном с бактериальной инвазией, накопление НВЛ усугубляет течение заболевания [18, 19].

Интересна роль НВЛ при сепсисе: у выживших пациентов нейтрофилы обладали большим потенциалом к образованию НВЛ по сравнению с группой пациентов, лечение которых было неэффективным [20]. Это может говорить о важности образования НВЛ в начале воспалительного процесса, ассоциированного с бактериальной инвазией, и его потенциальном негативном влиянии на организм хозяина при развитии хронического воспалительного процесса. Показано, что ЭВЛ обладают гораздо меньшей способностью к удалению патогена, однако они значительно повышают способность организма к элиминации синегнойной палочки при сепсисе [21–23].

Образование ЭВЛ преимущественно встречается при заболеваниях, сопровождающихся инфильтрацией тканью эозинофилами. Наиболее изучено присутствие ЭВЛ при аллергическом рините, риносинусите и бронхиальной астме (БА) [24–28]. Существует мнение, что высокая вязкость эозинофильного секрета, содержащего ферменты первичных и вторичных гранул эозинофилов, может способствовать повреждению эпителия слизистой оболочки за счет снижения клиренса секрета из просвета ДП [29].

В целом роль ЭВЛ при различных заболеваниях изучена в меньшей степени, чем роль НВЛ. ЭВЛ обладают меньшим потенциалом к повреждению собственных тканей организма благодаря более высокой стабильности эозинофильных везикул, образующихся в процессе ЭТоза. В дальнейшем эти гранулы эозинофилов принимают участие в процессе иммунного ответа как самостоятельные комплемент-зависимые структуры [30–32].

Роль внеклеточных ловушек при риносинусите

Течение ХРС в большинстве случаев ассоциировано с нейтрофильной, эозинофильной или смешанной инфильтрацией тканей слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [5]. При ХРС 2-го типа эозинофилы, преобладающие в слизистой оболочке, могут способствовать миграции нейтрофилов в слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух, провоцируя НЕТоз, который может как противостоять бактериальной инвазии [5], так и поддерживать воспалительный процесс [3].

НЕТоз как компонент иммунного ответа является частью воспалительного процесса и, по данным некоторых исследователей, может встречаться при анализе гистологического материала в 67% случаев у пациентов с ХРС без полипов и с полипозным риносинуситом у 64% больных [5]. Однако не всем исследователям удалось найти НВЛ у пациентов с неэозинофильным риносинуситом [33]. Около 13,5% эозинофилов, инфильтрирующих слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух при эозинофильном ХРС, погибают путем ЭТоза [33].

В литературе также практически не представлены данные о частоте и распространенности НЕТоза в слизистых оболочках у пациентов без ХРС, хотя имеются сведения о том, что число НВЛ в секрете пациентов из группы контроля значительно ниже, чем у больных ХРС [3]. В то же время ЭТоз, согласно данным некоторых исследователей, наблюдается в тканях пациентов с неэозинофильным риносинуситом и не наблюдается у здоровых людей [33]. При этом число ЭВЛ в слизистой оболочке и полипозной ткани не коррелирует с распространенностью полипозного поражения [33].

При ХРС в период ремиссии и при обострениях концентрация внеклеточной ДНК и НВЛ в тканях и секрете существенно увеличивается [3, 5, 6]. Во время анализа секрета пациентов с полипозным риносинуситом нашли ЭВЛ [12, 33, 34]. Однако в литературе нет данных о том, какой процент разрушенных нейтрофилов подвергается цитолизу, а какой идет по пути образования внеклеточных ловушек, тогда как известно, что около 30% эозинофилов при полипозном риносинусите 2-го типа испытывает цитолиз [12].

Безусловно, распределение внеклеточных ловушек в тканях зависит от наличия полипозной ткани. При полипозном риносинусите НВЛ сосредоточены преимущественно субэпителиально и часто ассоциированы с бактериальными биопленками [5, 6]. ЭВЛ в случае полипозного риносинусита расположены в апикальной части субэпителиального слоя по сравнению со стромой, где эозинофилы в основном интактны [33].

При ХРС без полипов НВЛ находятся значительно глубже эпителия и обнаруживаются преимущественно в строме [5]. Распределение ЭВЛ в случае ХРС без полипов в литературе не описано.

Нейтрофилы и НВЛ влияют на проницаемость эпителия, однако их действие разнонаправленно. Так, в клетках, проконтактировавших с НВЛ, происходит снижение проницаемости эпителия за счет увеличения электрической резистентности. Это связано с увеличением числа межклеточных соединительных комплексов и наблюдается только после взаимодействия эпителия с НВЛ или преактивированными нейтрофилами, которые находятся в процессе НЕТоза [3]. В противоположность этому интактные нейтрофилы могут нарушать барьерную

функцию эпителия у пациентов с полипозным риносинуситом [35]. Это связано с возможностью выработки нейтрофилами онкостатина М, который приводит к ухудшению барьерной функции эпителия [36]. Известно, что нейтрофилы могут производить также и проаллергические интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-4, 5, 9 и 13, поддерживая 2-й тип воспалительного ответа, однако это явление наблюдается лишь при полипозном риносинусите и требует дальнейшего изучения [35].

ЭВЛ способны увеличивать проницаемость эпителия слизистой оболочки в случае БА и вместе с тем способствовать его отслоению, однако этот эффект не был изучен при ХРС [37].

НВЛ и нейтрофилы в процессе НЕТоза также содействуют повышению миграции лейкоцитов в очаг воспаления [3]. Этот эффект обусловлен увеличением числа ICAM-1 рецепторов эндотелия, усиливающих миграцию клеток из кровеносного русла в ткани [3].

Сравнение эффектов НВЛ и ЭВЛ

Внеклеточные ловушки в значительной степени оказывают влияние на характер патологического отделяемого при воспалительных процессах слизистых оболочек [12, 38]. При преобладании в очаге воспаления нейтрофильной инфильтрации наблюдается гнойное отделяемое, тогда как при эозинофильной инфильтрации формируется характерный секрет, называемый «муцин» [39, 40]. Большое влияние на вязкость секрета оказывают процессы НЕТоза и ЭТоза [38].

Для отделяемого с избыточным образованием ЭВЛ характерно существенное увеличение вязкости. Это связано с сохранением низкой пластичности хроматина и более высокой по сравнению с НВЛ стабильностью везикул эозинофилов [41]. Под пластичностью понимают изменение трехмерной структуры хроматина ДНК и степень его конденсации. Разницу в вязкости отделяемого при НЕТозе и ЭТозе можно объяснить отличием в активности протеолитических ферментов нейтрофилов и эозинофилов. Более высокая активность протеолитических ферментов нейтрофилов (в частности, нейтрофильной эластазы) снижает стабильность конденсированного хроматина и повышает его пластичность [38, 41]. Снижение пластичности хроматина гранулоцитов происходит за счет деградации ядерных гистонов, определяющих трехмерную структуру хроматина, которые разрушаются нейтрофильной эластазой и другими ферментами нейтрофилов [41].

Примером такого влияния НЕТоза является снижение вязкости экссудата на фоне присоединения бактериального компонента при эозинофильном среднем отите [42]. Образование НВЛ в этом случае связано с присоединением бактериальной инвазии, индуцирующей НЕТоз.

Для НВЛ характерно наличие сочетания деконденсированной внеклеточной ДНК, а также дегранулировавшихся ферментов – нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы. Это существенно отличает НВЛ от ЭВЛ, в которых внеклеточная ДНК связана с целыми гранулами. Дегрануляция с выходом ферментов во внеклеточное пространство у эозинофилов вторична по отношению к ЭТозу и происходит только после воздействия специфических триггеров [38]. Таким образом, НВЛ могут с большей долей вероятности способствовать повреждению собственных тканей, чем ЭВЛ. Однако из-за того, что ЭТоз в мушине протекает легче, чем в тканях, избыток образования ЭВЛ на фоне задержки эвакуации секрета может способствовать вторичному повреждению эпителия [1, 12, 38].

Терапевтические возможности влияния на внеклеточные ловушки

Основными группами лекарственных средств, применяемых для лечения пациентов с ХРС, являются интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), во время обо-

стрения – системные антибактериальные препараты [1]. Увеличить эффективность лечения могут также ирригационные мероприятия [1]. При воспалительных процессах грибковой этиологии может быть оправдано назначение противогрибковых препаратов [43]. Лечение направлено на купирование воспалительного процесса и нормализацию функционирования слизистой оболочки околоносовых пазух [43, 44].

Для повышения эффективности лечения во время обострения могут назначаться деконгестанты, антигистаминные и антилейкотриеновые препараты (при сопутствующей аллергии), мукоактивные и иммуностимулирующие лекарственные средства [1, 45].

Хотя назначение антибактериальной терапии не решает проблемы данной патологии [46], известно, что при ХРС длительный прием макролидов обладает иммуномодулирующим эффектом, в основе которого лежит усиление НЕТоза [3, 44]. Во время обострения ХРС это влияние может повышать возможности организма к элиминации патогена, тогда как при хроническом течении процесса избыток НВЛ может приводить к повреждению слизистой оболочки.

Связь использования других антибактериальных препаратов с метаболизмом внеклеточных ловушек не описана [3].

Известно, что интраназальные ГКС при длительном применении в процессе лечения больных ХРС оказывают положительное влияние на клиническое течение заболевания и качество жизни, особенно при первичном ХРС 2-го типа, ассоциированном с избыточной инфильтрацией слизистой оболочки полости носа эозинофилами. Использование такого ГКС, как дексаметазон, по данным литературы, *in vivo* не влияет на процесс НЕТоза, однако снижает апоптоз нейтрофилов [3]. Вместе с тем имеются сведения о снижении количества НВЛ на фоне применения данного препарата в условиях *in vitro* [47, 48].

Влияние ГКС на образование ЭВЛ при ХРС изучено недостаточно, хотя есть данные, что при хронических заболеваниях нижних ДП использование дексаметазона существенно снижает уровень ИЛ-8, ассоциированного с образованием ЭВЛ, а также уменьшает образование эозинофильных гранул, содержащих агрессивные ферменты и поддерживающих тяжелое течение БА [37].

В качестве одного из инвазивных способов купирования обострений ХРС может использоваться лечебно-диагностическая пункция верхнечелюстной и других пазух носа [44]. При отсутствии эффекта от консервативного лечения в среднем у 13–20% больных ХРС проводится хирургическое лечение, направленное на санацию очага воспаления с последующим восстановлением аэрации и дренирования пазухи [49].

Индивидуальные особенности строения полости носа и околоносовых структур у пациента могут способствовать поддержанию хронического воспалительного процесса. В таких случаях консервативное лечение даже при положительном клиническом эффекте сопровождается хирургическим вмешательством, направленным на коррекцию измененных внутриносовых структур, препятствующих адекватной аэрации или частичной и полной блокаде выводящих путей [43, 44]. Хирургическая санация синусов существенно снижает клинические проявления заболевания, однако рецидив ХРС наблюдается в 31% случаев [50]. Частота послеоперационных осложнений варьирует от 1,2 до 15,3%, и в 7% случаев требуется повторное хирургическое вмешательство [50].

Таким образом, существующие на сегодняшний день методы консервативного и хирургического лечения имеют потенциал к дальнейшему совершенствованию.

Заключение

Все упомянутое позволяет сделать вывод о недостаточной эффективности существующих методов лечения и важности поиска новых способов борьбы с ХРС, учитывающих

этиопатогенетические изменения в слизистой оболочке полости носа, в том числе метаболизм внеклеточных ловушек в тканях. Таким образом, внеклеточные ловушки, которые являются важным компонентом воспалительного процесса, могут оказаться основной мишенью при лечении ХРС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

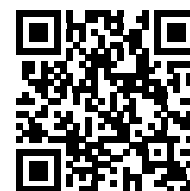
Литература/References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. S29):1-464. DOI:10.4193/Rhin20.600.2
2. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., и др. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:188 [Shamkina PA, Krivopalov AA, Ryazancev SV, et al. Epidemiologia khronicheskikh rinosinitov. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2019;3:188 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.28891
3. Hwang JW, Kim JH, Kim HJ, et al. Neutrophil extracellular traps in nasal secretions of patients with stable and exacerbated chronic rhinosinusitis and their contribution to induce chemokine secretion and strengthen the epithelial barrier. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(10):1306-20. DOI:10.1111/cea.13448
4. Jun YJ, Park SJ, Kim TH, et al. Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2 in patients with chronic rhinosinusitis and their possible contribution to local glucocorticoid activation in sinus mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:926-34.e6. DOI:10.1016/j.jaci.2014.03.033
5. Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. A substantial neutrophilic inflammation as regular part of severe type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):179-88.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2020.08.036
6. Cao Y, Chen F, Sun Y, et al. LL-37 promotes neutrophil extracellular trap formation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(7):990-9. DOI:10.1111/cea.13408
7. Takei H, Araki A, Watanabe H, et al. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukos Biol*. 1996;59:229-40. DOI:10.1002/jlb.59.2.229
8. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5. DOI:10.1126/science.1092385
9. Altincicek B, Stotzel S, Wygrecka M, et al. Host-derived extracellular nucleic acids enhance innate immune responses, induce coagulation, and prolong survival upon infection in insects. *J Immunol*. 2008;181(4):2705-12. DOI:10.4049/jimmunol.181.4.2705
10. Yousefi S, Gold JA, Andina N, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med*. 2008;14(9):949-53. DOI:10.1038/nm.1855
11. Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nat Immunol*. 2014;15(11):1017-25. DOI:10.1038/ni.2987
12. Ueki S, Konno Y, Takeda M, et al. Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: Their presence in secretions and functional attributes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):258-67. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.041
13. Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization. *Dev Cell*. 2018;44(5):542-53. DOI:10.1016/j.devcel.2018.01.019
14. Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood*. 2009;114(13):2619-22. DOI:10.1182/blood-2009-05-221606
15. Dicker AJ, Crichton ML, Pumphrey EG, et al. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):117-27. DOI:10.1016/j.jaci.2017.04.022
16. Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2661-71. DOI:10.1172/JCI61303
17. Jin X, Zhao Y, Zhang F, et al. Neutrophil extracellular traps involvement in corneal fungal infection. *Mol Vis*. 2016;22:944-52.
18. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science*. 2017;358(6367):1202-6. DOI:10.1126/science.aam8897
19. Kambas K, Mitroulis I, Ritis K. The emerging role of neutrophils in thrombosis—the journey of TF through NETs. *Front Immunol*. 2012;3:385. DOI:10.3389/fimmu.2012.00385
20. Park SY, Shrestha S, Youn YJ, et al. Autophagy Primes Neutrophils for Neutrophil Extracellular Trap Formation during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(5):577-89. DOI:10.1164/rccm.201603-0596OC
21. Muniz VS, Silva JC, Braga YAV, et al. Eosinophils release extracellular DNA traps in response to *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):571-85.e7. DOI:10.1016/j.jaci.2017.07.048
22. Hatano Y, Taniuchi S, Masuda M, et al. Phagocytosis of heat-killed *Staphylococcus aureus* by eosinophils: comparison with neutrophils. *APMIS*. 2009;117(2):115-23. DOI:10.1111/j.1600-0463.2008.00022.x
23. Linch SN, Kelly AM, Danielson ET, et al. Mouse eosinophils possess potent antibacterial properties *in vivo*. *Infect Immun*. 2009;77(11):4976-82. DOI:10.1128/IAI.00306-09

24. Ueki S, Melo RC, Ghiran I, et al. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood*. 2013;121(11):2074-83. DOI:10.1182/blood-2012-05-432088
25. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev*. 2011;242(1):161-77. DOI:10.1111/j.1600-065X.2011.01026.x
26. Persson C, Uller L. Theirs but to die and do: primary lysis of eosinophils and free eosinophil granules in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):628-33. DOI:10.1164/rccm.201311-2069OE
27. Melo RC, Liu L, Xenakis JJ, Spencer LA. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. *Allergy*. 2013;68(3):274-84. DOI:10.1111/all.12103
28. Spencer LA, Bonjour K, Melo RC, Weller PF. Eosinophil secretion of granule-derived cytokines. *Front Immunol*. 2014;5:496. DOI:10.3389/fimmu.2014.00496
29. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):362-9. DOI:10.1016/j.jaci.2005.03.049
30. Ueki S, Melo RC, Ghiran I, et al. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood*. 2013;121(11):2074-83. DOI:10.1182/blood-2012-05-432088
31. Neves JS, Perez SA, Spencer LA, et al. Eosinophil granules function extracellularly as receptor-mediated secretory organelles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(47):18478-83. DOI:10.1073/pnas.0804547105
32. Neves JS, Radke AL, Weller PF. Cysteinyl leukotrienes acting via granule membrane-expressed receptors elicit secretion from within cell-free human eosinophil granules. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):477-82. DOI:10.1016/j.jaci.2009.11.029
33. Hwang CS, Park SC, Cho HJ, et al. Eosinophil extracellular trap formation is closely associated with disease severity in chronic rhinosinusitis regardless of nasal polyp status. *Sci Rep*. 2019;9(1):8061. DOI:10.1038/s41598-019-44627-z
34. Zhang N, Van Crombruggen K, Gevaert E, Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases. *Allergy*. 2016;71(3):295-307. DOI:10.1111/all.12809
35. Wang H, Pan L, Liu Z. Neutrophils as a Protagonist and Target in Chronic Rhinosinusitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12(4):337-47. DOI:10.21053/ceo.2019.00654
36. Pothoven KL, Norton JE, Suh LA, et al. Neutrophils are a major source of the epithelial barrier disrupting cytokine oncostatin M in patients with mucosal airways disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(6):1966-78.e9. DOI:10.1016/j.jaci.2016.10.039
37. Choi Y, Le Pham D, Lee DH, et al. Biological function of eosinophil extracellular traps in patients with severe eosinophilic asthma. *Exp Mol Med*. 2018;50(8):1-8. DOI:10.1038/s12276-018-0136-8
38. Ueki S, Tokunaga T, Fujieda S, et al. Eosinophil ETosis and DNA Traps: a New Look at Eosinophilic Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(8):54. DOI:10.1007/s11882-016-0634-5
39. Collins MM, Nair SB, Der-Haroutian V, et al. Effect of using multiple culture media for the diagnosis of noninvasive fungal sinusitis. *Am J Rhinol*. 2005;19(1):41-5.
40. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope*. 2000;110(5 Pt. 1):799-813. DOI:10.1097/00005537-200005000-00010
41. Peterson CL, Laniel MA. Histones and histone modifications. *Curr Biol*. 2004;14(14):R546-51. DOI:10.1016/j.cub.2004.07.007
42. Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, et al. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(4):456-61. DOI:10.1016/j.anl.2010.11.016
43. Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Иванченко О.А., и др. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. Российское общество ринологов. М.: Практическая медицина, 2014 [Arefeva NA, Vishniakov VV, Ivanchenko OA, et al. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles. Clinical guidelines. Ed. AS Lopatin. Russian Society of Rhinologists. Moscow: Practical Medicine, 2014 (in Russian)].
44. Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2020 [Palchun VT. Otorhinolaryngology. National leadership. Moscow: Geotar-Media, 2020 (in Russian)].
45. Kim DW, Kim DK, Jo A, et al. Age-Related Decline of Neutrophilic Inflammation Is Associated with Better Postoperative Prognosis in Non-eosinophilic Nasal Polyps. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148442. DOI:10.1371/journal.pone.0148442
46. Kwon E, O'Rourke MC. Chronic Sinusitis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441934/> Accessed: 20.11.2020.
47. Vargas A, Boivin R, Cano P, et al. Neutrophil extracellular traps are downregulated by glucocorticoids in lungs in an equine model of asthma. *Respir Res*. 2017;18(1):207. DOI:10.1186/s12931-017-0689-4
48. Laponi MJ, Carestia A, Landoni VI, et al. Regulation of neutrophil extracellular trap formation by anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;345(3):430-7. DOI:10.1124/jpet.112.202879
49. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015;14:Doc11. DOI:10.3205/cto000126
50. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):56-62. DOI:10.2500/ajra.2017.31.4402

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU