

УДК 616-092

Влияние курсового приёма цинка на эффективность эндоскопического хирургического лечения хронического риносинусита у детей и активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа

Алексеев С.И.^{1,2,3}, Скальный А.В.^{4,5}, Карпищенко С.А.^{3,6}, Артюшкин С.А.², Барашкова С.В.³, Дворянчиков В.В.¹, Аникин И.А.^{1,3}, Тиньков А.А.^{4,5}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
- ³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса». 193036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8
- ⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- ⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов». 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Несмотря на указания на роль цинка в функции реснитчатого эпителия, данные относительно влияния коррекции обмена цинка на цилиарную функцию у пациентов с хроническим риносинуситом отсутствуют. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности хирургического лечения, активности мукоцилиарного аппарата, а также местной воспалительной реакции слизистой оболочки носа в послеоперационном периоде у детей с хроническим риносинуситом на фоне применения цинка.

Методы. Обследовано 192 ребенка с хроническим риносинуситом, в лечении которых применялась эндоскопическая риносинусохирургия. Из них 131 ребенок в послеоперационном периоде получал стандартные назначения, тогда как 61 ребенок дополнительно получал цинк в суточной дозе 10 мг в течение 90 дней. Оценка концентрации цинка в сыворотке крови осуществлялась методом ИСП-МС. Для определения функции цилий использована видеоцитоморфометрия. Определение эффективности лечения осуществлялось с использованием опросника SNOT-20, а также шкал Лунд-Кеннеди и Лунд-Маккей.

Результаты. Проведение эндоскопической операции приводило к достоверному снижению значений шкал SNOT-20, Лунд-Кеннеди и Лунд-Маккей у пациентов вне зависимости от приема цинка. В то же время, пациенты, принимавшие цинк, характеризовались достоверно меньшим риском ревизионной хирургии. Цинк также оказывал значительное влияние на функционирование реснитчатого эпителия. В частности, к 12-му месяцу наблюдения количество клеток с подвижными цилиями, частота биения цилий, длина цилий и выживаемость клеток у пациентов, принимавших цинк, превышала соответствующие показатели в контрольной группе. Повышение уровня цинка в организме также сопровождалось многократным снижением количества инфильтрирующих слизистую оболочку нейтрофилов и лимфоцитов.

Заключение. Предполагается, что цинк ускоряет репаративные процессы в слизистой оболочке носа и обладает противовоспалительным действием.

Ключевые слова: хронический риносинусит; мукоцилиарный клиренс; цинк; воспаление; цилии

Для цитирования: Алексеев С.И., Скальный А.В., Карпищенко С.А., Артюшкин С.А., Барашкова С.В., Дворянчиков В.В., Аникин И.А., Тиньков А.А. Влияние курсового приёма цинка на эффективность эндоскопического хирургического лечения хронического риносинусита у детей и активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа. *Патогенез*. 2021; 19(2): 73-82.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.73-82

Для корреспонденции: Тиньков Алексей Алексеевич, e-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.03.2021

The impact of zinc supplementation on the outcome of endoscopic sinus surgery and ciliary function of the nasal mucosa in children with chronic rhinosinusitis

Alekseenko S.I.^{1,2,3}, Skalny A.V.^{4,5}, Karpischenko S.A.^{3,6}, Artyushkin S.A.², Barashkova S.V.³, Dvoryanchikov V.V.¹, Anikin I.A.^{1,3}, Tinkov A.A.^{5,6}

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Bronnitskaya St. 9, St. Petersburg 190013, Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Kirochnaya St. 41, St. Petersburg 191015, Russian Federation

³ K.A. Rauhfus Saint Petersburg Children's Municipal Multi-specialty Clinical Center of High Medical Technology, Ligovskiy Prospekt 8, St. Petersburg 191036, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya St. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

⁵ Russian University of Peoples' Friendship, Miklukho-Maklaya St. 6, Moscow 117198, Russian Federation

⁶ I.P. Pavlov St. Petersburg First State Medical University, L'va Tolstogo St. 6-8, St. Petersburg 197022, Russian Federation

Despite the presence of certain indications of the role of zinc in ciliated epithelium functioning, data on the potential effect of Zn supplementation in ciliary function in patients with chronic rhinosinusitis are absent. **The aim** of this study was to evaluate the efficiency of surgical treatment, ciliary activity, as well as local inflammation of nasal mucosa in children with chronic rhinosinusitis undergoing functional endoscopic surgery.

Methods. 192 pediatric patients with chronic rhinosinusitis were examined. 131 patients received standard postoperative prescriptions, whereas 61 children received 10 mg Zn daily for 90 days. Serum Zn concentrations were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry. Ciliary function was evaluated by video cytomorphometry. Surgery efficiency was assessed with a SNOT-20 questionnaire, as well as with Lund-Kennedy and Lund-Mackay scales.

Results. Functional endoscopic sinus surgery resulted in a significant decrease in total SNOT-20, Lund-Kennedy, and Lund-Mackay scores independent of Zn supplementation. At the same time, Zn supplemented patients had a significantly lower risk of revision surgery. Zn also had a significant impact on ciliary function. Specifically, up to the 12th mo postoperatively, Zn supplementation resulted in higher number of cells with motile cilia, ciliary beat frequency, ciliary length, and cell viability as compared to controls. Increased Zn status was also associated with a manifold decrease in mucosal neutrophil and lymphocyte infiltration.

Conclusions. It is proposed that Zn enhances reparative processes in nasal mucosa and possesses anti-inflammatory activity.

Key words: chronic rhinosinusitis; mucociliary clearance, zinc, inflammation, cilia

For citation: Alekseenko S.I., Skalny A.V., Karpischenko S.A., Artyushkin S.A., Barashkova S.V., Dvoryanchikov V.V., Anikin I.A., Tinkov A.A. [The impact of zinc supplementation on the outcome of endoscopic sinus surgery and ciliary function of the nasal mucosa in children with chronic rhinosinusitis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(2): 73-82. (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.73-82

For correspondence: Tinkov Aleksey Alekseyevich, e-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 20.03.2021

Введение

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [1]. ХРС связан со значительным снижением качества жизни [2] вследствие локальных и системных проявлений [3]. Консервативная терапия ХРС включает орошение слизистой оболочки носа изотоническими солевыми растворами, применение топических кортикостероидных спреев, а также пероральных антибиотиков, тогда как в случае резистентных к терапии форм применяется хирургическое лечение [4]. В последнем случае методом выбора является функциональная эндоскопическая риносинусохирургия [4]. Данный подход продемонстрировал высокую эффективность и безопасность по сравнению с традиционной хирургией наружными доступами [5].

Одним из звеньев патогенеза хронического риносинусита является нарушение мукоцилиарного клиренса [6]. В норме мукоцилиарный клиренс является защитным механизмом, направленным на удаление биологи-

ческих и химических патогенов из дыхательных путей. Дисфункция мукоцилиарного аппарата сопровождается задержкой слизи, нарушением удаления патогенных частиц, а также воспалительной реакцией [7]. Ранее проведенные нами исследования показали, что как хронический, так и острый риносинусит ассоциирован с нарушением функций цилий реснитчатого эпителия [8]. Несмотря на то, что функциональная эндоскопическая хирургия способствует восстановлению мукоцилиарного транспорта (МЦТ) при ХРС, данный процесс характеризуется длительным течением [9].

Отдельными исследованиями продемонстрировано наличие дефицита цинка при хроническом риносинусите [10]. В ходе ранее проведенных нами работ также показано, что дети с ХРС характеризуются достоверно меньшим уровнем цинка в цельной крови и волосах по сравнению со здоровыми обследуемыми [11]. Также стоит отметить, что цинк принимает непосредственное участие в функционировании цилиарного аппарата эпителия верхних и нижних дыхательных путей [12]. Учитывая предположение о роли дефицита цинка в па-

тогенезе ХРС [13], а также рекомендациях о применении данного элемента в лечении острого риносинусита, возникает вопрос о возможном использовании цинка в качестве адьювантной терапии ХРС.

В этой связи, целью настоящего исследования явилась оценка эффективности хирургического лечения, активности мукоцилиарного аппарата, а также местной воспалительной реакции слизистой оболочки носа в послеоперационном периоде на фоне применения цинка.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами, установленными в Хельсинской декларации (1964 г.), и её последними поправками (2013). Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), протокол №10-07/11/2018. Перед включением в исследование родителями были подписаны формы информированного согласия.

Исследование проведено в Детском городском многопрофильном клиническом центре высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса (Санкт-Петербург, Россия) с 2018 по 2020 годы. В ходе работы обследовано 192 ребенка с хроническим риносинуситом, в лечении которых было применена функциональная эндоскопическая риносинусохирургия. Из них 131 ребенок в послеоперационном периоде получал стандартные назначения в виде местного орошения слизистой оболочки носа 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида в течение года после операции, тогда как 61 ребенок дополнительно к этому лечению получали цинка аспарагинат перорально в виде таблетированной формы в суточной дозе 40 мг в течение 90 дней (10 мг/сут цинка).

Интегральная оценка тяжести хронического риносинусита и, как следствие, эффективности хирургического лечения, осуществлялась на основе оценки качества жизни в соответствии с опросником SNOT-20 (sinonasal outcome test 20) [14] а также эндоскопических и компьютерно-томографических признаков патологии полости носа и околоносовых пазух, до операции и через 6 месяцев после эндоскопической синусотомии. Помимо этого, обследование включало оценку сывороточной концентрации цинка, функции цилий реснитчатого эпителия, и цитологический анализ слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, в дооперационном (0 месяцев), а также послеоперационном периоде — в контрольных точках 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Эндоскопическое исследование и синусотомия были проведены под общей анестезией с использованием оборудования Karl Storz, включая жёсткие эндоскопы (0°, 30°, 45°) диаметром 2,7, 3,0 и 4,0 мм, источник холодного света Xenon 300, а также видеокамеры Telecam SLII (Karl Storz, GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany). Лезвия Tricut Blade 4.0 mm, Silver Bullet Blade 4.0, RAD12 Blade 4.0, RAD 40 Blade 3.5 и Straight-

shot® M4 микродебридор (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) использовались для иссечения патологических тканей. Эндоскопическое исследование слизистой оболочки носа включало в себя оценку цвета, отека, характеристики выделений с последующей комплексной оценкой по системе Lund-Kennedy [15].

Компьютерная томография проводилась с использованием спирального сканера Somatom Emotion (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). В ходе исследования оценивалась распространенность патологического процесса по степени затемнения околоносовых пазух и блока остиомеатальных комплексов с последующей комплексной оценкой полученных данных с использованием шкалы Lund-Mackay [16].

Оценка функционирования цилий реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа и параназальных синусов осуществлялась с использованием высокоскоростной видеомикроскопии. Образцы клеток были получены посредством браш-биопсии слизистой оболочки носа со средней носовой раковины без предварительной местной анестезии. Исследование клеточной суспензии проводилось с использованием микроскопа Nikon Eclipse E200 (Nikon, Japan), оснащенного высокоскоростной видеокамерой Basler (Basler AG, Germany), с регистрацией видео (70-100 fps). Морфометрический анализ полученных видеочастот осуществлялся посредством MMC Multimeter software (MMCSoft, Russia). В ходе анализа проводилась регистрация доли клеток с подвижными цилиями (%), частота биения цилий (Гц), длина цилий (мкм) и выживаемость клеток (мин).

Другая порция образца наносилась на предметное стекло с помощью автоматической цитоцентрифуги (Cyto-Tek; Sakura, Tokyo, Japan) с последующим окрашиванием гематоксилином Харриса по методу Папаниколау и эозин-метиленовым синим по методу Грюнвальд-Гимза для цитологического анализа. В ходе настоящего исследования проводилась регистрация количества нейтрофилов и лимфоцитов в образце браш-биопсии слизистой оболочки носа.

Определение концентрации цинка (мкг/л) в образцах сыворотки крови осуществлялось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с использованием NexION 300D (PerkinElmer Inc., Shelton, CT, USA), оснащенного автодозатором ESI SC-2 DX4 (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE, USA). Калибровка системы производилась с использованием стандартных растворов цинка Universal Data Acquisition Standards Kits (PerkinElmer Inc., Shelton, CT, USA). Стандартные растворы иттрия (Yttrium) и родия (Rhodium) Pure Single-Element Standard (PerkinElmer Inc., Shelton, CT 06484, USA) были использованы для внутренней онлайн стандартизации. Контроль качества ежедневно проводился посредством анализа сертифицированных референтных образцов ClinCheck Plasma Controls (lot 129, levels 1 and 2, RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Germany). Коэффициент соответствия фактических значений сертифицированным составлял 88%-111%.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10 (Statsoft, USA). Для оценки значимости общей тенденции использовался непараметрический дисперсионный анализ Фридмана (Friedman ANOVA, для множественных сравнений), для оценки изменения анализируемых параметров в динамике наблюдения использовался критерий знаков (Sign test, для парных сравнений «до – после»). Сравнение групповых показателей у детей, получавших и не получавших препарат цинка, осуществлялось в соответствующих контрольных точках с использованием непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Результаты применяемых тестов считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о значительном влиянии приема цинка на концентрацию металла в сыворотке крови пациентов в послеоперационном периоде (рис. 1). Так, пациенты контрольной группы характеризовались снижением уровня цинка в сыворотке крови на 14% через 3 месяца после эндоскопической операции ($p < 0,001$). Несмотря на относительное увеличение концентрации цинка на дальнейших этапах наблюдения, в целом мы выявили общую тенденцию к снижению уровня цинка за период наблюдений ($p = 0,005$), и через год после операции сывороточная концентрация цинка оставалась сниженной на 8% относительно исходных показателей ($p = 0,049$).

В свою очередь, приём цинка предотвращал снижение уровня металла в сыворотке через 3 месяца после операции. При этом уровень цинка в группе коррекции на данном этапе наблюдения превышал соответствующие показатели в контрольной группе на 13% ($p < 0,001$). Оценка концентрации цинка в сыворотке пациентов в течение 12 месяцев после хирургии продемонстрировала отсутствие снижения данного показателя у пациентов, получавших препарат цинка ($p = 0,540$).

Общая оценка эффективности лечения ХРС по SNOT-20, равно как и по шкалам Lund-Kennedy и Lund-Mackay значимо снижалась после эндоскопической операции в обеих группах (табл. 1). В то же время, на фоне отсутствия различий в дооперационных показателях SNOT-20, через 12 месяцев после операции пациенты, прошедшие курс приёма цинка, характеризовались на 16% меньшей оценкой по шкале SNOT-20 ($p < 0,001$). В оценке по шкалам Lund-Kennedy и Lund-Mackay значимые различия между группами пациентов в послеоперационном периоде отсутствовали.

Кроме того, отмечено существенное влияние цинка на течение послеоперационного периода. В частности, пациенты, принимающие препарат цинка, в 100% случаев не нуждались в ревизионной хирургии, тогда как 9% пациентам из контрольной группы проведена ревизионная хирургия.

В значительной степени более выраженным являлось влияние цинка на показатели функции цилиарного эпителия у детей с ХРС в послеоперационном периоде (табл. 2). В частности, в контрольной группе за год после оперативного лечения ХРС доля клеток с подвижными цилиями увеличилась на 30% относительно ис-

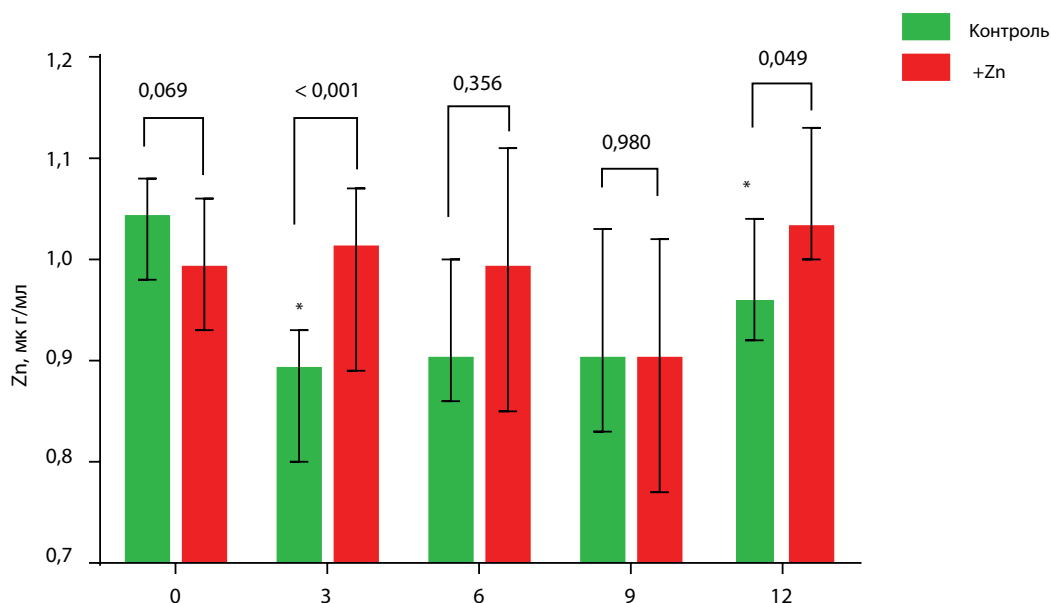


Рис. 1. Динамика изменения сывороточной концентрации цинка в послеоперационном периоде у пациентов с хроническим риносинуситом, не принимавших (контроль) и принимавших (+Zn) цинк. Статистическая значимость межгрупповых различий на каждом из сроков наблюдения указана в сносках. Статистическая значимость отличий от исходных показателей (месяц наблюдения «0») в группах обозначены *.

ходных значений, хотя общая тенденция лишь приближалась к уровню статистической значимости ($p = 0,077$). В то же время, у обследуемых, получавших препарат цинка, к 12 месяцам послеоперационного периода значения анализируемого параметра увеличились более чем в два раза относительно исходных показателей, и об-

щая тенденция была статистически значима ($p < 0,001$). Важно отметить, что несмотря на отсутствие значимых различий в количестве клеток с подвижными цилиями в дооперационном периоде, значения в группе коррекции на 6, 9 и 12 месяц наблюдения превышали соответствующие контрольные показатели более чем в три

Таблица 1

Показатели эффективности эндоскопического лечения хронического риносинусита у детей на фоне приема препарата цинка

Параметр		Контроль (С)	Zn	p (C-Zn)
SNOT-20	До	38 (32; 43)	39 (33; 46)	0,344
	После	25 (23; 28)	21 (20; 23)	< 0,001 *
	p (до-после)	< 0,001 *	< 0,001 *	
Lund-Mackay	До	6 (2; 8)	8 (6; 11)	< 0,001 *
	После	1 (0; 2)	0 (0; 2)	0,209
	p (до-после)	< 0,001 *	< 0,001 *	
Lund-Kennedy	До	4 (2; 4)	4 (4; 4)	< 0,001 *
	После	1 (0; 2)	1 (1; 1)	0,543
	p (до-после)	< 0,001 *	< 0,001 *	

Примечания: данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала; значения p (C-Zn) отражают значимость различий между группами в каждый из этапов наблюдения; статистическая значимость изменения показателей за время наблюдения внутри групп приведена как «p (до-после)».

Таблица 2.

Характеристика цилиарной функции в послеоперационном периоде у пациентов с ХРС на фоне курсового приема цинка

Параметр	Этап (мес)	Контроль (С)	Zn	p (C-Zn)
Доля клеток с подвижными цилиями (%)	0	50 (10; 80)	40 (10; 70)	0,498
	3 мес	50 (1; 70) ^{0,175}	50 (10; 70) ^{0,505}	0,478
	6 мес	20 (0; 70) ^{0,074}	70 (60; 90) ^{<0,001}	< 0,001 *
	9 мес	70 (30; 80) ^{0,451}	80 (70; 90) ^{<0,001}	< 0,001 *
	12 мес	65 (30; 90) ^{0,077}	85 (80; 90) ^{<0,001}	0,006 *
Частота биения цилий (Гц)	0	7,64 (5,11; 9,54)	6,64 (0,00; 8,66)	0,007 *
	3 мес	7,10 (0,00; 8,36) ^{0,760}	6,37 (0,00; 7,48) ^{0,025}	0,089
	6 мес	7,23 (0,00; 8,54) ^{0,551}	7,98 (6,42; 9,27) ^{0,001}	0,008 *
	9 мес	7,53 (5,77; 9,69) ^{0,488}	8,33 (7,26; 9,63) ^{0,010}	0,078
	12 мес	7,60 (6,13; 8,57) ^{0,308}	7,87 (7,45; 8,948) ^{0,066}	0,040 *
Длина цилий (мкм)	0	5,78 (4,33; 6,53)	5,89 (4,62; 6,48)	0,702
	3 мес	5,485 (0,00; 6,40) ^{0,880}	5,6 (0,00; 6,23) ^{0,254}	0,957
	6 мес	4,53 (0,00; 6,30) ^{0,360}	6,38 (5,77; 6,80) ^{0,002}	< 0,001 *
	9 мес	5,76 (4,14; 6,56) ^{0,575}	6,27 (5,90; 6,79) ^{0,055}	0,008 *
	12 мес	6,14 (5,58; 6,53) ^{0,010}	6,27 (6,21; 6,89) ^{0,010}	0,052
Выживаемость клеток (мин)	0	25 (15; 30)	25 (18; 30)	0,515
	3 мес	20 (8; 30) ^{0,021}	20 (13; 25) ^{0,030}	0,540
	6 мес	25 (4; 30) ^{0,069}	30 (25; 30) ^{<0,001}	< 0,001 *
	9 мес	25 (20; 30) ^{0,735}	30 (30; 30) ^{<0,001}	< 0,001 *
	12 мес	28 (22; 30) ^{0,019}	30 (30; 30) ^{0,001}	0,006 *

Примечания: данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала; значения p (C-Zn) отражают значимость различий между группами в каждый из этапов наблюдения; надстрочные знаки отражают значения p при сравнении с дооперационными показателями (наблюдения внутри групп).

раза ($p < 0,001$), на 14% ($p < 0,001$) и на 31% ($p = 0,006$), соответственно.

В соответствии с большей выраженностью синоназальной патологии согласно шкалам Lund-Kennedy и Lund-Mackay, дооперационные значения частоты биения цилий у детей с ХРС, получавших цинк, были ниже контрольных показателей на 13% ($p = 0,007$). В контрольной группе динамики данного показателя на протяжении года мы не обнаружили ($p = 0,308$). В группе коррекции общая тенденция к возрастанию показателя была ниже уровня статистической значимости ($p = 0,066$), при этом к 3 месяцам послеоперационного периода частота биения цилий снижалась, в 6 месяцев и далее выявлено, наоборот, возрастание анализируемого параметра. В группе, получающей цинк, через год после эндоскопической операции частота биения цилий превышала исходные показатели на 19% ($p = 0,066$). Важно отметить, что частота биения цилий в 6, 9 и 12 месяцев послеоперационного периода у пациентов группы коррекции превышала соответствующие показатели группы контроля на 10% ($p = 0,008$), 11% ($p = 0,078$) и 4% ($p = 0,040$), соответственно.

Иной характер изменений отмечался при анализе изменений длины цилий. Как в группе контроля, так и в группе пациентов, принимающих цинк, за время наблюдения обнаружено возрастание данного показателя ($p = 0,010$ в обеих группах). Однако длина цилий у пациентов, получавших препарат цинка, в 6, 9 и 12 месяцев после операции превышала соответствующие показатели в группе контроля на 41% ($p < 0,001$), 9% ($p = 0,008$) и 2% ($p = 0,052$) соответственно.

Выживаемость клеток эпителия слизистой оболочки носа и околоносовых пазух характеризовалась значимым снижением через 3 месяца после операции как в группе контроля, так у пациентов, получавших цинк. Однако уже с 6 месяцев после операции в группе коррекции выявлен значимый рост выживаемости кле-

ток – в отличие от контроля (различия показателей между группами значимы, $p < 0,001$). К концу периода наблюдения (12 месяцев) выживаемость клеток эпителия увеличилась на 11% ($p = 0,019$) и 20% ($p = 0,010$) в группах контроля и коррекции, соответственно. Превышение значений анализируемого параметра в группе пациентов, принимающих цинк, отмечалось в 6, 9 и 12 месяцев, составляя 20% ($p < 0,001$), 20% ($p < 0,001$) и 11% ($p = 0,006$) от контроля, соответственно.

Наряду с оценкой функции цилиарного эпителия также было проведено цитологическое исследование слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с целью выявления нейтрофилов и лимфоцитов (табл. 3). Установлено, что в группе контроля данные показатели на протяжении года значимо не изменялись ($p = 1,000$ и $p = 0,215$ соответственно). В группе коррекции выявлено значимое снижение числа нейтрофилов ($p < 0,001$), при этом межгрупповые различия достигали уровня статистической значимости через 9 и 12 месяцев после операции.

Количество лимфоцитов в биоптате слизистой оболочки носа и околоносовых пазух характеризовалось сходными изменениями в послеоперационном периоде. При этом применение цинка предотвращало достоверное увеличение количества лимфоцитов уже через 3 месяца после эндоскопической операции.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования, с одной стороны, свидетельствуют о клинической эффективности применения функциональных эндоскопических риносинусо-хирургических вмешательств при лечении ХРС у детей – несмотря на то, что нарушения мукоцилиарного клиренса персистируют длительное время в послеоперационном периоде, являясь факторами риска развития рецидива заболевания. С другой сторо-

Таблица 3.

Влияние цинка на количество нейтрофилов и лимфоцитов (в поле зрения, 400-кратное увеличение) в образцах браш-биопсии слизистой носа пациентов с ХРС после эндоскопической операции

Параметр	Этап (мес)	Контроль (С)	Zn	p (С-Zn)
Нейтрофилы	0	6 (1; 20)	6 (1; 20)	0,809
	3 мес	18 (3; 40) ^{0,200}	15 (3; 30) ^{1,000}	0,267
	6 мес	5 (1; 25) ^{0,185}	4 (1; 15) ^{0,011}	0,480
	9 мес	10 (5; 25) ^{0,012}	1 (1; 5) ^{<0,001}	< 0,001 *
	12 мес	10 (1; 20) ^{1,000}	1 (1; 1) ^{<0,001}	< 0,001 *
Лимфоциты	0	1 (0; 5)	1 (0; 5)	0,450
	3 мес	3 (2; 6) ^{0,522}	1 (0; 4) ^{0,442}	0,001 *
	6 мес	1 (0; 4) ^{0,055}	1 (0; 1) ^{0,082}	0,070
	9 мес	3 (1; 6) ^{0,760}	0 (0; 1) ^{<0,001}	< 0,001 *
	12 мес	3 (1; 5) ^{0,215}	0 (0; 0) ^{<0,001}	< 0,001 *

Примечания: представление данных и обозначения уровня статистической значимости – как в табл. 2.

ны, применение цинка способствовало существенно улучшению показателей функции цилиарного эпителия и снижению интенсивности воспаления в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух.

Настоящие наблюдения в целом согласуются с результатами ранее проведенных работ, свидетельствующих о длительном процессе восстановления мукоцилиарного аппарата после функциональной эндоскопической риносинусхирургии. В частности, несмотря на тенденцию к достоверному снижению времени сахаринового теста уже к 3 месяцам после операции, полная нормализация может занимать не меньше 6 месяцев [17]. В ходе другого исследования также было установлено, что к 6 месяцам послеоперационного периода отмечается увеличение количества клеток без цилий, хотя выраженность метаплазии снижалась [18]. Более того, частота биения цилий у пациентов с рецидивирующим синуситом была снижена как через 6, так и через 12 месяцев после проведения операции [19]. Также стоит отметить, что интенсивность инфильтрации слизистой оболочки нейтрофилами и макрофагами достоверно взаимосвязана с выраженностью отёка и фиброза ткани после эндоскопической операции [20].

Наряду с выявленными нарушениями мукоцилиарного аппарата у детей с ХРС в послеоперационном периоде также отмечается достоверное снижение сывороточной концентрации цинка. Предполагается, что данное обстоятельство обусловлено увеличенной потребностью тканей в цинке в процессе репарации повреждений [21], а также перераспределением цинка в поврежденные ткани [22]. В свою очередь, применение

цинка предотвращало послеоперационное снижение концентрации металла в сыворотке крови детей с ХРС, а также сопровождалось улучшением показателей функции реснитчатого эпителия и инфильтрации слизистой оболочки носа и околоносовых пазух нейтрофилами и лимфоцитами.

Положительное влияние цинка на мукоцилиарный аппарат может быть обусловлено непосредственной ролью металла в функционировании цилий [23]. В частности, показано, что цинк повышает частоту биения цилий по Ca^{2+} -зависимому механизму [24]. В то же время, дефицит цинка сопровождается достоверным снижением количества и длины цилий [25]. Настоящие наблюдения согласуются с данными о локализации ионов Zn^{2+} в базальных тельцах цилий респираторного реснитчатого эпителия и их участии в редокс регуляции выживаемости клеток посредством влияния на активность каспазы-3 [26], а также защите базальных телц и тубулина цилий от окислительного повреждения [27].

Снижение выраженности инфильтрации слизистой оболочки носа и околоносовых пазух под влиянием приема цинка согласуется с данными о его противовоспалительной активности. Так, в частности, цинк способен тормозить активацию фактора транскрипции NF- κ B с последующим ингибированием продукции провоспалительных цитокинов [28]. Данные механизмы обуславливают ранее выявленную взаимосвязь между дефицитом цинка в слизистой оболочке носа, эозинофилией, продукцией провоспалительных цитокинов и сниженной продукцией коллагена при ХРС [29]. Предполагаемые механизмы, обуславливающие влияние цинка на

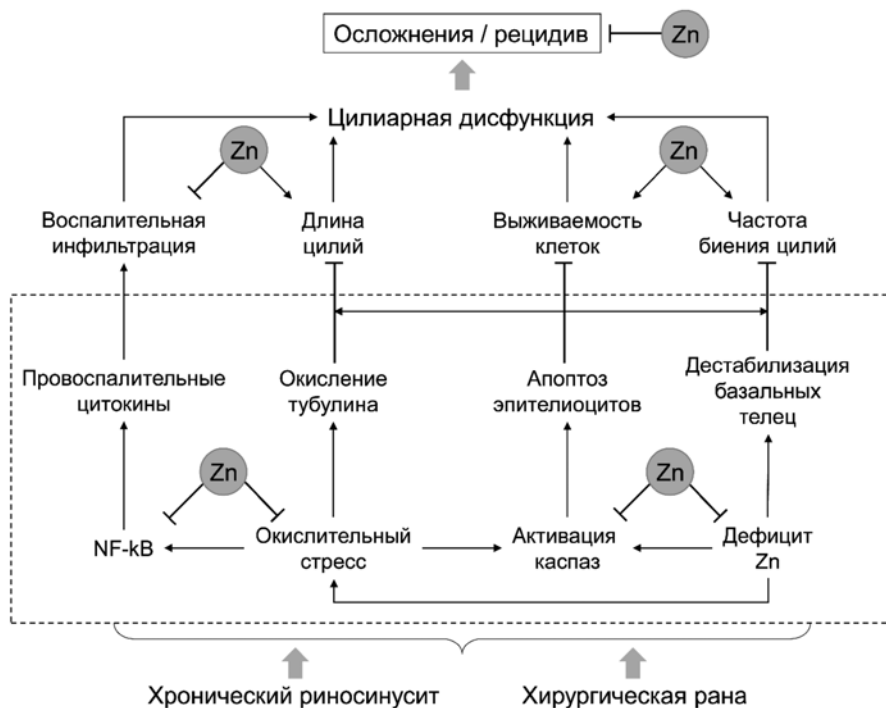


Рис. 2. Предполагаемые механизмы, обуславливающие влияние цинка на активность цилий и воспалительную реакцию в слизистой оболочке носа.

активность цилий и воспалительную реакцию в слизистой оболочке носа, в обобщённом виде представлены на рис. 2.

Суммируя вышесказанное, результаты проведенного исследования, поддерживаемые литературными данными, указывают на то, что протективный эффект цинка при ХРС в послеоперационном периоде может быть обусловлен с одной стороны – непосредственным участием в функционировании цилиарного аппарата и регуляции жизненного цикла реснитчатого эпителия, тогда как с другой стороны – противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом цинка [30].

Важно отметить, что групповые различия были наиболее заметны в 3–6 месяцев после операции. Уменьшение различий к концу периода наблюдения (12 месяцев) между группами цинка и контроля свидетельствуют о том, что прием цинка ускоряет репаративные процессы в мерцательном эпителии носовой полости после эндоскопического лечения ХРС у детей.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу перспективности использования препаратов цинка в качестве адьювантной терапии хронического риносинусита у детей.

Список литературы

- Kennedy A.A., Gerber M.E. *Burden and health impact of pediatric rhinosinusitis*. In: Pediatric Rhinosinusitis. Springer: Cham, 2020: 9–15. DOI: 10.1007/978-3-030-22891-0_2
- Phillips K.M., Hoehle L.P., Bergmark R.W., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Acute Exacerbations Mediate Quality of Life Impairment in Chronic Rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5(2): 422–426. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.015
- Brietzke S.E., Shin J.J., Choi S., Lee J.T., Parikh S.R., Pena M., Prager J.D., Ramadan H., Veling M., Corrigan M., Rosenfeld R.M. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 151(4): 542–553. DOI: 10.1177/0194599814549302
- Chandy Z., Ference E., Lee J.T. Clinical Guidelines on Chronic Rhinosinusitis in Children. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2019; 19(2): 14. DOI: 10.1007/s11882-019-0845-7
- Alekseenko S., Karpishchenko S. Comparison of the efficiency and safety of endonasal and open rhinosurgery in children. *Laryngoscope.* 2020; 130(4): 1056–1063. DOI: 10.1002/lary.28145
- Wynne M., Atkinson C., Schlosser R. J., Mulligan J.K. Contribution of Epithelial Cell Dysfunction to the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2019; 33(6): 782–790. DOI: 10.1177/1945892419868588
- London N.R., Jr, Lane A.P. Innate immunity and chronic rhinosinusitis: What we have learned from animal models. *Laryngoscope Invest. Otolaryngol.* 2016; 1: 49–56. DOI: 10.1002/liot.21
- Alekseenko S., Karpishchenko S., Barashkova S. Comparative Analysis of Mucociliary Clearance and Mucosal Morphology Using High-Speed Videomicroscopy in Children with Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2021; 1945892420988804. DOI: 10.1177/1945892420988804
- Alekseenko S., Karpishchenko S., Artyushkin S., Barashkova S., Anikin I. Ciliary function and sinonasal mucosal cytology in pediatric patients with chronic rhinosinusitis during a year after functional endoscopic sinus surgery. *Rhinology.* 2021. DOI: 10.4193/Rhin20.642
- Unal M., Tamer L., Pata Y.S., Kilic S., Degirmenci U., Akbaş Y., Görür K., Atik U. Serum levels of antioxidant vitamins, copper, zinc and magnesium in children with chronic rhinosinusitis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2004; 18(2): 189–192. DOI: 10.1016/j.jtemb.2004.07.005
- Alekseenko S.I., Skalny A.V., Ajsuvakova O.P., Skalnaya M.G., Notova S.V., Tinkov A.A. Mucociliary transport as a link between chronic rhinosinusitis and trace element dysbalance. *Med. Hypotheses.* 2019; 127: 5–10. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.03.007
- Zalewski P.D., Truong-Tran A.Q., Grosser D., Jayaram L., Murgia C., Ruffin R.E. Zinc metabolism in airway epithelium and airway inflammation: basic mechanisms and clinical targets. A review. *Pharmacol. Ther.* 2005; 105(2): 127–149. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.09.004
- Alekseenko S.I., Skalny A.V., Karpishchenko S.A., Tinkov A.A. Serum, Whole Blood, Hair, and Mucosal Essential Trace Element and Mineral Levels in Children with Verified Chronic Rhinosinusitis Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021; 199(6): 2112–2120. DOI: 10.1007/s12011-020-02333-2
- Piccirillo J.F., Merritt M.G., Jr, Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 126(1): 41–47. DOI: 10.1067/mhn.2002.121022
- Huang Z.Z., Chen X.Z., Huang J.C., Wang Z.Y., Li X., Chen X.H., Lai X.P., Chang L.H., Zhang G.H. Budesonide nasal irrigation improved Lund–Kennedy endoscopic score of chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019; 276(5): 1397–1403. DOI: 10.1007/s00405-019-05327-6
- Hopkins C., Browne J.P., Slack R., Lund V., Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007; 137: 555–561. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.02.004
- Harugop A.K.S., Deepthi B., Hanumaiah S., Nayak S.P., Ankale N.R., Bellad S.A. Does Endoscopic Sinus Surgery (ESS) Retrieve Mucociliary Clearance of Maxillary Sinus: Prospective Study at a Tertiary Care Hospital. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 71(Suppl 3): 2210–2213. DOI: 10.1007/s12070-019-01666-2
- Toskala E., Rautiainen M. Electron microscopy assessment of the recovery of sinus mucosa after sinus surgery. *Acta Otolaryngol.* 2003; 123(8): 954–959. DOI: 10.1080/00016480310005110
- Shi S., Zhang C., Yu Q., Bai J., Wang K. Objective assessment of nasal function changes after revision endoscopic sinus surgery in patients with recurrent sinusitis. *Lin Chuang er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi [J. Clin. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg].* 2020; 34(5): 444–446. [Article in Chinese]
- Watelet J.B., Demetter P., Claeys C., Cauwenberge P., Cuvelier C., Bachtart C. Wound healing after paranasal sinus surgery: neutrophilic inflammation influences the outcome. *Histopathology.* 2006; 48(2): 174–181. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02310.x
- Coger V., Million N., Rehbock C., Sures B., Nachev M., Barcikowski S., Wistuba N., Strauß S., Vogt P.M. Tissue concentrations of zinc, iron, copper, and magnesium during the phases of full thickness wound healing in a rodent model. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 191(1): 167–176. DOI: 10.1007/s12011-018-1600-y
- King J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(2): 679–684. DOI: 10.3945/ajcn.110.005744
- Suzuki M., Suzuki T., Watanabe M., Hatakeyama S., Kimura S., Nakazono A., Honma A., Nakamaru Y., Vreugde S., Homma A. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases. *Allergol. Int.* 2021; 70(2): 190–200. DOI: 10.1016/j.alit.2020.09.007
- Woodworth B.A., Zhang S., Tamashiro E., Bhargava G., Palmer J.N., Cohen N.A. Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2010; 24(1): 6–10. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3379
- Darma A., Ranuh R.G., Merbawani W., Setyoningrum R.A., Hidajat B., Hidayati S.N. Zinc supplementation effect on the bronchial cilia length, the number of cilia, and the number of intact bronchial cell in zinc deficiency rats. *Indonesian Biomed. J.* 2020; 12(1): 78–84.
- Carter J.E., Truong-Tran A.Q., Grosser D., Ho L., Ruffin R.E., Zalewski P.D. Involvement of redox events in caspase activation in zinc-depleted airway epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297(4): 1062–1070. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02292-1
- Murgia C., Grosser D., Truong-Tran A.Q., Roscioli E., Michalczyk A., Ackland M.L., Stoltenberg M., Danscher G., Lang C., Knight D., Perozzi G., Ruffin R.E., Zalewski P. Apical localization of zinc transporter ZnT4 in human airway epithelial cells and its loss in a murine model of allergic airway inflammation. *Nutrients.* 2011; 3(11): 910–928. DOI: 10.3390/nu3110910

28. Skalny A.V., Rink L., Ajsuvakova O.P., Aschner M., Gritsenko V.A., Alekseenko S.I., Svistunov A.A., Petrakis D., Spandidos D.A., Aaseth J., Tsatsakis A., Tinkov A.A. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *Int. J. Mol. Med.* 2020; 46(1): 17-26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575
29. Suzuki M., Ramezanpour M., Cooksley C., Lee T.J., Jeong B., Kao S., Suzuki T., Psaltis A.J., Nakamaru Y., Homma A., Wormald P.J., Vreugde S. Zinc-depletion associates with tissue eosinophilia and collagen depletion in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2020; 58(5): 451-459. DOI: 10.4193/Rhin19.383
30. Оберлис Д., Скальный А.В., Скальная М.Г., Никоноров А.А., Никонорова Е.А. Патофизиология микроэлементозов. Сообщение 2. Цинк. *Патогенез.* 2015; 13(4): 9-17.

References

1. Kennedy A.A., Gerber M.E. *Burden and health impact of pediatric rhinosinusitis.* In: Pediatric Rhinosinusitis. Springer: Cham, 2020: 9-15. DOI: 10.1007/978-3-030-22891-0_2
2. Phillips K.M., Hoehle L.P., Bergmark R.W., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Acute Exacerbations Mediate Quality of Life Impairment in Chronic Rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5(2): 422-426. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.015
3. Brietzke S.E., Shin J.J., Choi S., Lee J.T., Parikh S.R., Pena M., Prager J.D., Ramadan H., Veling M., Corrigan M., Rosenfeld R.M. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 151(4): 542-553. DOI: 10.1177/0194599814549302
4. Chandy Z., Ference E., Lee J.T. Clinical Guidelines on Chronic Rhinosinusitis in Children. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2019; 19(2): 14. DOI: 10.1007/s11882-019-0845-7
5. Alekseenko S., Karpishchenko S. Comparison of the efficiency and safety of endonasal and open rhinosurgery in children. *Laryngoscope.* 2020; 130(4): 1056-1063. DOI: 10.1002/lary.28145
6. Wynne M., Atkinson C., Schlosser R. J., Mulligan J.K. Contribution of Epithelial Cell Dysfunction to the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2019; 33(6): 782-790. DOI: 10.1177/1945892419868588
7. London N.R.Jr, Lane A.P. Innate immunity and chronic rhinosinusitis: What we have learned from animal models. *Laryngoscope Invest. Otolaryngol.* 2016; 1: 49-56. DOI: 10.1002/lio2.21
8. Alekseenko S., Karpishchenko S., Barashkova S. Comparative Analysis of Mucociliary Clearance and Mucosal Morphology Using High-Speed Videomicroscopy in Children with Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2021; 1945892420988804. DOI: 10.1177/1945892420988804
9. Alekseenko S., Karpishchenko S., Artyushkin S., Barashkova S., Anikin I. Ciliary function and sinonasal mucosal cytology in pediatric patients with chronic rhinosinusitis during a year after functional endoscopic sinus surgery. *Rhinology.* 2021. DOI: 10.4193/Rhin20.642
10. Unal M., Tamer L., Pata Y.S., Kilic S., Degirmenci U., Akbaş Y., Görür K., Atik U. Serum levels of antioxidant vitamins, copper, zinc and magnesium in children with chronic rhinosinusitis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2004; 18(2): 189-192. DOI: 10.1016/j.jtemb.2004.07.005
11. Alekseenko S.I., Skalny A.V., Ajsuvakova O.P., Skalnaya M.G., Notova S.V., Tinkov A.A. Mucociliary transport as a link between chronic rhinosinusitis and trace element dysbalance. *Med. Hypotheses.* 2019; 127: 5-10. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.03.007
12. Zalewski P.D., Truong-Tran A.Q., Grosser D., Jayaram L., Murgia C., Ruffin R.E. Zinc metabolism in airway epithelium and airway inflammation: basic mechanisms and clinical targets. A review. *Pharmacol. Ther.* 2005; 105(2): 127-149. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.09.004
13. Alekseenko S.I., Skalny A.V., Karpishchenko S.A., Tinkov A.A. Serum, Whole Blood, Hair, and Mucosal Essential Trace Element and Mineral Levels in Children with Verified Chronic Rhinosinusitis Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021; 199(6): 2112-2120. DOI: 10.1007/s12011-020-02333-2
14. Piccirillo J.F., Merritt M.G.Jr., Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 126(1): 41-47. DOI: 10.1067/mhn.2002.121022
15. Huang Z.Z., Chen X.Z., Huang J.C., Wang Z.Y., Li X., Chen X.H., Lai X.P., Chang L.H., Zhang G.H. Budesonide nasal irrigation improved Lund-Kennedy endoscopic score of chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019; 276(5): 1397-1403. DOI: 10.1007/s00405-019-05327-6
16. Hopkins C., Browne J.P., Slack R., Lund V., Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007; 137: 555-561. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.02.004
17. Harugop A.K.S., Deepthi B., Hanumaiah S., Nayak S.P., Ankale N.R., Bellad S.A. Does Endoscopic Sinus Surgery (ESS) Retrieve Mucociliary Clearance of Maxillary Sinus: Prospective Study at a Tertiary Care Hospital. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 71(Suppl 3): 2210-2213. DOI: 10.1007/s12070-019-01666-2
18. Toskala E., Rautiainen M. Electron microscopy assessment of the recovery of sinus mucosa after sinus surgery. *Acta Otolaryngol.* 2003; 123(8): 954-959. DOI: 10.1080/00016480310005110
19. Shi S., Zhang C., Yu Q., Bai J., Wang K. Objective assessment of nasal function changes after revision endoscopic sinus surgery in patients with recurrent sinusitis. *Lin Chuang er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi [J. Clin. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg].* 2020; 34(5): 444-446. [Article in Chinese]
20. Watelet J.B., Demetter P., Claeys C., Cauwenberge P., Cuvelier C., Bachelot C. Wound healing after paranasal sinus surgery: neutrophilic inflammation influences the outcome. *Histopathology.* 2006; 48(2): 174-181. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02310.x
21. Coger V., Million N., Rehbock C., Sures B., Nachev M., Barcikowski S., Wistuba N., Strauß S., Vogt P.M. Tissue concentrations of zinc, iron, copper, and magnesium during the phases of full thickness wound healing in a rodent model. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 191(1): 167-176. DOI: 10.1007/s12011-018-1600-y
22. King J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(2): 679-684. DOI: 10.3945/ajcn.110.005744
23. Suzuki M., Suzuki T., Watanabe M., Hatakeyama S., Kimura S., Nakazono A., Honma A., Nakamaru Y., Vreugde S., Homma A. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases. *Allergol. Int.* 2021; 70(2): 190-200. DOI: 10.1016/j.alit.2020.09.007
24. Woodworth B.A., Zhang S., Tamashiro E., Bhargava G., Palmer J.N., Cohen N.A. Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2010; 24(1): 6-10. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3379
25. Darma A., Ranuh R.G., Merbawani W., Setyoningrum R.A., Hidayat B., Hidayati S.N. Zinc supplementation effect on the bronchial cilia length, the number of cilia, and the number of intact bronchial cell in zinc deficiency rats. *Indonesian Biomed. J.* 2020; 12(1): 78-84.
26. Carter J.E., Truong-Tran A.Q., Grosser D., Ho L., Ruffin R.E., Zalewski P.D. Involvement of redox events in caspase activation in zinc-depleted airway epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297(4): 1062-1070. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02292-1
27. Murgia C., Grosser D., Truong-Tran A.Q., Roscioli E., Michalczyk A., Ackland M.L., Stoltenberg M., Danscher G., Lang C., Knight D., Perozzi G., Ruffin R.E., Zalewski P. Apical localization of zinc transporter ZnT4 in human airway epithelial cells and its loss in a murine model of allergic airway inflammation. *Nutrients.* 2011; 3(11): 910-928. DOI: 10.3390/nu3110910
28. Skalny A.V., Rink L., Ajsuvakova O.P., Aschner M., Gritsenko V.A., Alekseenko S.I., Svistunov A.A., Petrakis D., Spandidos D.A., Aaseth J., Tsatsakis A., Tinkov A.A. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *Int. J. Mol. Med.* 2020; 46(1): 17-26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575
29. Suzuki M., Ramezanpour M., Cooksley C., Lee T.J., Jeong B., Kao S., Suzuki T., Psaltis A.J., Nakamaru Y., Homma A., Wormald P.J., Vreugde S. Zinc-depletion associates with tissue eosinophilia and collagen depletion in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2020; 58(5): 451-459. DOI: 10.4193/Rhin19.383
30. Oberleas D., Skalny A.V., Skalnaya M.G., Nikonorov A.A., Nikonorova E.A. [Pathophysiology of microelementoses. Post 2. Zinc]. *Patogenez [Pathogenesis].* 2015; 13(4): 9-17. (in Russian)

Сведения об авторах:

Алексеев Светлана Иосифовна — кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отдела разработки высокотехнологичных методов лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая оториноларингологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса»; <https://orcid.org/0000-0002-3377-8711>

Скальный Анатолий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной диетологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующий кафедрой медицинской элементологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

Карпищенко Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, детский ЛОР врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса»; заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Артюшкин Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-4482-6157>

Барашкова Светлана Валерьевна — врач патологоанатомического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса»; <https://orcid.org/0000-0002-5618-4510>

Дворянчиков Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; детский ЛОР врач-хирург Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса»; <https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>

Тиньков Алексей Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры медицинской элементологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>