

УДК 616.211-002

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-9-13

Взаимосвязь концентрации эссенциальных химических элементов в цельной крови и слизистой оболочке околоносовых пазух с тяжестью хронического риносинусита у детей

С.И. Алексеенко^{1, 2, 3}, В.В. Дворянчиков¹, А.В. Скальный^{4, 5}, И.А. Аникин^{1, 3},
В.С. Исаченко⁶, А.А. Тиньков^{4, 5}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

²ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

³ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса» (Санкт-Петербург, Россия)

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Москва, Россия)

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России
(Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация

Цель — изучение взаимосвязи концентрации эссенциальных химических элементов в цельной крови с их содержанием в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух и тяжестью хронического риносинусита у детей.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования 154 детей в возрасте от 6 до 17 лет. Из них 88 пациентов имели диагноз «хронический риносинусит» и получили хирургическое лечение в объеме функциональных эндоскопических риносинусохирургических вмешательств. Контрольную группу составили 66 здоровых обследуемых. Оценка качества жизни осуществлялась посредством опросника SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test-20). Результаты эндоскопического и компьютерно-томографического исследований оценивались по шкалам Lund – Kennedy и Lund – Маскау соответственно. Определение содержания эссенциальных макро- и микроэлементов в цельной крови осуществлялось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. Установлено, что суммарная оценка по SNOT-20 у пациентов с хроническим риносинуситом превышала контрольные значения на 68%. В то же время концентрация кальция, селена, цинка и магния в цельной крови пациентов была ниже таковой в группе здоровых обследуемых на 6%, 28%, 20% и 3% соответственно. Анализ содержания химических элементов в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух снижался в следующем ряду: Ca > Mg = Fe > Zn > Cu > Mn > Se. При этом только содержание селена в цельной крови достоверно коррелировало с уровнем данного элемента в интраоперационных биоптатах слизистой оболочки околоносовых пазух. В регрессионных моделях уровень селена в цельной крови был обратно взаимосвязан с оценкой по SNOT-20 и Lund – Маскау.

Выводы. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможной роли нарушений обмена кальция, магния, цинка и селена в развитии и прогрессировании хронического риносинусита.

Ключевые слова: селен; цинк; синоназальная патология; воспаление; слизистая оболочка околоносовых пазух.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Алексеенко С.И., Дворянчиков В.В., Скальный А.В., Аникин И.А., Исаченко В.С., Тиньков А.А. Взаимосвязь концентрации эссенциальных химических элементов в цельной крови и слизистой оболочке околоносовых пазух с тяжестью хронического риносинусита у детей. Наука и инновации в медицине. 2021;6(4):9-13. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-9-13

Сведения об авторах

Алексеенко С.И. – канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела разработки высокотехнологичных методов лечения; доцент кафедры оториноларингологии; заведующая оториноларингологическим отделением.
ORCID: 0000-0002-3377-8711
E-mail: svolga-lor@mail.ru

Дворянчиков В.В. – д-р мед. наук, профессор, директор. ORCID: 0000-0002-0925-7596
E-mail: v.v.dvoryanchikov@mail.ru

Скальный А.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской элементологии; заведующий лабораторией молекулярной диетологии.
ORCID: 0000-0001-7838-1366
E-mail: skalny3@microelements.ru

Аникин И.А. – д-р мед. наук, профессор; руководитель отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения. ORCID: 0000-0003-2977-2656
E-mail: dr-anikin@mail.ru

Исаченко В.С. – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры оториноларингологии.
ORCID: 0000-0001-9090-0413
E-mail: lor_vma@mail.ru

Тиньков А.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской элементологии; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диетологии.
ORCID: 0000-0003-0348-6192
E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Автор для переписки
Алексеенко Светлана Иосифовна

Адрес: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, ул. Бронницкая, 9, Санкт-Петербург, Россия, 190013.
E-mail: svolga-lor@mail.ru

ХРС – хронический риносинусит.

Рукопись получена: 29.10.2021

Рецензия получена: 27.11.2021

Решение о публикации принято: 30.11.2021

Concentration of essential chemical elements in whole blood and in paranasal sinuses mucosa is related to chronic rhinosinusitis severity in children

Svetlana I. Alekseenko^{1, 2, 3}, Vladimir V. Dvoryanchikov¹, Anatolii V. Skalny^{4, 5},
Igor A. Anikin^{1, 3}, Vadim S. Isachenko⁶, Aleksei A. Tinkov^{4, 5}

¹St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia)

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

³St. Petersburg Children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology named after K.A. Rauhufus (St. Petersburg, Russia)

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

⁵RUDN University (Moscow, Russia)

⁶Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia)

Abstract

Objectives – to evaluate the association between essential chemical element levels in whole blood and in pathologic mucosa and chronic rhinosinusitis severity in children.

Material and methods. A total of 154 children aged from 6 to 17 years were examined. Among them, 88 children had chronic rhinosinusitis (CRS) and underwent functional endoscopic sinus surgery (FESS). The 66 healthy children were included in the control group. Life quality was assessed using SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test-20). Endoscopic and computer tomography findings were evaluated using Lund – Kennedy and Lund – Mackay scales, respectively. The assessment of essential element levels in whole blood samples was performed using inductively-coupled plasma mass-spectrometry.

Results. The obtained data demonstrate that total SNOT-20 scores in CRS patients were 68% higher than in controls. At the same time, whole blood calcium, selenium, zinc, and magnesium levels were 6%, 28%, 20%, and 3% lower than the respective control values. The analysis of pathologic mucosa demonstrated that the chemical element contents were reducing in the following order: Ca > Mg = Fe > Zn > Cu > Mn > Se. However, only whole blood selenium level correlated significantly with its tissue level. In multiple regression models, the whole blood Se level was inversely associated with SNOT-20 and Lund – Mackay total scores.

Conclusion. Therefore, the obtained data allow to propose the potential role of altered calcium, magnesium, zinc and selenium metabolism in CRS progression.

Keywords: selenium; zinc; sinonasal pathology; inflammation; sinuses mucosa.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Alekseenko SI, Dvoryanchikov VV, Skalny AV, Anikin IA, Isachenko VS, Tinkov AA. **Concentration of essential chemical elements in whole blood and in paranasal sinuses mucosa is related to chronic rhinosinusitis severity in children.** *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(4):9-13. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-9-13

Information about authors

Svetlana I. Alekseenko – PhD, Associate professor, Chief researcher at the Department of high-technology treatment methodology development; Associate professor of the Chair of Otorhinolaryngology; Head of the ENT department.

ORCID: 0000-0002-3377-8711

E-mail: svolga-lor@mail.ru

Vladimir V. Dvoryanchikov – PhD, Professor, Director.

ORCID: 0000-0002-0925-7596

E-mail: v.v.dvoryanchikov@mail.ru

Anatolii V. Skalny – PhD, Professor, Head of the Department of Medical Elementology; Head of the Laboratory of Molecular Dietetics.

ORCID: 0000-0001-7838-1366

E-mail: skalny3@microelements.ru

Igor A. Anikin – PhD, Professor; Head of the Department of high-technology treatment methodology development.

ORCID: 0000-0003-2977-2656

E-mail: dr-anikin@mail.ru

Vadim S. Isachenko – PhD, Associate professor of the Chair of Otorhinolaryngology.

ORCID: 0000-0001-9090-0413

E-mail: lor_vma@mail.ru

Aleksei A. Tinkov – PhD, Associate professor, Department of Medical Elementology; Chief researcher at the Laboratory of Molecular Dietetics.

ORCID: 0000-0003-0348-6192

E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Corresponding Author

Svetlana I. Alekseenko

Address: Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, 9 Bronnitskaya st., Saint Petersburg, Russia, 190013.

E-mail: svolga-lor@mail.ru

Received: 29.10.2021

Revision Received: 27.11.2021

Accepted: 30.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой воспалительное заболевание полости носа и околоносовых пазух. В патогенезе ХРС важную роль играют иммунный дисбаланс, нарушения мукоцилиарного клиренса, барьерной функции эпителия, а также особенности взаимодействия с микробными патогенами [1].

Эссенциальные микроэлементы играют значительную роль в формировании иммунитета. Так, цинк [2] и селен [3] необходимы для нормального развития иммунной системы и ее функционирования, тогда как их дефицит связан с широким спектром иммунопатологических реакций. В свою очередь, медь, железо и марганец, помимо участия в формировании ответных иммунных реакций, являются компонентами так называемого пищевого иммунитета (“nutritional immunity”) [4]. В этой связи в ряде исследований была продемонстрирована ассоциация между нарушением обмена химических элементов и развитием синоназальной патологии при хроническом риносинусите. В частности, отмечено, что пациенты с ХРС характеризуются

снижением сывороточной концентрации меди и цинка [5]. В то же время данных, характеризующих особенности обмена эссенциальных элементов при хроническом риносинусите, а также их взаимосвязь с тяжестью синоназальной патологии, крайне недостаточно.

ЦЕЛЬ

Изучение взаимосвязи концентрации эссенциальных химических элементов в цельной крови детей с их содержанием в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух и тяжестью хронического риносинусита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Все процедуры проведены в соответствии с этическими принципами, установленными Хельсинкской декларацией от 1964 г. и ее последующими правками. Перед включением в исследование было получено письменное

информированное согласие законных представителей обследуемых детей.

В исследование вошло 154 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет, в том числе 88 детей (55 мальчиков и 33 девочки) с диагнозом хронический риносинусит, которые были подвергнуты эндоскопическим риносинусохирургическим вмешательствам, а также 66 здоровых обследуемых (46 мальчиков и 20 девочек), составивших контрольную группу. Обследование и лечение детей проводилось в СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса».

В исследование были включены дети, проживающие в Санкт-Петербурге в течение последних трех лет. Критериями исключения являлись: наличие острой травматической или хирургической патологии, предшествующие операции в полости носа и околоносовых пазухах, наличие металлических имплантатов.

Образцы цельной крови забирались утром натощак из локтевой вены с использованием пробирок 9-ml Vacuette tubes (Greiner Bio-One International AG, Austria).

Эндоскопическое исследование слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, а также получение образцов тканей в процессе выполнения функциональной риносинусохирургической операции осуществлялось с использованием оборудования Karl Storz (Karl Storz, GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany). Интраоперационный материал, представляющий из себя патологически измененную слизистую оболочку околоносовых пазух, забирался щипцами Blakesley.

Для интегральной оценки эндоскопических признаков синоназальной патологии использована шкала Lund – Kennedy. Компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух проводилась с помощью КТ-сканнера Somatom Emotion (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) с последующей оценкой результатов по шкале Lund – Mackay.

Эндоскопическое и томографическое исследование, а также забор образцов слизистой оболочки носа осуществлялись только у пациентов с ХРС, но не у здоровых обследуемых в связи с необоснованностью применения инвазивных методов исследования. В то же время как у пациентов, так и у здоровых обследо-

мых проводилась оценка качества жизни посредством опросника SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test-20).

Определение содержания эссенциальных макро- (кальций, магний) и микроэлементов (медь, железо, марганец, селен, цинк) в цельной крови осуществлялось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе NexION 300D (PerkinElmer Inc., Shelton, CT 06484, USA), оснащенный 7-портовым клапаном и ESI SC-2 DX4 автоматическим дозатором (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE 68122, USA). Калибровка системы осуществлялась с использованием наборов Universal Data Acquisition Standards Kits (PerkinElmer Inc., Shelton, CT 06484, USA). Контроль качества проводился посредством анализа стандартных референтных образцов цельной крови ClinCheck Whole Blood Controls (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Germany).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного пакета Statistica 11.0 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Данные представлены в виде средней арифметической величины и соответствующих значений стандартного отклонения. Групповой анализ осуществлялся с использованием U-критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона (r) для оценки независимых взаимосвязей между маркерами синоназальной патологии и концентрацией химических элементов в цельной крови. Результаты всех тестов считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ качества жизни детей с ХРС посредством опросника SNOT-20 выявил на 68% более высокие значения у пациентов по сравнению с контрольными обследуемыми ($35,3 \pm 9,6$ vs $20,9 \pm 1,5$ балла, $p < 0,001$). Эндоскопическое исследование полости носа и компьютерная томография околоносовых пазух также подтвердили диагноз хронического риносинусита. При этом оценка по шкалам Lund – Mackay, Lund – Kennedy справа и слева у обследуемых пациентов составляла $8,28 \pm 3,6$, $4,07 \pm 1,43$, и $3,89 \pm 1,46$ соответственно.

Анализ цельной крови методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (таблица 1) продемонстрировал выраженное влияние ХРС на обмен химических элементов. В частности концентрация кальция, селена и цинка в цельной крови пациентов была ниже таковой в группе здоровых обследуемых на 6%, 28% и 20% соответственно. Снижение уровня магния в цельной крови, составляющее 3% от контрольных показателей, также являлось статистически значимым.

Анализ содержания химических элементов в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух снижался в следующем ряду: $\text{Ca} > \text{Mg} = \text{Fe} > \text{Zn} > \text{Cu} > \text{Mn} > \text{Se}$ (таблица 2). В то же время стоит отметить высокую вариабельность данных показателей, превышающую 100% для уровня Cu, Ca, Mg, Fe, и Zn в исследуемых образцах.

Корреляционный анализ продемонстрировал, что только содержание селена в цельной крови показало достоверно значимую ассоциацию с уровнем данного

Элемент	Контроль	ХРС	p value
Ca	63.02 ± 6.74	59.28 ± 4.93	0.010 *
Cu	0.869 ± 0.174	0.873 ± 0.202	0.581
Fe	502.88 ± 67.11	499 ± 40.52	0.564
Mg	36.59 ± 4.47	35.49 ± 2.41	0.024 *
Mn	0.0137 ± 0.0099	0.0140 ± 0.0045	0.154
Se	0.147 ± 0.052	0.107 ± 0.025	< 0.001 *
Zn	5.79 ± 0.88	4.68 ± 0.76	< 0.001 *

Данные представлены в виде средней величины и соответствующих значений стандартного отклонения; * – достоверность отличий при $p < 0,05$

Таблица 1. Концентрация эссенциальных макро- и микроэлементов (мкг/мл) в цельной крови детей с хроническим риносинуситом и здоровых сверстников
Table 1. Concentration of essential macro- and microelements (mcg/ml) in whole blood of children with chronic rhinosinusitis and healthy peers

Элемент	Медиана (IQR)	Средняя±SD	Мин.	Макс.	CV %
Ca	823,5 (148 - 26470)	20,121,6 ± 38,253,9	62,4	187,519,1	190
Cu	0,909 (0,74 - 1,14)	1,504 ± 3,768	0,070	29,280	251
Fe	125 (29 - 297)	224,5 ± 298,8	7,2	1429,0	133
Mg	125,5 (71,3 - 506)	396,2 ± 564,1	33,9	2498,0	142
Mn	0,14 (0,10 - 0,21)	0,175 ± 0,134	0,030	0,730	76
Se	0,132 (0,09 - 0,17)	0,145 ± 0,092	0,007	0,480	63
Zn	12,4 (7,3 - 38,2)	24,8 ± 26,4	0,006	115,000	106
CV – коэффициент вариальности					

Таблица 2. Содержание химических элементов в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух (мкг/г) у детей с хроническим риносинуситом

Table 2. The content of chemical elements in samples of paranasal sinuses pathologic mucosa (mcg/g) in children with chronic rhinosinusitis

элемента в интраоперационных биоптатах слизистой оболочки околоносовых пазух ($r=0.295$; $p=0.034$).

В свете выявленных отличий информативность анализа содержания химических элементов в цельной крови в отношении определения тяжести синоназальной патологии оценивалась с помощью множественной линейной регрессии. Установлено, что содержание селена отрицательно взаимосвязано с суммарной оценкой по SNOT-20, тогда как уровень меди в образцах тканей может рассматриваться в качестве положительного предиктора увеличения SNOT-20.

Важно отметить, что данные корреляции были достоверны с учетом поправки на пол и возраст обследуемых, последний из которых также был положительно взаимосвязан с величиной SNOT-20. Содержание селена, а также кальция в цельной крови также было обратно ассоциировано с суммарной оценкой по шкале Lund – Mackay, основанной на оценке эндоскопической картины полости носа. Напротив, уровень магния характеризовался положительной ассоциацией с данным параметром на границе статистической значимости. Интересно, что оценка признаков синоназальной

патологии по шкале Lund – Kennedy была в меньшей степени связана с концентрацией химических элементов в цельной крови обследуемых. Так, лишь концентрация марганца была положительно ассоциирована с выраженностью патологических явлений с правой половиной носа. В свою очередь, ни один из исследуемых химических элементов не был связан с оценкой по шкале Lund – Kennedy слева.

Суммарная предиктивная значимость моделей была достоверной для определения вариальности SNOT-20 (модель 1), а также приближалась к границе статистической значимости для суммарной оценки по шкале Lund – Mackay (модель 2). В то же время модели, построенные на основании данных о содержании химических элементов в цельной крови пациентов, не обладали сколько-нибудь значимой предиктивной способностью в отношении оценки по шкале Lund – Kennedy с обеих сторон.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали, что дети с ХРС характеризуются снижением уровня кальция, магния, селена и цинка в цельной крови. В то же время только концентрация селена в цельной крови была достоверно связана с его уровнем в тканях, а также качеством жизни пациентов и эндоскопическими признаками синоназальной патологии, что может свидетельствовать о роли локальных нарушений обмена селена непосредственно в слизистой оболочке околоносовых пазух в развитии ХРС.

Данные наблюдения частично согласуются с результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующих о снижении уровня цинка и селена в ткани назальных полипов по сравнению со здоровыми тканями [6]. Можно предположить, что наблюдаемые взаимосвязи обусловлены ролью селена в функционировании иммунной системы и редокс-гомеостаза [3].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что орошение слизистой оболочки носа селеносодержащим раствором снижало проницаемость сосудистого русла, отек слизистой оболочки, а также экспрессию муцина Мис5ас в модели ЛПС-индуцированного риносинусита [7]. В свою очередь дефицит селена оказывает негативное влияние на морфологию эпителиальных клеток и способствует повышению продукции слизи, ассоциированному с индукцией экспрессии Мис5АС мРНК [8].

Ассоциация между снижением уровня цинка в организме и развитием ХРС может быть обусловлена не только его ролью в регуляции воспалительного ответа и редокс-гомеостаза, но и в функционировании мукоцилиарного клиренса [9]. Так, показано, что цинк способен повышать частоту биения цилий по кальцийзависимому механизму [10]. Соответственно дефицит цинка связан с повышением проницаемости эпителиального барьера

Параметр	SNOT-20 (общее)		Lund – Mackay (общее)		Lund – Kennedy (справа)		Lund – Kennedy (слева)	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Пол	-0,105	0,317	-0,120	0,365	-0,029	0,831	-0,099	0,468
Возраст	0,239	0,016 *	-0,088	0,477	-0,117	0,364	-0,169	0,190
Ca	-0,178	0,056	-0,249	0,037 *	-0,200	0,101	-0,123	0,309
Cu	0,299	0,003 *	0,014	0,908	-0,067	0,599	-0,119	0,353
Fe	0,054	0,624	0,146	0,300	0,033	0,821	0,006	0,966
Mg	-0,103	0,292	0,249	0,047 *	-0,045	0,726	-0,206	0,110
Mn	0,015	0,881	0,178	0,158	0,291	0,027 *	0,153	0,239
Se	-0,337	0,003 *	-0,411	0,005 *	-0,164	0,266	-0,050	0,734
Zn	-0,149	0,111	0,005	0,964	-0,066	0,591	-0,063	0,604
p модели	< 0,001 *		0,097		0,328		0,317	

Данные представлены в виде коэффициента регрессии (β) и соответствующих значений p;

* – взаимосвязь достоверна при $p < 0,05$

Таблица 3. Множественный линейный регрессионный анализ взаимосвязи между маркерами синоназальной патологии и содержанием химических элементов в цельной крови

Table 3. Multiple linear regression analysis of the correlation between markers of sinonasal pathology and the content of chemical elements in whole blood

посредством отрицательного влияния на экспрессию белков плотных контактов, что играет значительную роль в патогенезе ХРС [11].

В свою очередь как кальций, так и магний играют ключевую роль в функционировании мукоцилиарного аппарата, принимая непосредственное участие в биении цилий [12].

Интересным является факт, что концентрация марганца в цельной крови характеризовалась положительной взаимосвязью с тяжестью синусоназальной патологии. Данное наблюдение может быть обусловлено индукцией снижения длины и количества цилий, а также дегенерацией эпителия слизистой оболочки носа при избыточном воздействии марганца [13].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможной роли нарушений обмена кальция, магния, цинка и селена в развитии и прогрессировании ХРС. Данная взаимосвязь может быть обусловлена влиянием микроэлементов на функционирование мукоцилиарного аппарата [14]. Коррекция нарушений обмена эссенциальных макро- и микроэлементов может являться одним из компонентов патогенетически обоснованного повышения эффективности лечения хронических риносинуситов у детей. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. London NR Jr, Lane AP. Innate immunity and chronic rhinosinusitis: What we have learned from animal models. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2016;1(3):49-56. doi: 10.1002/liv.2.21
2. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(12):1286. doi: 10.3390/nu9121286
3. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018;10(9):1203. doi: 10.3390/nu10091203
4. Healy C, Munoz-Wolf N, Strydom J, et al. Nutritional immunity: the impact of metals on lung immune cells and the airway microbiome during chronic respiratory disease. *Respiratory Research*. 2021;22(1):133. doi: 10.1186/s12931-021-01722-y
5. Unal M, Tamer L, Pata YS, Kilic S, et al. Serum levels of antioxidant vitamins, copper, zinc and magnesium in children with chronic rhinosinusitis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2004;18(2):189-92. doi: 10.1016/j.jtemb.2004.07.005
6. Okur E, Gul A, Kilinc M, Kilic MA, et al. Trace elements in nasal polyps. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(8):2245-8. doi: 10.1007/s00405-012-2319-6
7. Kim DH, Yeo SW. Effects of normal saline and selenium-enriched hot spring water on experimentally induced rhinosinusitis in rats. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77(1):117-22. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.10.008
8. Jaspers I, Zhang W, Brighton LE, et al. Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007;42(12):1826-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.017
9. Suzuki M, Suzuki T, Watanabe M, et al. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases. *Allergology International*. 2021;70(2):190-200. doi: 10.1016/j.alit.2020.09.007
10. Woodworth BA, Zhang S, Tamashiro E, et al. Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2010;24(1):6-10. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3379
11. Roscioli E, Jersmann HP, Lester S, et al. Zinc deficiency as a codeterminant for airway epithelial barrier dysfunction in an ex vivo model of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:3503-3510. doi: 10.2147/COPD.S149589
12. Price ME, Sisson JH. Redox regulation of motile cilia in airway disease. *Redox Biol*. 2019;27:101146. doi: 10.1016/j.redox.2019.101146
13. Deveci E, Yorgancilar E, Ekin C, et al. Effects of manganese ethylene-bis-dithiocarbamate (maneb) on rat nasal respiratory mucosa. *Acta Medica Mediterranea*. 2013;29:875-878.
14. Alekseenko SI, Skalny AV, Ajsuvakova OP, et al. Mucociliary transport as a link between chronic rhinosinusitis and trace element dysbalance. *Medical Hypotheses*. 2019;127:5-10. doi: 10.1016/j.mehy.2019.03.007