

УДК 577.171.4:616.216.1-002

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-62-68>

Метаболические исследования при хроническом риносинусите: обзор клинических перспектив

В. В. Дворянчиков¹, О. В. Кокорина^{1,2}, Р. Р. Ачба², А. А. Самойлов², В. В. Туриева¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Хронический риносинусит (ХРС) – одно из распространенных оториноларингологических заболеваний, которое значительно снижает качество жизни пациентов. Этиопатогенез ХРС на сегодняшний день до конца не изучен, проблематично прогнозировать эффективность проводимой терапии и возможный период ремиссии. Для решения подобных вопросов в современной медицине проводятся метаболические исследования, которые изучают различные низкомолекулярные метаболиты, компоненты клеток в биологическом материале, взятом у человека: в клетке, ткани, жидкости, выдыхаемом воздухе, слюне, бронхиальных смывах и др. – позволяют идентифицировать возможные маркеры заболевания, а также выполнить их количественную оценку. В результате составляется набор индивидуальных молекулярных показателей, которые формируют метаболический профиль пациента. Метаболические исследования определяют новый уровень клинического прогнозирования при широком спектре сложных заболеваний человека, включая сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, астму, диабет и др. На сегодняшний день характерно использование мультиомиксного подхода, который объединяет различные молекулярные омикс-технологии (геномику, протеомику, транскриптомику, липидомику и др.). На основании выявленных количественно измеренных биомолекул появляется возможность сопоставить генетическую изменчивость со сложными признаками фенотипа. Публикации о метаболических исследованиях при ХРС не обширны, тем не менее они сообщают о выявленных различиях при разных формах риносинуситов. Метаболические исследования при ХРС позволяют не только определить диагностически значимые молекулярные маркеры различных форм хронического синусита, но и создать личный омический профиль пациента, а также обеспечивают возможность контролировать эффективность проводимой терапии. Вместе с полными данными об образе жизни и состоянии здоровья пациента личный омический профиль пациента, возможно, будет являться основой персонализированной медицины.

Ключевые слова: хронический риносинусит, липидом, метабомика, метаболический профиль, персонализированная медицина.

Для цитирования: Дворянчиков В. В., Кокорина О. В., Ачба Р. Р., Самойлов А. А., Туриева В. В. Метаболические исследования при хроническом риносинусите: обзор клинических перспектив. *Российская оториноларингология*. 2023;22(3):62–68. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-62-68>

Metabolomics studies in chronic rhinosinusitis: review of clinical prospects

V. V. Dvoryanchikov¹, O. V. Kokorina^{1,2}, R. R. Achba², A. A. Samoilov², V. V. Turieva¹

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russia

Chronic rhinosinusitis (CRS) is one of the most common otorhinolaryngological diseases, which significantly reduces the quality of life of patients. The etiopathogenesis of CRS has not been fully studied to date, it is problematic to predict the effectiveness of the therapy and the possible period of remission. To solve such issues in modern medicine, metabolomic studies are carried out that study various low-molecular metabolites, cell components in biological material taken from a person: in a cell, tissue, fluid, exhaled air, saliva, bronchial lavage,

etc. Metabolomic studies allow identifying possible disease markers and also quantifying them. As a result, a set of individual molecular parameters is compiled that form the patient's metabolic profile. Metabolomic studies define a new level of clinical prediction in a wide range of complex human diseases, including cardiovascular, oncological diseases, asthma, diabetes, etc. Today, it is typical to use a multiomics approach that combines various molecular omics technologies (genomics, proteomics, transcriptomics, lipidomics, etc.). Based on the identified quantitatively measured biomolecules, it becomes possible to compare genetic variability with complex phenotypic features. Publications on metabolomic studies in CRS are not extensive; however, they report the identified differences in various forms of rhinosinusitis. Metabolomic studies in CRS allow determining the diagnostically significant molecular markers of various forms of chronic sinusitis as well as creating a personal omics profile of the patient and providing an opportunity to control the effectiveness of the therapy. Together with complete data on the patient's lifestyle and health status, the patient's personal omic profile may be the basis of personalized medicine.

Keywords: chronic rhinosinusitis, lipidome, metabolomics, metabolomic profile, personalized medicine.

For citation: Dvoryanchikov V. V., Kokorina O. V., Achba R. R., Samoilov A. A., Turieva V. V. Metabolomics studies in chronic rhinosinusitis: review of clinical prospects. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(3):62-68. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-62-68>

Введение

Хронический риносинусит (ХРС) – распространенное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, которое значительно снижает качество жизни пациентов. На сегодняшний день нет единого понимания этиопатогенеза ХРС, и большинство специалистов признает его гетерогенность. Данное заболевание имеет различные формы клинического проявления [1, 2]. Периодичность его рецидивирования, так же как и эффективность проводимого лечения, невозможно прогнозировать. Применяемые лечебные стратегии, как правило, направлены на локальное подавление микрофлоры и воспаления, эвакуацию содержимого пазух и восстановление их вентиляции [3]. Подобное состояние вопроса обуславливает актуальность поиска новых подходов к пониманию патогенеза ХРС, получение необходимых знаний для ранней диагностики и формирования эффективной терапевтической стратегии у конкретного пациента, выработку алгоритмов для контроля эффективности проводимого лечения. Решение обозначенных задач связано с выполнением современных метаболомических исследований и получением набора индивидуальных молекулярных показателей, которые формируют индивидуальный метаболомический профиль пациента.

Метаболомика – быстро развивающаяся аналитическая область науки, позволяющая получить, идентифицировать и количественно оценить широкий спектр низкомолекулярных метаболомических продуктов и/или компонентов клеток, присутствующих в биологическом материале, взятом у человека: в клетке, ткани, жидкости, выдыхаемом воздухе, асцитической жидкости, слюне, бронхиальных смывах и т. д., поскольку они наиболее просты для забора и пробоподготовки. Однако наибольшее количество исследований до настоящего времени проводилось с сывороткой крови и мочой [4–6]. Считается, что общее чис-

ло клеток организма человека составляет около 1 триллиона, при этом число микробных клеток, заселяющих этот организм, свыше 100 триллионов. С химической точки зрения состав организма человека – это 2,5 миллиона различных молекул: около 1 млн белков, 300 тысяч липидов, сотни тысяч других простых и сложных соединений. Взаимоотношения организма человека и его микробиоты в определенных условиях обитания определяют жизнь, развитие и здоровье этого организма. Современные технологии дают возможность комплексно изучить молекулярные составляющие организма. Полученные метаболиты рассматриваются как продукты клеточных процессов, и их изменения отражают динамику клеточных процессов в организме. В результате формируется специфический метаболомический профиль конкретного человека, который позволяет судить о его геноме, микробиоме, эпигеноме, фенотипе и их функциональном взаимодействии в конкретных условиях среды. Удастся выделить максимально возможный спектр веществ, связанных с жизнедеятельностью здорового или больного организма, обнаружить молекулярно-биохимические предикторы возникновения и развития заболевания, его прогноз при назначении лекарственных средств [6]. Метаболомика применяет различные гибридные методы анализа: приемы спектроскопии, проточного ядерно-магнитного резонанса, газовой, жидкостной хроматографии и масс-спектропии, а также другие методы идентификации веществ и их количественной оценки [6].

На сегодняшний день характерно использование мультиомиксного подхода, который объединяет различные молекулярные омикс-технологии (геномики, протеомики, транскриптомики, липидомики и др.). На основании выявленных количественно измеренных биомолекул появляется возможность сопоставить генетическую изменчивость со сложными признаками фенотипа, что лежит в основе «глубокого фенотипирования»

и имеет практическую значимость в онкологии, трансплантологии, фармакогенетике [7, 8].

Мультиомиксные технологии рассматриваются как новый уровень при клиническом прогнозировании широкого спектра сложных заболеваний человека, включая сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, астму, диабет и др. [8–11].

В области прецизионной онкологии мультиомиксные анализы помогли выявить несколько ключевых механизмов развития рака, наличие резистентности к лечению и появление риска рецидива заболевания, что востребовано в клинической онкологии при реализации лечебных программ [12]. Омик-технологии являются необходимым инструментом не только для лучшей классификации пациентов, но и для определения подходящих групп для биологической терапии [13].

В метаболомике обычно применяются три основные исследовательские стратегии: метаболомический фингерпринтинг, целевая метаболомика и метаболомическое профилирование. Метаболомический фингерпринтинг – это качественный анализ, направленный на выявление как можно большего количества метаболитов в биологических образцах для определения существенных изменений их относительного уровня среди изучаемых групп. Анализируется огромное количество наборов данных с использованием инструментов биоинформатики и выбираются потенциально релевантные соединения для изучаемого заболевания. Метод помогает объяснить патогенез заболевания, указывает на его наличие или прогрессирование. Для обнаружения широкого набора метаболитов, характеризующихся различными физико-химическими свойствами, обычно применяются разные дополнительные аналитические методы, такие как газовая хроматография (ГХ), капиллярный электрофорез (КЭ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), все в сочетании с масс-спектрометрическим (МС) детектированием, а также метод ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Особое внимание в метаболомическом профилировании уделяется липидомике – идентификации и количественному измерению липидов. Неполарные липиды исследуют с помощью ГХ-МС, ВЭЖХ-МС. Для идентификации полученных метаболитов используют библиотеки масс-спектрометров [14].

Исследование метаболомического фингерпринтинга также называют нецелевым подходом: выбирают метаболиты, наиболее различающиеся по своему уровню среди исследуемых групп. Такой нецелевой подход – поиск «иголки в стоге сена» – должен быть подкреплен целенаправленным метаболомическим исследованием, который основан на количественном анализе выбранных

метаболитов. Метаболиты для анализа могут быть выбраны на основе результатов нецелевого исследования и доступной литературы или современных знаний о патогенезе заболевания. Поскольку в целевом исследовании определяется известный набор метаболитов, процедура пробоподготовки является более тщательной и обычно состоит из большего количества шагов по сравнению с нецелевыми. В зависимости от выбранных метаболитов используется только метод ЖХ, ГХ или КЭ. Набор данных, полученный в результате целевого исследования, представляет собой матрицу, состоящую только из выбранных метаболитов и проанализированных образцов, которая намного проще по сравнению с матрицей, полученной при нецелевом подходе. Следовательно, предварительная обработка и анализ данных менее трудоемки, и для обоих подходов используется аналогичный тип статистического метода. В результате целенаправленного метаболомического исследования практически лишь некоторые из выбранных ранее метаболитов оказываются релевантными и статистически значимыми среди изучаемых групп. Следовательно, такое подтверждение требуется в процедуре поиска соединений, потенциально связанных с заболеванием. Последняя метаболомическая стратегия называется метаболомическим профилированием. Основное внимание уделяется анализу метаболитов, принадлежащих к одной и той же химической группе, таких как аминокислоты, нуклеозиды, углеводы, пурины, карнитины и длинные или короткие жирные кислоты. Эта стратегия обычно является нецелевой; однако есть также много причин для выбора количественного определения выбранных метаболитов, имеющих одинаковое химическое происхождение.

Метаболомические исследования в оториноларингологии, в том числе при ХРС, в настоящий момент пока малочисленные. В целях определения значимых биомаркеров проводилось изучение летучих органических соединений (ЛОС) выдыхаемого воздуха, липидома синоназальной ткани, протеома, микробиома у пациентов с различными формами ХРС. Отмечается особая перспективность исследования конденсата выдыхаемого воздуха, который содержит широкий набор низко- и высокомолекулярных соединений и представляет большой исследовательский интерес при различных заболеваниях. Благодаря неинвазивному, быстрому и безопасному способу сбора проба выдыхаемого воздуха может служить диагностическим образцом, используемым в персонализированных приборах мониторинга состояния организма [15, 16].

При проведении нецелевого метаболомического анализа ЛОС Broza et al., 2018, зарегистрировали различные физические характеристики

выдыхаемого воздуха в группах пациентов с ХРС с полипами, без полипов и здоровых. Наибольшие различия были определены между группами ХРС. Хотя в данной работе не проводилась окончательная идентификация ЛОС, полученные результаты представляются крайне интересными, поскольку указывают на наличие объективных различий между формами ХРС. Дальнейшие исследования и профилирование метаболитов позволит выявить вещества, которые, вероятно, формируют общие биохимические пути и могут быть полезны для объяснения патогенеза заболевания [17].

Определение количества оксида азота (nNO) в выдыхаемом воздухе Liu et al., 2017, предложили применять для оценки наличия и степени выраженности воспаления слизистой оболочки дыхательных путей. Отмечено, что средний уровень nNO у пациентов с ХРС (с полипами и без) значительно ниже, чем у здоровых. Кроме того, у пациентов с ХРС без полипов уровень nNO был достоверно выше по сравнению с пациентами с ХРС с носовыми полипами. Таким образом, уровень nNO в выдыхаемом воздухе можно использовать для дифференциации пациентов с различными формами ХРС, однако надо учитывать наличие атопических проявлений у пациента, поскольку при атопии также наблюдается высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе [18].

Потенциальными биомаркерами хронического синоназального воспаления Цыбиков и соавт., 2016, указывают эндотелин-1, неоптерин и α -дефензин. При проведенном ими целевом анализе образцов назального секрета было выявлено значительное повышение уровня неоптерина в группе пациентов с ХРС без полипов по сравнению со здоровым контролем и пациентами с ХРС с полипами [19].

Липидный состав синоназальной слизистой оболочки человека на сегодняшний день должным образом не охарактеризован, так как липидные исследования при ХРС немногочисленны.

В результате исследования S. Khoury et al., 2021, были определены виды липидов, которые потенциально способствуют поддержанию гомеостаза слизистой оболочки. Установлено, что количество насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в назальной слизистой оболочке составляет 45 и 29% от общего количества жирных кислот соответственно. Основными классами назальных фосфолипидов являлись линолевая кислота и арахидоновая кислота. Наиболее распространенные виды церамидов и их гликозилированных производных слизистой оболочки содержали пальмитиновую кислоту и длинноцепочечные жирные кислоты [20].

При исследовании образцов синоназальной ткани у пациентов с ХРС был описан малоизученный липидный профиль слизистой оболоч-

ки и установлены изменения липидного обмена. Полученные результаты: была продемонстрирована липидная сложность образцов – выявлены эфиры холестерина, фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, церамиды. Для ХРС без полипов был характерен менее сложный липидом по сравнению с контролем. Для ХРС с полипами выявлен более сложный набор липидов. Хроматографические сигналы жирных кислот (пальмитиновой, олеиновой, стеариновой и лауриновой) были примерно в 10 раз более сконцентрированы при ХРС с полипами, чем в других типах тканей: холестерил пальмитолеат при ХРС с полипами, холестерил арахидонат при ХРС без полипов. Авторы объясняют данный факт проявлением повышенного метаболизма липидов слизистой оболочки, сопровождающего рост полипов [21]. Кроме того, для холестерил арахидоната, холестерил арахидоната определено потенциальное противомикробное действие к *Pseudomonas aeruginosa* [22]. Установлено, что уровень назальной арахидоновой кислоты был положительно связан с обонятельной недостаточностью [20].

Мультиомное исследование Miyata и соавт., 2019, включающий анализ протеома, транскриптома, метаболома, при эозинофильных ХРС с полипами в аспекте определения функциональных характеристик эозинофилов, присутствующих в тканях при аллергическом воспалении, выявило не только нарушение синтеза простагландинов и медиаторов воспаления, производных 15-липоксигеназы, но и селективную активацию продукции лейкотриена D4 и изменения в экспрессии специфических ферментов, ответственных за нарушение регуляции метаболизма липидов. Таким образом, по мнению авторов, именно нормализация липидного профиля может являться контрольным критерием терапевтической эффективности назначенного лечения эозинофильных воспалительных заболеваний [23].

Заключение

Благодаря широкому внедрению новых методов качественной идентификации метаболитов, и их количественной оценки метаболомика сегодня является перспективным направлением, которое привлекает внимание специалистов разных областей клинической и экспериментальной медицины. Объединение научных возможностей и технологий с клиническими данными создает обширные массивы данных о здоровье пациента. Создание личного омического профиля пациента вместе с полными данными об образе жизни и состоянии здоровья является целью и основой персонализированной медицины. Вероятно, на эти данные будут ориентированы будущие модели здравоохранения [8, 12, 13].

Метаболический статус слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у пациентов с ХРС в настоящее время мало изучен, что понятным образом создает проблему создания общепризнанной классификации диагностически значимых биомаркеров заболевания. Решение этих вопросов в перспективе позволит расширить наши познания в этиологии и патогенезе ХРС, и, вероятно, приведет к созданию новой классификации заболевания, сделает возможным реализацию персонализированного подхода в лечении, прогнозирования развития и исхода заболевания, оценки эффективности проводимой терапии в динамике, а также разработку новых методов лечения.

На сегодняшний день реализация мультиомных исследовательских проектов при ХРС имеет некоторые сложности, связанные с высокой стоимостью оборудования, обработкой большого массива полученных данных, необходимостью

сотрудничества специалистов (или исследовательских групп специалистов) различных профилей. По этим причинам подобные проекты малочисленны, так же как и публикации по ним. Только всесторонний комплексный анализ омик-данных, создание точных метаболических моделей с использованием методов системной биологии и специальных автоматизированных программ смогут раскрыть сложные механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования заболевания [24–27].

Разработка индивидуальных терапевтических программ для пациентов с ХРС на основе личного омического профиля позволит углубить понимание патологического процесса специалистом, выявить заболевание на ранней стадии, а также изменить способствующие развитию заболевания факторы образа жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Горбачева И. А., Донская О. С., Попов Д. А., Сычева Ю. А., Осинцева Я. Е., Бабаева С. Э., Рязанцева Е. С. Одонтогенный синусит – мультидисциплинарная проблема. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):27–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-27-34>
Gorbacheva I. A., Donskaya O. S., Popov D. A., Sycheva Yu. A., Osintseva Ya. E., Babaeva S. E., Ryazantseva E. S. Relationship between changes in body mass index during pregnancy and pregnancy rhinitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(1):27-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-27-34>
2. Долгов О. И., Карпищенко С. А., Роднева Ю. А., Моисеев И. С. Особенности эндоскопической картины при остром риносинусите у пациентов с посттрансплантационной анемией и нейтропенией. *Российская оториноларингология*. 2021;20(5):19–24. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-19-24>
Dolgov O. I., Karpishchenko S. A., Rodneva Yu. A., Moiseev I. S. Features of endoscopic image in acute rhinosinusitis in patients with post-trans-plant anemia and neutropenia. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(5):19-24. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-19-24>
3. Рязанцев С. В., Фанта И. В., Павлова С. С. Патогенетическая терапия риносинуситов в практике врача-оториноларинголога. *Медицинский совет*. 2019;(6):68–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-68-73>
Ryazantsev S. V., Fanta I. V., Pavlova S. S. Pathogenetic therapy of rhinosinusitis in the practice of otorhinolaryngologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):68-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-68-73>
4. Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н. Метаболом сыворотки крови по данным газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;12:44–57. <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolom-syvorotki-krovi-po-dannym-gazovoy-hromatografii-mass-spektrometrii-gh-ms-u-patsientov-s-yazvennym-kolitom-i-bolnyh-tseliakiey> (дата обращения: 08.11.2022).
Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Vahitov T. Ya., Oreshko L. S., Zhigalova T. N. Blood serum metabolome according to gas chromatography – mass spectrometry (GC-MS) in patients with ulcerative colitis and patients with celiac disease. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013; 12:44-57. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolom-syvorotki-krovi-po-dannym-gazovoy-hromatografii-mass-spektrometrii-gh-ms-u-patsientov-s-yazvennym-kolitom-i-bolnyh-tseliakiey> (preview 08.11.2022).
5. Фурина Р. Р. Метаболические исследования в онкологии. *Российский онкологический журнал*. 2014;19(4):12–15. <https://doi.org/10.17816/onco40068>
Furina R. R. Metabolomic research in oncology. *Russian Journal of Oncology*. 2014;19(4):12-15. (In Russ.) DOI:10.17816/onco40068
6. Шендеров Б. А. «Омик»-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине. *Вестник восстановительной медицины*. 2012;3:70–78. <https://cyberleninka.ru/article/n/omik-tehnologii-i-ih-znachenie-v-sovremennoy-profilakticheskoy-i-vosstanovitelnoy-medsine> (дата обращения: 08.11.2022).
Shenderov B. A. „Omik“-tehnologii i ikh znachenie v sovremennoi profilakticheskoi i vosstanovitel'noi meditsine. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2012;3:70-78. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/omik-tehnologii-i-ih-znachenie-v-sovremennoy-profilakticheskoy-i-vosstanovitelnoy-medsine> (preview 08.11.2022).

7. Kellogg R. A., Dunn J., Snyder M. P. Personal Omics for Precision Health. *Circ Res.* 2018;122(9):1169-1171. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310909>
8. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Шестакова М. В., Волчков П. Ю., Майоров А. Ю., Реброва О. Ю., Барышева В. О., Крупина Ю. А., Трошина Е. А., Дзеранова Л. К., Мельниченко Г. А. Перспективы создания Национального центра персонализированной медицины эндокринных заболеваний. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(1):13–19. <https://doi.org/10.14341/probl12730>
Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Shestakova M. V., Volchikov P. Yu., Mayorov A. Yu., Rebrova O. Yu., Barysheva V. O., Krupinova Yu. A., Troshina E. A., Dzeranova L. K., Melnichenko G. A. The prospects for the creation of the National Center for Personalized Medicine of Endocrine Diseases. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(1):13-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12730>
9. Усова Е. И., Алиева А. С., Яковлев А. Н., Макарова Т. А., Алиева М. С., Конради А. О., Катапано А. Л., Шляхто Е. В. Роль мультиомиксных технологий и генетического анализа в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(2):6–16. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-6-16>
Usova E. I., Alieva A. S., Yakovlev A. N., Makarova T. A., Alieva M. S., Konradi A. O., Catapano A. L., Shlyakhto E. V. The role of multi-omics technologies and genetic analysis in the diagnosis and prediction of cardiovascular diseases. *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2022;2(2):6-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-6-16>
10. Фурсов А. Б., Фурсов Р. А. Предиабет: диагностика дисгликемии, метаболомика. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020;4:70–77. <https://doi.org/10.26269/dafs-xa53>
Fursov A.B., Fursov R.A. Prediabet: diagnostika disglykemii, metabolomika. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik.* 2020; 4:70-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.26269/dafs-xa53>
11. Abdel-Aziz M. I., Neerincx A. H., Vijverberg S. J., Kraneveld A. D., Maitland-van der Zee A. H. Omics for the future in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):111-126. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00776-x>
12. Olivier M., Asmis R., Hawkins G. A., Howard T. D., Cox L. A. The Need for Multi-Omics Biomarker Signatures in Precision Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4781. <https://doi.org/10.3390/ijms20194781>
13. Caruso C., Colantuono S., Nicoletti A. et al. Metabolomics, Microbiota, and In Vivo and In Vitro Biomarkers in Type 2 Severe Asthma: A Perspective Review. *Metabolites.* 2021;11(10):647. <https://doi.org/10.3390/metabo11100647>
14. Лохов П. Г., Арчаков А. И. Масс-спектрометрические методы в метаболомике. *Биомедицинская химия.* 2008; 54(5):497–511.
Lokhov P. G., Archakov A. I. Mass-spectrometry methods in metabolomics. *Biochem.* 2008; 54(5):497-511. <https://doi.org/10.1134/S1990750809010016>
15. Кононихин А. С., Захарова Н. В., Юсупов А. Э. Исследование молекулярного состава конденсата выдыхаемого воздуха с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения. *Химическая физика.* 2019; 38(12):59–63. <https://doi.org/10.1134/S0207401X19120100>
Kononihin A. S., Zaharova N. V., Yusupov A. E. Issledovanie molekulyarnogo sostava kondensata vydyhaemogo vozduha s ispol'zovaniem mass-spektrometrii vysokogo razresheniya. *Himicheskaya fizika.* 2019;38(12):59-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0207401X19120100>
16. Начаров П. В., Джагацпаян И. Э., Корнеев А. А. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха в дифференциальной диагностике хронического тонзиллита. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2015;139(8):12–15. <https://www.bmjourn.ru/jour/issue/viewIssue/25/27>
Nacharov, P. V., Dzhagacpanyan I. E., Korneenkov A. A. An analysis of the gas composition of exhaled air in the differential diagnosis of chronic tonsillitis. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk).* 2015;139(8):12-15. (In Russ.) <https://www.bmjourn.ru/jour/issue/viewIssue/25/27>
17. Broza Y. Y., Braverman I., Haick H. Breath volatolomics for diagnosing chronic rhinosinusitis. *Int. J. Nanomed.* 2018;13:4661-4670. <https://doi.org/10.2147/IJN.S171488>
18. Liu C., Zheng M., He F., Wang X., Zhang L. Role of exhaled nasal nitric oxide in distinguishing between chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2017;31:389-394. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4480>
19. Tsybikov N. N., Egorova E. V., Kuznik B., Fefelova E. V., Magen E. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and α -defensins. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:35-42. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3899>
20. Khoury S., Gudziol V., Grégoire S. et al. Lipidomic profile of human nasal mucosa and associations with circulating fatty acids and olfactory deficiency. *Sci Rep.* 2021;11(1):16771. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93817-1>
21. Fazlollahi F., Kongmanas K., Tanphaichitr N., Clair J. M.-S., Gopen Q., Faull K. F., Suh J. D. Lipidomic profiling of sinus mucosa from patients with chronic rhinosinusitis. *Clin. Trans. Sci.* 2015;8:107-115. <https://doi.org/10.1111/cts.12256>
22. Do T. Q., Moshkani S., Castillo P., Anunta S., Pogosyan A., Cheung A., Marbois B., Faull K. F., Ernst W., Chiang S. M. et al. Lipids including cholesteryl linoleate and cholesteryl arachidonate contribute to the inherent antibacterial activity of human nasal fluid. *J. Immunol.* 2008;181:4177-4187. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.4177>
23. Miyata J., Fukunaga K., Kawashima Y. et al. Dysregulated fatty acid metabolism in nasal polyp-derived eosinophils from patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2019;74(6):1113-1124. <https://doi.org/10.1111/all.13726>
24. Michalik M., Samet A., Dmowska-Korobkowska A. et al. An Overview of the Application of Systems Biology in an Understanding of Chronic Rhinosinusitis (CRS) Development. *J Pers Med.* 2020;10(4):245. Published 2020 Nov 26. <https://doi.org/10.3390/jpm10040245>

25. Heirendt L., Arreckx S., Pfau T. et al. Creation and analysis of biochemical constraint-based models using the COBRA Toolbox v.3.0. *Nat Protoc* 14, 639-702 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0098-2>
 26. Kellogg R. A., Dunn J., Snyder M. P. Personal Omics for Precision Health. *Circ Res.* 2018;122(9):1169-1171. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310909>
 27. Ho J., Bailey M., Zaunders J. et al. Cellular comparison of sinus mucosa vs polyp tissue from a single sinus cavity in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(1):14-27. <https://doi.org/10.1002/alr.21417>
-

Информация об авторах

Дворянчиков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

✉ **Кокорина Оксана Викторовна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Россия 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); старший преподаватель кафедры оториноларингологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6-П); e-mail: oxana.kokorina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3080-6756>

Ачба Радион Ружанович – преподаватель кафедры оториноларингологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6-П)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9880-3300>

Самойлов Александр Александрович – врач-ординатор клиники оториноларингологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6-П)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0268-2319>

Туриева Виктория Владимировна – младший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: victoria.turieva00@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1221-7210>

Information about authors

Vladimir V. Dvoryanchikov – MD, Professor, director, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya Str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

✉ **Oksana V. Kokorina** – MD Candidate, Senior Researcher, Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya Str., Saint Petersburg, Russia, 190013); Senior Lecturer ENT Department, Kirov Military Medical Academy (6-P, Str. Ac. Lebedeva, Saint Petersburg, Russia, 194044); e-mail: oxana.kokorina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3080-6756>

Radion R. Achba – MD, Lecturer ENT Department, Kirov Military Medical Academy (6-P, Str. Ac. Lebedeva, Saint Petersburg, Russia, 194044)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9880-3300>

Aleksandr A. Samoilov – Resident Doctor ENT department, Kirov Military Medical Academy (6-P, Str. Ac. Lebedeva, Saint Petersburg, Russia, 194044)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-2319>

Victoriya V. Turieva – Junior Researcher, Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya Str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: victoria.turieva00@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1221-7210>

Статья поступила 15.11.2022

Принята в печать 15.05.2023