

Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения

Павлуш Д. Г.¹

очный аспирант Центральной научной исследовательской лаборатории, ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии

Павлуш Е. Н.³

врач терапевт

Матвеева Н. Ю.¹

д.м.н., зав. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии

Калиниченко С. Г.¹

д.м.н., проф. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии

Дюйзен И. В.²

д.м.н. ведущий науч. сотр. чл. корр., профессор РАН

1 – ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Минздрава России. 690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, д. 2; тел.: 8 (914) 70-40-350.

2 – ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия.

3 – ГБУЗ Приморская Краевая Клиническая Больница №1, Владивосток, Россия.

Автор для корреспонденции: Павлуш Дмитрий Георгиевич; **e-mail:** pavlush.dmitrij@yandex.ru
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В настоящей работе рассматриваются основные этиопатогенетические механизмы развития хронического полипозного риносинусита (ХПРС). Установлена связь некоторых нейротрофических факторов и сенсорных нейропептидов, которые способны вызвать нейрогенное воспаление, они увеличивают количество и объем полипозно измененной слизистой оболочки полости носа и верхних дыхательных путей. Данный материал дает общие представления о ХПРС, его этиологии, патогенезе и факторах которые его поддерживают. А также даются данные о способах и методах лечения ХПРС.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит (ХПРС), нейромедиаторы, сенсорные нейропептиды, нейротрофические факторы, Видиев нерв

doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-2-69-78

Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения

Проблема хронического полипозного риносинусита (ХПРС) занимает одно из центральных мест в медицине, а именно в оториноларингологии. ХПРС проявляется в виде полипозных

образований полости носа и рецидивирующим ростом. Несмотря на значительный прогресс в лечении ХПРС, число пациентов, страдающих данной патологией, увеличивается с каждым годом. Основным методом лечения и предупреждения ХПРС продолжает оставаться хирургическая операция.

Механизмы нейрональной регуляции функций верхних дыхательных путей ранее объяснялись исключительно деятельностью вегетативной нервной системы, но работы последних лет свидетельствуют о значительной роли афферентной нервной системы в организации основных функций слизистой оболочки – барьерной, защитной, секреторной и др.

Существует все больше доказательств, что большой вклад в поддержание симптомов инфекционного, аллергического, вазомоторного ринита, а также роста полипов в полости носа вносят нейропептиды. Взаимодействие с другими медиаторами воспаления, является сложностью для их межвидовой дифференцировки для интерпретации в экспериментах [20].

Полипы полости носа гипотетически провоцируются процессами нейрогенного воспаления, что приводит к ремоделированию тканей полости носа. У 25% пациентов с полипозным риносинуситом в анамнезе имеется бронхиальная астма, а важным фактором в поддержании данного процесса является нейрогенное воспаление. Основным симптомом полипов полости носа является постоянная заложенность носа, снижение (гипосмия) или отсутствие (аносмия) обоняния, с последующим изменением вкуса, но она может варьировать в зависимости от места и размера полипов. Пациенты также часто предъявляют жалобы на водянистые выделения из носа [9].

Участие афферентного звена и вегетативной нервной системы в развитии нейрогенного воспаления определяется тесными структурными связями между элементами нервной и иммунной системы и широкой сетью химических и рецептор-опосредованных взаимодействий между ними. Основными сигнальными молекулами выступают нейромедиаторы, нейропептиды и нейротрофические факторы.

Нейропептиды – это белки, синтезирующиеся в нервных клетках, передающиеся по аксонам в нервные окончания, где они накапливаются и хранятся в везикулах. При стимуляции нервных волокон, нейропептиды освобождаются и воздействуют на специфический рецептор, например на гладкие мышцы, артериальную стенку слизистую оболочку полости носа [20,17].

Вещество P (SP) это нейропептид, который оказывает воздействие на слизистую полости носа в виде гиперсекреции в железах полости носа, в артериоле вызывает вазодилатацию, экстравазацию плазмы; способствует дегрануляции тучных клеток с последующим выделением гистамина. Нейрокинин А (NKA) это сенсорный нейропептид, который вызывает вазодилатацию и отек слизистой полости носа. Пептид генетически

родственный кальцитонину (CGRP) оказывает мощный вазодилататорный эффект в слизистой оболочке полости носа. Вазоактивный интестинальный пептид (VIP) способствует вазодилатации сосудов в глубоких слоях слизистой оболочки полости носа. Оксид азота (NO) осуществляет межклеточную и внутриклеточную регуляцию, что позволяет NO участвовать в разнообразных физиологических процессах, а также стимулирует вазодилатацию с последующим отеком в респираторном эпителии полости носа.

Нейротрофические факторы, одним из которых является мозговой нейротрофический фактор (BDNF) вызывающий вазодилатацию и тем самым способствующий уменьшению проходимости дыхательных путей, аналогичными эффектами обладают фактор роста нервов (NGF) и нейротрофин-3 (NF3) [8,20].

Высокая пролиферативная активность полипозно измененной слизистой оболочки носа не является злокачественной, крайне редко вызывает внутричерепные и внутриорбитальные осложнения, но при этом отражается на качестве жизни пациентов, в связи со стойким затруднением носового дыхания, вплоть до полной обструкции носовых ходов, что вызывает нарушения в поддержании гомеостаза в полости носа и околоносовых пазухах. Рост полипов полости носа обусловлен различными патогенными факторами, которые сопровождаются активацией селективных патофизиологических механизмов. Инициировать пролиферативную активность в слизистой оболочке полости носа могут такие факторы как избыточная дегрануляция тучных клеток, нарушение нервно-трофической иннервации, денервация кровеносных и лимфатических сосудов [2,5,19].

Возможным механизмом действия нейротрофинов, является повышение пролиферативной активности при ХПРС, что приводит к торможению апоптоза [14].

Нервно-рефлекторная теория полипозного риносинусита – это одна из немногих теорий, которая рассматривает роль вегетативного дисбаланса в возникновении и течении патологии слизистых оболочек.

При преобладании симпатических импульсов возникают атрофические процессы, при преобладании парасимпатических вазомоторно-полипозные явления.

При обследовании пациентов с помощью передней и задней риноскопии можно диагностировать ХПРС, полипы возникают чаще всего из среднего носового хода и свисают в полость носа [2].

Полипы полости носа требуют обязательной морфологической экспертизы, чтобы исключить злокачественность или иную патологию, например инвертируемую папиллому, антрохоанальные полипы, плоскоклеточные карциномы, эстезионейробластому, гемангиоперицитому, носовые глиомы, юношескую носоглоточную ангиофибром [9, 16].

Полипы полости носа безболезненные к пальпации и редко вызывают носовые кровотечения [21].

Гистологическая картина при ХПРС представлена мерцательным цилиндрическим эпителием с утолщением базальной мембраны, отеком стромы, минимальной васкуляризацией или полным отсутствием сосудов, инфильтрацией плазматическими клетками, фибробластами, эозинофилами. Последние составляют до 85% популяции инфильтатов, остальные клетки преимущественно нейтрофилы.

Классификация

На основании эндоскопического исследования полости носа некоторые авторы выделяют 4 стадии распространенности полипозного процесса:

I стадия – стойкий диффузный отек слизистой оболочки в среднем носовом ходе;

II стадия – полипы, не выходящие за границы среднего носового хода;

III стадия – полипы, выходящие за границы среднего носового хода и/или полипозные изменения слизистой оболочки на медиальной поверхности средней носовой раковины;

IV стадия – полипы в общем носовом ходе, исходящие из среднего носового хода, средней носовой раковины, а также слизистой оболочки верхней или нижней раковины и перегородки носа [6,7].

Выделяют также: диффузный полипоз который характеризуется поражением всех околоносовых пазух и солитарные полипы (антрохоанальные, сфенохоанальные, этмохоанальные) часто односторонние процессы, когда поражается одна пазуха [3].

Микроскопически полипы классифицируют следующим образом: фиброзно-отечные полипы, фиброзно-железистые, железистые, простые, фиброзно-сосудистые полипы, сочетание различных форм [1,10,12].

Морфологический профиль полипов характеризуется: мерцательным цилиндрическим эпителием, утолщением базальной мембраны, малым количеством или отсутствием сосудов, отеком стромы, инфильтрацией плазматическими клетками и эозинофилами в зависимости от микроскопического типа полипов полости носа [2,4].

Методы лечения ХПРС

Основа лечения ХПРС включает в себя сочетание хирургических и терапевтических методик, выбор метода происходит индивидуально в зависимости от конкретного клинического случая.

Целью лечения является устранение или значительное уменьшение размера, количества, полипов в полости носа, улучшение дренажа околоносовых пазух, восстановление обоняния, облегчение и восстановление носового дыхания и улучшения качества жизни пациентов [13,15].

Хирургический метод: включает в себя удаление полипов с помощью проволочных петель различных моделей (Brunings, Schmidt, Krause,), а также с помощью конхотома Hartmann, используется и эндоскопический микроинструментарий, микродебрайдеры, эндоскопическая эндоназальная хирургия с применением шейверной техники, высокоэнергетические лазеры и в редких случаях пересечения Видиева нерва (нерв крыловидного канала).

Консервативный метод: включает в себя топическую интраназальную кортикостероидную терапию, системную глюкокортикостероидную терапию, антигистаминную терапию, иммуномодуляторную терапию.

Местное применение интраназальных топических стероидов в основном в виде спрея, при продолжительном применении и с целью профилактики рецидивов после хирургического лечения, приводит к улучшению состояния у пациентов с ХПРС в особенности в сочетании с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких. Их клиническая эффективность достигается за счет сочетания эффектов. Интраназальные топические стероиды способствуют снижению активности эозинофилов и их инфильтрации слизистой оболочки полости носа приводя к уменьшению макрофагов в верхних дыхательных путях, тем самым подавляя выработку медиаторов воспаления (цитокинов, гистамина) предотвращая их повышенную жизнеспособность и активацию. Интраназальные топические стероиды оказывают влияние на уменьшение размера полипов.

Также в лечении используются системные глюкокортикостероиды, которые оказывают влияние на эозинофилы, уменьшая секрецию цитокинов в слизистой оболочке носа. При этом облегчаются носовые симптомы, такие как чихание, заложенность носа, уменьшается ринорея и улучшается обоняние. Эти средства обычно менее предпочтительны в обширном списке методов и препаратов при лечении ПРС, но применимы у пациентов перед операцией или в тяжелых клинических случаях, особенно при сочетании с бронхиальной астмой или аллергией. Они уменьшают размер полипов до операции, снижая риск интраоперационного кровотечения и тем самым повышая эффективность местной терапии. Системные кортикостероиды должны применяться с

осторожностью, очень тщательно взвешиваться риск и польза у пациентов с сахарным диабетом, гипертонией, психиатрическими расстройствами, остеопорозом, туберкулезом, глаукомой и язвенной болезнью желудка.

Кортикостероиды, как системные, так и интраназальные, являются основой консервативной терапии при полипозном риносинусите.

Антигистаминные препараты – это не препараты первой необходимости при лечении ПРС. Однако, когда у пациента с ХПРС имеется в анамнезе сезонный или круглогодичный аллергический ринит, повышается риск обострения и усугубления симптомов носовой обструкции. Данная группа пациентов должна получать антигистаминные препараты 2 поколения, особенно во время обострения симптомов аллергического ринита, но антигистаминные препараты не влияют на размер или количество полипов полости носа [11,13].

Капсаицин – алкалоид содержащийся в различных видах стручкового перца, представляет собой высокоселективный агонист ванилоидного рецептора с транзитным рецепторным потенциалом 1-го типа (TRPV1). Эффект капсаицина заключается в активации рецепторов, экспрессирующих TRPV1, что приводит к развитию ощущения жжения и обильного слезотечения вследствие высвобождения вазоактивных нейропептидов.

Топическое применение капсаицина в виде аппликации на слизистую оболочку полости носа вызывает истощение нейропептидов в слизистой и дегенерацию немиелинизированных сенсорных волокон. В исследованиях Vaudoin с соавторами продемонстрировал значительное снижение объема ХПРС по данным компьютерной томографии после 5 дней лечения интраназального введения капсаицина с увеличением дозы (30-100 ммоль/л), но при введении в полость носа капсаицина появляется ощущение жжения на слизистой оболочке носа, ограничивающее его широкое применение для пациентов [16,18].

Существуют новые разработанные направления по консервативной терапии полипозного риносинусита.

Новые терапевтические возможности

Методы воздействия на систему нейропептидов заключаются в следующем:

- 1 – ингибирование выделения пептидов,
- 2 – предотвращение высвобождения нейропептидов,

3 – подавление активности циркулирующих в тканях нейротрофических и нейропептидных молекул.

4 – выявление антагонистов на уровне рецепторов,

5 – модулирование энзимов по разрушению пептидов.

Известные физиологические и патологические процессы, происходящие в слизистой оболочке носа, являются сложным механизмом взаимодействия с основными группами воспалительных агентов (гистамин, кинины, лейкотриены и нейропептиды). Имеются данные о том, что нейропептиды являются важными факторами во всех функциях полости носа. Они оказывают действие на слизистую оболочку полости носа по расширению сосудов, по увеличению железистой секреции, мукоцилиарной активности, гуморального и клеточного иммунитета.

Список литературы

1. Завадский А.В., Завадский Н.В. Цитология полипоза носа и ее отношение к патогенезу заболевания. *Вестник ушных, носовых и горловых болезней* 2011; (1): 8-17.
2. Лепейко Ю.Б., Невзорова В.А., Гилицанов Е.А., Дюйзен И.В., Павлуш Д.Г. Изменение активности нейрокининовой системы в слизистой оболочке верхних дыхательных путей крыс при моделировании хронического табакокурения. *Сибирский научный медицинский журнал* 2015; 35 (1): 19-27.
3. Лопатин А.С., Гамов В.П. Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения. М.: Практическая медицина, 2014. 64 с.
4. Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Анализ современных представлений об этиопатогенезе полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология* 2016; (6): 95-102.
5. Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Морфологическая организация и клеточный профиль в полипозной ткани полости носа. 5-я межвузовская научно-практическая конференция молодых учёных (Тверь, 23 ноября 2017 г.). Тверь, 2017. С. 333-334.
6. Солдатов И.Б., Храппо Н.С., Щербаков В.А. Вариант классификации полипозного синусита. *Российская ринология* 1997; (2): 16.
7. Bateman Neil D., Fahy Colm. Nasal polyps: Still more questions than answers. *The Journal of Laryngology & Otology* 2003; (1): 1-9.
8. Baudoin T., Kalogjera L., Hat J.I. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2000; 120 (2): 307-11.
9. Drake-Lee A.B. Nasal polyps. *Hospital Med.* 2004; 65: 264-267.
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. Pocket Guide EPOS European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar; (23): 1-298.
11. Jonathan R. N., Kim W. Ah-See. A review of nasal polyposis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(2): 507-512.

12. Malekzadeh Sonya, McGuire John F. The New Histologic Classification of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003; (3): 221-226.
13. Mygind N., Dahl R., Bachert C. Nasal polyposis, eosinophils dominated inflammation and allergy. *Thorax* 2000; 55(2): 79-83.
14. Nassenstein C., Braun A., Erpenbeck V.J., Lommatzsch M., Schmidt S., Krug N., et al. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. *J Exp Med.* 2003; 198: 67-455.
15. Nockher W. A., Renz H. Neurotrophins in allergic diseases: From neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 583-589
16. Peth G., Braun A., Meents N., Kerzel S., Quarcoo D., Raap U., et al. Augmentation of allergic early-phase reaction by nerve growth factor. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 818-26.
17. Swoboda S., Thulesius H.L., Jessen M. Paradoxical increase in nasal airway resistance after topical nasal decongestion – does it really exist? A retro- and prospective study. *Clin Otolaryngology* 2016; 41(6): 689-693.
18. Vento S.L., Ertama L.O., Hytonen M.L., Wolff C.H., Malmberg C.H. Nasal polyposis: Clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 209-14.
19. Vergnolle N., Denadai-Souza A., Martin L., Vieira de Paula M.A., Werneck de Avellar M.C., Muscará M.N., Cenac N. A role for transient receptor potential vanilloid 4 in tonic-induced neurogenic inflammation. *Br. J Pharmacol.* 2010; (5): 1161-1173.
20. Woodhead C.J. Neuropeptides in nasal mucosa. *Clin. Otolaryngol.* 1994; 19: 277-286.
21. Zhang P.J., Weber R., Liang H.-H., Pasha T.L., LiVolsi V.A. Growth Factors and Receptors in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma and Nasal Polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (11): 1480-1484.

Chronic polyposis rhinosinusitis: etiopathogenetic mechanisms of its occurrence

Pavlush D. G.¹

Postgraduate, Central Research Laboratory, Assistant, Chair for Histology, Embryology and Cytology

Pavlush E. N.³

Therapist

Matveeva N. U.¹

Doctor of Medicine, Head, Chair for Histology, Embryology and Cytology

Kalinichenko S. G.¹

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Histology, Embryology and Cytology

Dyuzen I. V.²

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher

1 – Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

2 – National Scientific Center of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia.

3 – Primary Regional Clinical Hospital №1, Vladivostok, Russia

Corresponding Author: Pavlush Dmitry Georgievich; **e-mail:** pavlush.dmitrij@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

In the present review, the main etiopathogenetic mechanisms of the development of chronic polypous rhinosinusitis (HPRS) are considered. The interrelationship of some neurotrophic factors and sensory neuropeptides capable of causing neurogenic inflammation is established. As a result, the amount and volume of the polypositively altered mucosa of the nasal cavity and upper respiratory tract is increased. The article gives a general idea of HPRS, its etiology, pathogenesis and the supporting factors. Data on ways of and methods of treatment of HPRS are also given.

Keywords: chronic polypous rhinosinusitis (HPRS), neurotransmitters, sensory neuropeptides, neurotrophic factors, Vidic nerve

References

1. Zavadskij A.V., Zavadskij N.V. Citologija polipoza nosa i ee otnoshenie k patogenezu zabolevanija [Cytology of the polyposis of the nose and its relation to the pathogenesis of the disease]. *Vestnik ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej [Bulletin of the ear, nose and throat diseases]* 2011; (1): 8-17. (In Russ.)
2. Lepejko Ju.B., Nevzorova V.A., Gilifanov E.A., Djujzen I.V., Pavlush D.G. Izmenenie aktivnosti nejrokininovoju sistemy v slizistoj obolochke verhnih dyhatel'nyh putej krysz pri modelirovanii hronicheskogo tabakokurenija [Change in the activity of the neurokinin system in the mucous membrane of the upper respiratory tract of rats during the modeling of chronic smoking]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]* 2015; 35 (1): 19-27. (In Russ.)
3. Lopatin A.S., Gamov V.P. Ostryj i hronicheskij rinosinusit: jetiologija, patogenez, klinika, diagnostika i principy lechenija [Acute and chronic rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment principles]. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2014. (In Russ.)
4. Pavlush D.G., Djujzen I.V. Analiz sovremennyh predstavlenij ob etiopatogeneze polipoznogo rinosinusita [Analysis of modern ideas about the etiopathogenesis of polypous rhinosinusitis]. *Rossijskaja otorinolaringologija [Russian Otorhinolaryngology]* 2016; (6): 95-102. (In Russ.)
5. Pavlush D.G., Djujzen I.V. Morfologicheskaja organizacija i kletochnyj profil v polipoznoj tkani polosti nosa. 5-ja mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskoi konferencii molodyh uchjonyh (Tver', 23 nojabrja 2017 g.) [Morphological organization and cellular profile in the polypous tissue of the nasal cavity. 5-th Inter-University Scientific and Practical Conference of Young Scientists (Tver, November 23, 2017)]. Tver, 2017. p. 333-334. (In Russ.)
6. Soldatov I.B., Hrappo N.S., Shherbakov V.A. Variant klassifikacii polipoznogo sinusita [Optional classification of polyposis sinusitis]. *Rossijskaja rinologija [Russian rhinology]* 1997. (2): 16. (In Russ.)
7. Bateman Neil D., Fahy Colm. Nasal polyps: Still more questions than answers. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology* 2003; (1): 1-9.
8. Baudoin T., Kalogjera L., Hat J.I. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2000; 120 (2): 307-11.
9. Drake-Lee A.B. Nasal polyps. *Hospital Med.* 2004; 65: 264-267.
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. Pocket Guide EPOS European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar; (23): 1-298.
11. Jonathan R. N., Kim W. Ah-See. A review of nasal polyposis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(2): 507-512.

12. Malekzadeh Sonya, McGuire John F. The New Histologic Classification of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003; (3): 221-226.
13. Mygind N., Dahl R., Bachert C. Nasal polyposis, eosinophils dominated inflammation and allergy. *Thorax* 2000; 55(2): 79-83.
14. Nassenstein C., Braun A., Erpenbeck V.J., Lommatzsch M., Schmidt S., Krug N., et al. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. *J Exp Med.* 2003; 198: 67-455.
15. Nockher W. A., Renz H. Neurotrophins in allergic diseases: From neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 583-589
16. Peth G., Braun A., Meents N., Kerzel S., Quarcoo D., Raap U., et al. Augmentation of allergic early-phase reaction by nerve growth factor. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 818-26.
17. Swoboda S., Thulesius H.L., Jessen M. Paradoxical increase in nasal airway resistance after topical nasal decongestion – does it really exist? A retro- and prospective study. *Clin Otolaryngology* 2016; 41(6): 689-693.
18. Vento S.L., Ertama L.O., Hytonen M.L., Wolff C.H., Malmberg C.H. Nasal polyposis: Clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 209-14.
19. Vergnolle N., Denadai-Souza A., Martin L., Vieira de Paula M.A., Werneck de Avellar M.C., Muscará M.N., Cenac N. A role for transient receptor potential vanilloid 4 in tonicity-induced neurogenic inflammation. *Br. J Pharmacol.* 2010; (5): 1161-1173.
20. Woodhead C.J. Neuropeptides in nasal mucosa. *Clin. Otolaryngol.* 1994; 19: 277-286.
21. Zhang P.J., Weber R., Liang H.-H., Pasha T.L., LiVolsi V.A. Growth Factors and Receptors in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma and Nasal Polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (11): 1480-1484.